



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

Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

**Eficácia e tolerância do *peeling* de fenol-cróton 1,6%
versus imiquimode 5% tópico no tratamento de
queilites actínicas: um ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Profa. Dra. Anna Carolina Miola

Botucatu
2025

Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

Eficácia e tolerância do *peeling* de fenol-cróton
1,6% *versus* imiquimode 5% tópico no tratamento
de queilites actínicas: um ensaio clínico
randomizado

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina, Universidade
Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título
de Doutor em Fisiopatologia em
Clínica Médica.

Orientador: Prof.Dr. Hélio Amante Miot
Coorientador: Profa.Dra. Anna Carolina Miola

Botucatu
2025

G213e

Garbers, Luiz Eduardo Fabricio de Melo

Eficácia e tolerância do peeling de fenol-cróton 1,6% versus imiquimode 5% tópico no tratamento de queilites actínicas: : um ensaio clínico randomizado. /

Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers. -- Botucatu, 2025

80 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Coorientadora: Anna Carolina Miola

1. lábio. 2. câncer de células escamosas. 3. tratamento. 4. imiquimode. 5. cróton. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LUIZ EDUARDO FABRÍCIO DE MELO GARBERS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 19 dias do mês de dezembro do ano de 2024, às 09:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LUIZ EDUARDO FABRÍCIO DE MELO GARBERS, intitulada **Eficácia e tolerância do peeling de fenol-cróton 1,6% versus imiquimode 5% tópico no tratamento de queilites actínicas: um ensaio clínico randomizado**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. GABRIEL PERES (Participação Virtual) do(a) Dermatology PG tutor / Lerna/University of South Wales - Cardiff, United Kingdom, Prof. Dr. ROBERTO BUENO FILHO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Dermatologia / FM/São Paulo - Usp. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: aprovado . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. HELIO AMANTE MIOT



Documento assinado digitalmente

HELIO AMANTE MIOT

Data: 19/12/2024 07:44:19-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

IMPACTO ESPERADO PARA A SOCIEDADE

Português:

Os resultados dessa tese de doutorado permitirão o tratamento efetivo de uma patologia cutânea com alta morbidade e potencial cancerização e metástase. As maiores taxas de cura das queilites actínicas associado a baixos custos permitirão o emprego do *peeling* de fenol-cróton em serviços públicos no qual a Dermatologia está inserida como especialidade, impactando na redução de sua progressão para o carcinoma espinocelular.

English:

The results of this doctoral thesis will allow the effective treatment of a cutaneous pathology with high morbidity and potential cancerization and metastasis. The higher cure rates of actinic cheilitis associated with low costs will allow the use of phenol-croton peeling in public services in which Dermatology is included as a specialty, impacting the reduction of its progression to squamous cell carcinoma.

AGRADECIMENTOS

Em toda a minha trajetória, nenhuma conquista seria possível sem a bênção infinita de Deus, iluminando e guiando cada passo diariamente. Agradeço ao apoio incondicional e essencial da minha tão amada família. Meus pais, meus avós (sobretudo minha vó Edith) e meu irmão que mesmo fisicamente distantes se fizeram presentes durante todo o meu caminho. Sem eles, nenhuma conquista teria tanto significado.

Aos meus orientadores Prof. Dr. Hélio Amante Miot e Profa. Dra. Anna Carolina Miola, grandes inspirações na Dermatologia e hoje também queridos amigos, agradeço imensamente por tanta paciência, dedicação e conhecimento. Vocês sempre serão os grandes responsáveis pelo meu amadurecimento na pesquisa científica e na vida profissional. Obrigado por sempre acreditarem em mim e serem a minha fonte de motivação diária.

Ao departamento de Dermatologia da UNESP, professores, residentes e funcionários, agradeço por todo o conhecimento e amizade que me proporcionaram, me acolhendo de uma forma muito especial. Terei sempre orgulho da minha formação. Sou grato a todos que de alguma forma, direta ou indiretamente, trilharam esse caminho junto a mim.

Agradeço aos pacientes que participaram do estudo e realizaram os tratamentos médicos necessários para sua condução. A confiança e a disponibilidade demonstradas foram essenciais para o desenvolvimento da pesquisa e para o avanço do conhecimento.

SUMÁRIO

I. LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	6
II. RESUMO	7
III. ABSTRACT	10
IV. INTRODUÇÃO.....	13
4.1 Anatomia da mucosa labial.....	13
4.2 Queilite actínica e campo de cancerização: conceitos	13
4.3 Carcinoma espinocelular da mucosa labial	19
4.4 Tratamentos disponíveis para QA	22
4.5 Imiquimode	24
4.6 <i>Pelling</i> profundo de fenol-cróton.....	26
4.7 Diluição de Hetter	28
4.8 <i>Peeling</i> fenol-cróton labial	31
V. BIBLIOGRAFIA	33
VI. OBJETIVOS.....	39
6.1 Objetivo geral.....	39
6.2 Objetivos específicos.....	39
VII. ARTIGO	40
VIII. CONCLUSÃO.....	69
IX. PERSPECTIVAS	70
X. ANEXOS.....	71
XI. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA	74
XII. ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO	78

I. LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1,6%-CROTON: peeling de fenol-cróton na concentração de 1,6% de cróton

5%-IMI: imiquimode tópico a 5%

ALA: ácido 5-delta aminolevulínico

CEC: carcinoma espinocelular

CIS: carcinoma *in situ*

DNA: do inglês *deoxyribonucleid acid*: ácido desoxirribonucleico

FDA: do inglês *Food and Drug Administration*: órgão regulatório de alimentos e medicamentos

FGFR3: receptor 3 do fator de crescimento de fibroblasto

GAIS: do inglês *Global Aesthetic Improvement Scale*: escala de melhora global estética

HPV: *Human Papilloma Virus*

IL: interleucina

KIN: do inglês *keratinocyte intraepidermla neoplasia*: neoplasia intraepitelial queratinocítica

MAL: do inglês *Methyl aminolevulinate*: ácido aminolevulínico

MDM-2: do inglês *muricie double minute 2*: muricie duplo minuto 2

NNT: número necessário para tratar

PGE2: prostaglandina E2

QA: queilite actínica

REBEC: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RNA: do inglês *ribonucleid acid*: ácido ribonucleico

TFD: terapia fotodinâmica

TH1: do inglês *type 1 T helper*: ajudante tipo T1

UNESP: Universidade Estadual Paulista

UV: ultravioleta

UVB: ultravioleta tipo B

WHO: do inglês *World Heath Organization*: Organização Mundial da Saúde

II. RESUMO

A queilite actínica (QA) é uma lesão classificada como alteração potencialmente maligna, que consiste na inflamação da mucosa labial devido à exposição solar crônica. Estima-se que de 3,9 até 28,4% da população brasileira possa ser acometida. Leucoplasia é a forma mais frequente da QA. Existem diversos tratamentos para as QAs objetivando à prevenção do surgimento do carcinoma espinocelular (CEC), tais como: terapia fotodinâmica, criocirurgia, ablação com laser de CO₂, terapia fotodinâmica, eletrodissecção, vermilionectomia e o uso de agentes tópicos isolados ou combinados com intervenções, como imiquimode 5% e 5-fluoracil. Até o momento, no entanto, não existe um tratamento consensual.

O imiquimode é um medicamento tópico estimulante da resposta imune inata através do *toll-like receptor 7* com ação indireta antiviral e antitumoral, com boa resposta no tratamento da queilite actínica. O *peeling* profundo de fenol-cróton, por sua vez, atua destruindo por completo a epiderme e remodelando o colágeno e fibras elásticas dérmicas promovendo, ao final de 15 a 21 dias, a reepitelização local com queratinócitos jovens e sem displasia. Dessa forma, o *peeling* de fenol-cróton pode ser uma nova estratégia terapêutica rápida e de baixo custo para o tratamento das QAs.

O objetivo desse estudo foi comparar a eficácia do *peeling* de fenol-cróton 1,6% *versus* imiquimode 5% tópico no tratamento das QAs do lábio inferior.

Foi conduzido um ensaio clínico aberto, paralelo, randomizado, comparativo e controlado. Trinta e seis pacientes com idade acima de 18 anos e diagnóstico histológico de QA no lábio inferior e sem tratamento prévio para QA nas últimas oito semanas foram incluídos e divididos em dois grupos: 18 pacientes foram submetidos ao *peeling* de fenol cróton a 1,6% e 18 pacientes foram tratados com imiquimode 5% creme à noite, três vezes na semana, durante trinta dias.

Ocorreram reavaliações em uma, três e oito semanas e após seis meses do início dos tratamentos. O desfecho primário foi o *clearance* completo das QAs no D180 e os secundários constituíram os efeitos adversos, tolerabilidade, preferência por tratamentos e alterações histopatológicas nas áreas tratadas.

O grupo consistiu em 36 pacientes, homogêneos quanto às principais características demográficas. Não houve desistências ou desvios de protocolo para esta amostra. Nenhum paciente desenvolveu CEC durante os 180 dias de acompanhamento.

Após oito semanas das intervenções, a remissão clínica total da QA foi alcançada em 17 participantes (94%; IC 95% 72-99%) do grupo 1,6%-CROTON; entretanto, nenhum participante (0%; IC 95% 0-21%) do grupo 5%-IMI estava livre da leucoplasia e hiperqueratose ($p < 0,01$).

Reduções no borramento da borda do vermilhão, discromia, leucoplasia e hiperqueratose foram mais proeminentes no grupo 1,6%-CROTON ($p \leq 0,01$). Leucoplasia (*clearance* 6%) e ulceração (*clearance* 61%) foram detectadas em D180 no grupo 5%-IMI. A remissão clínica total no D180 foi igual à do D56. O número estimado necessário para tratar (NNT) e a redução absoluta do risco para remissão clínica foram de 1,1 (IC 95% 1,0-1,2) e 94% (84-99%) no D56 ($p < 0,001$).

Em relação à melhora geral do lábio inferior desde o início do tratamento até o D180 o escore GAIS foi superior no grupo 1,6%-CROTON ($p < 0,01$). Todos os participantes do grupo 1,6%-CROTON experimentaram melhora no D180, já a melhora geral foi observada em somente 12 participantes (67%; IC 95% 50-83%) do grupo 5%-IMI.

A avaliação histológica revelou que o escore KIN, a intensidade da elastose solar, hiperqueratose, hipergranulose e paraqueratose diminuíram para o grupo 1,6%-CROTON, mas não para o grupo 5%-IMI ($p < 0,05$). A remissão histológica (KIN = 1) foi alcançada em 13 participantes (72%; IC 95% 49-87%) do grupo 1,6%-CROTON e em 3 (17%; IC 95% 5-40%) do grupo 5%-IMI ($p < 0,01$).

O NNT estimado e a redução do risco absoluto para remissão histológica foram de 1,8 (IC 95% 1,2-3,5) e 56% (29-83%) no D56 ($p < 0,001$). A análise interina deste grupo de inclusão primário levou à interrupção precoce do ensaio por futilidade, uma vez que foi detectada diferença significativa entre os grupos de tratamento.

Os efeitos adversos mais intensos no grupo 1,6%-CROTON ocorreram no D7 e diminuíram no D21. Em contraste, no grupo 5%-IMI, os efeitos adversos persistiram até o D21. No D56, nenhum efeito adverso foi relatado. Nenhuma cicatriz foi detectada em nenhum participante do estudo.

Dez participantes do grupo 5%-IMI que não obtiveram remissão clínica se submeteram ao tratamento subsequente com uma sessão de *peeling* labial com fenol-cróton a 1,6%. Sete (70%) deles apresentaram eliminação total das lesões após 180 dias de acompanhamento.

Ensaio clínico que avaliam a eficácia dos tratamentos tópicos para QA são escassos. No estudo, o tratamento da QA com sessão única de *peeling* de fenol-cróton a 1,6% apresentou resultados clínicos e histológicos superiores aos do creme tópico de imiquimode a 5%, três vezes por semana, durante um mês.

A alternativa do uso do *peeling* de fenol-cróton a 1,6% permite o tratamento das variadas apresentações clínicas de QAs nos diversos níveis da atenção à saúde, oferecendo uma opção de baixo custo, viável e efetiva em uma única aplicação, realizada pelo dermatologista. Isso contrasta com os tratamentos dependentes da aplicação do paciente em múltiplas sessões (como

o imiquimode tópico) e propensos à má adesão, especialmente devido aos efeitos adversos, que podem comprometer a eficácia da intervenção.

As potenciais limitações do estudo são seu desenho monocêntrico e a interrupção precoce, devido à análise interina que detectou diferenças consistentes entre os grupos. Somado a isso, uma maior duração do tratamento poderia melhorar a eficácia do imiquimode.

Concluindo, uma única sessão de *peeling* de fenol-cróton a 1,6% produziu resultados clínica e histologicamente superiores com menor tempo de inatividade do que o creme tópico de imiquimode a 5% por 30 dias para o tratamento de QA.

Palavras-chave: Neoplasias cutâneas, Fenol, Imiquimode, Oncologia, Diluição, Queilite, Carcinoma de Células Escamosas, Lábio.

III. ABSTRACT

Actinic Cheilitis (AC) is a potentially malignant lesion, consisting of inflammation of the lip mucosa due to chronic sun exposure. It is estimated that between 3.9% and 28.4% of the Brazilian population may be affected. Leukoplakia is the most common form of AC. There are various treatments for ACs aimed at preventing the development of squamous cell carcinoma (SCC), such as photodynamic therapy, cryosurgery, CO₂ laser ablation, photodynamic therapy, electrodesiccation, vermilionectomy, and the use of topical agents alone or combined with interventions, such as 5% imiquimod and 5-fluorouracil. However, there is currently no consensus treatment.

Imiquimod is a topical medication that stimulates innate immune response through toll-like receptor 7, with indirect antiviral and antitumor effects, and shows good response in the treatment of actinic cheilitis. The phenol-croton deep peel, in turn, completely destroys the epidermis and remodels collagen and dermal elastic fibers, promoting local re-epithelialization with young keratinocytes free of dysplasia within 15 to 21 days. Thus, the phenol-croton peel may offer a new, rapid, and low-cost therapeutic strategy for treating ACs.

The aim of this study was to compare the efficacy of 1.6% phenol-croton peel versus 5% topical imiquimod in treating ACs on the lower lip.

An open, parallel, randomized, comparative, and controlled clinical trial was conducted. Thirty-six patients over 18 years of age with histologically confirmed AC on the lower lip and no previous AC treatment within the last eight weeks were included and divided into two groups: 18 patients underwent the 1.6% phenol-croton peel, and 18 patients were treated with 5% imiquimod cream at night, three times a week, for 30 days.

Reassessments occurred at one, three, and eight weeks, and after six months from the start of treatments. The primary endpoint was complete clearance of ACs at D180, and secondary outcomes included adverse effects, tolerability, treatment preference, and histopathological changes in treated areas.

The group consisted of 36 patients, homogeneous in terms of main demographic characteristics. There were no dropouts or protocol deviations for this sample, and no patients developed SCC during the 180-day follow-up.

After eight weeks of interventions, total clinical remission of AC was achieved in 17 participants (94%; 95% CI 72-99%) in the 1.6%-CROTON group, but no participants (0%; 95% CI

0-21%) in the 5%-IMI group were free of leukoplakia and hyperkeratosis ($p<0.01$). Reductions in vermilion border blurring, dyschromia, leukoplakia, and hyperkeratosis were more prominent in the 1.6%-CROTON group ($p\leq 0.01$). Leukoplakia (6% clearance) and ulceration (61% clearance) were observed at D180 in the 5%-IMI group. Total clinical remission at D180 was the same as at D56. The estimated number needed to treat (NNT) and absolute risk reduction for clinical remission were 1.1 (95% CI 1.0-1.2) and 94% (84-99%) at D56 ($p<0.001$).

Regarding overall improvement of the lower lip from baseline to D180, the GAIS score was superior in the 1.6%-CROTON group ($p<0.01$). All participants in the 1.6%-CROTON group showed improvement at D180, while overall improvement was observed in only 12 participants (67%; 95% CI 50-83%) in the 5%-IMI group.

Histological assessment revealed that the KIN score, intensity of solar elastosis, hyperkeratosis, hypergranulosis, and parakeratosis decreased for the 1.6%-CROTON group but not for the 5%-IMI group ($p<0.05$). Histological remission (KIN = 1) was achieved in 13 participants (72%; 95% CI 49-87%) in the 1.6%-CROTON group and in 3 (17%; 95% CI 5-40%) in the 5%-IMI group ($p<0.01$).

The estimated NNT and absolute risk reduction for histological remission were 1.8 (95% CI 1.2-3.5) and 56% (29-83%) at D56 ($p<0.001$). Interim analysis of this primary inclusion group led to early trial discontinuation for futility, as significant differences were detected between treatment groups.

The most intense adverse effects in the 1.6%-CROTON group occurred at D7 and decreased by D21. In contrast, adverse effects in the 5%-IMI group persisted until D21. No adverse effects were reported by D56, and no scarring was detected in any participant.

Ten participants from the 5%-IMI group who did not achieve clinical remission underwent subsequent treatment with a session of 1.6% phenol-croton lip peel. Seven (70%) of them achieved total lesion clearance after 180 days of follow-up.

Clinical trials assessing the efficacy of topical treatments for AC are scarce. In this study, treatment of AC with a single session of 1.6% phenol-croton peel showed superior clinical and histological results compared to 5% topical imiquimod cream applied three times a week for one month.

The 1.6% phenol-croton peel offers a low-cost, feasible, and effective option for treating various clinical presentations of AC at different levels of healthcare, administered by dermatologists in a single application. This contrasts with patient-applied treatments requiring multiple sessions

(like topical imiquimod), which may have poor adherence due to adverse effects that could compromise intervention efficacy.

Potential limitations of the study include its single-center design and early discontinuation due to interim analysis detecting consistent differences between groups. Additionally, a longer treatment duration could improve the efficacy of imiquimod.

In conclusion, a single session of 1.6% phenol-croton peel produced clinically and histologically superior results with shorter downtime than 5% topical imiquimod cream for 30 days in the treatment of AC.

Keywords: Skin Neoplasms, Phenol, Imiquimod, Oncology, Dilution, Cheilitis, Squamous Cell Carcinoma, Lip.

IV. INTRODUÇÃO

4.1 ANATOMIA DA MUCOSA LABIAL

Os lábios são fundamentais por possuírem funções primordiais, tais como: auxiliar na fonação, proteção da dentição e expressão facial de emoções[1]. Nesse contexto, as afecções neoplásicas do lábio tendem a exigir tratamentos com elevada morbidade com impactos funcionais, sociais, emocionais e estéticos[1].

A formação embrionária do lábio ocorre por volta do 38º dia de gestação, quando a fusão dos processos da face do embrião se completa[2]. A porção superior resulta da fusão dos processos maxilares e nasais mediais, cujo crescimento medial desloca anteriormente o processo frontonasal, enquanto o lábio inferior é composto da fusão dos dois processos mandibulares ao nível da linha média[2].

A semi-mucosa labial apresenta papilas dérmicas numerosas e abundantes fibras elásticas na lâmina própria. Seu epitélio é estratificado, marcado pela ausência de estrato granuloso e com poucas camadas, sendo que a camada córnea tem espessura decrescente da borda da pele até a mucosa [3]. Essas características somadas a um tecido conjuntivo bem vascularizado tornam sua coloração avermelhada[3]. Sua composição não contém glândulas, folículos pilosos ou glândulas sudoríparas, mas contém algumas glândulas sebáceas (glândulas de Fordyce) [3][4]. O epitélio do vermilhão é distinto, apresentando um estrato córneo muito fino, tornando-o sensível à radiação ultravioleta[3]. Os melanócitos são abundantes na camada basal dos fototipos mais altos, o que não acontece nos indivíduos de pele branca[3].

O arcabouço muscular baseia-se no potente músculo orbicular da boca, um músculo estriado que se estende da porção inferior do nariz até a superior do queixo[5][6]. O encontro do lábio superior com o inferior forma ângulos chamados de comissuras orais[1]. Um dos principais sinais de jovialidade é a definição do filtro no lábio superior, uma depressão na linha média da columela até a borda superior do vermilhão[1].

4.2 QUEILITE ACTÍNICA E CAMPO DE CANCERIZAÇÃO: CONCEITOS

A queilite actínica (QA), descrita pela primeira vez em 1923 por Ayres, é uma lesão potencialmente maligna, cuja principal causa é a exposição solar[7]. Tem como sinônimos queilite

solar, lábio do fazendeiro e lábio de marinho[8]. Sua prevalência é de 3,9 até 28,4% da população brasileira[4]. Apresenta predominância no lábio inferior de homens caucasianos, atingindo principalmente a quarta década de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade[7]. Associa-se frequentemente a outras condições malignas e pré-malignas da pele exposta ao sol, como: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e ceratoses actínicas[9]. Atinge trabalhadores que desenvolvem suas atividades expostos à radiação UVB de forma crônica, com predileção a regiões tropicais[10].

O lábio inferior é o local preferido para a sua formação, devido à perfeita angulação da superfície com os raios UV do meio-dia, somado à carência de melanócitos e de queratinização dessa mucosa[4]. Em recente revisão bibliográfica, de um total de 582 pacientes de 38 estudos, 566 casos apresentaram lesão no lábio inferior contra 6 no superior e 10 em ambos (figura 1)[11]. Fatores de risco relatados são fototipos I e II, maiores de 60 anos, trabalhadores externos por mais de 25 anos, história prévia de melanoma, imunossupressão, alcoolismo, tabagismo, uso de voriconazol e de alguns fármacos fotossensibilizantes[12].



Figura 1: Queilite actínica, placa leucoplásica cuja localização mais comum é no lábio inferior (fonte: acervo de fotos do serviço de Dermatologia da UNESP).

Leucoplasia é a forma mais frequente de QA. A apresentação clínica inicial é uma placa leucoplásica, discretamente queratósica, associada à perda da nitidez do contorno labial, atrofia da borda do vermilhão do lábio e escurecimento da interface cutâneo-mucosa. À medida que a

lesão progride, áreas ásperas, hiperqueratósicas e ressecadas se estendem para a área úmida do lábio, podendo evoluir com ulceração focal (figura 2)[12].



Figura 2: Área eritematosa discretamente edematosa, com diagnóstico de queilite actínica crônica (fonte: acervo de fotos do serviço de dermatologia da UNESP).

Exulcerações, descamações, crostas persistentes, área de atrofia, e principalmente infiltração associada à perda da definição do vermilhão do lábio inferior podem ser indicativos clínicos de malignização local e são indicação para exame anatomopatológico (figura 3)[13] [29]. À avaliação dermatoscópica, observam-se áreas brancas sem estrutura, escamas, halos brancos no vermilhão do lábio e erosões[13]. Estima-se que 6 a 10% evolua para o carcinoma espinocelular (CEC) e, dos CECs do lábio, 95% originam-se de uma QA[14]. Ademais, metástases são quatro vezes mais comuns dos CEC oriundos de QA quando comparados aos CEC oriundos de ceratoses actínicas[14].



Figura 3: Placa eritematosa infiltrada e exulcerada, evolução da queilite actínica
(fonte: acervo de fotos do serviço de dermatologia da UNESP).

Seus diagnósticos diferenciais incluem: líquen plano, leucoplasia isolada, exulcerações e ulcerações isoladas, dermatite de contato do lábio, queilite granulomatosa e a fase inicial do CEC de mucosa[10].

A histologia da QA apresenta epitélio atrófico com infiltrado dérmico predominante de plasmócitos e degeneração elastótica do colágeno [15]. A evolução com atipias nucleares e mitoses anormais pode ser observada nos casos mais graves, dos quais alguns evoluirão para CEC invasivo[15]. O espectro de alterações pode ser dividido da seguinte forma[15]:

1. Epitélio normal: sem alterações histológicas
2. QA: alterações epiteliais restritas aos dois terços inferiores da epiderme, englobando as displasias leves e moderadas, subdivididas em:
 - a. Leve: acomete até um terço do epitélio;
 - b. Moderada (figura 4): acomete de um terço a dois terços do epitélio;
 - c. Grave (figura 5): acomete acima de dois terços do epitélio;
3. Carcinoma *in situ* (CIS ou bowenoide): todas as camadas do epitélio acometidas, sem invadir a camada basal;
4. Carcinoma superficial invasivo: alterações citológicas se estendendo até a derme superficial em graus variados, apresentando sulcos dilatados e alongados envoltos por áreas de dermoplasia dérmica;
5. Carcinoma espinocelular invasivo: exuberante presença de neoplasia na derme com áreas descontínuas da epiderme;

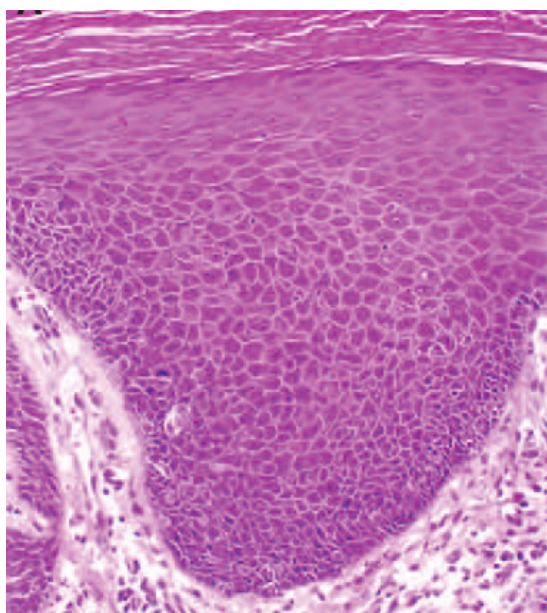


Figura 4: Histopatologia da queilite actínica com moderada displasia (fonte: Menta Simonsen Nico, Marcello; Rivitti, Evandro A.; Lourenço, Silvia Vanessa. Actinic cheilitis: Histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. Journal of Cutaneous Patholog 2007;34:309-14).

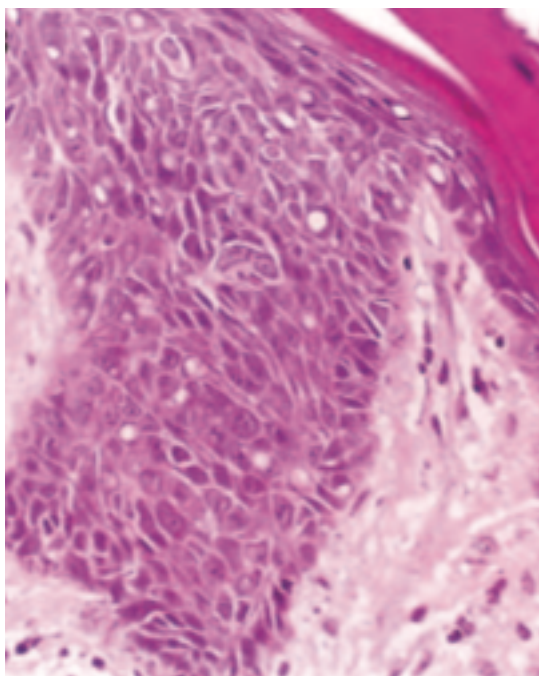


Figura 5: Histopatologia da queilite actínica com grave displasia (fonte: Menta Simonsen Nico, Marcello; Rivitti, Evandro A.; Lourenço, Silvia Vanessa. Actinic cheilitis: Histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. Journal of Cutaneous Patholog 2007;34:309-14).

O grau de displasia da QA é estratificado pela World Health Organization (WHO), dividindo as displasias em três: leve, moderada e grave[16]. Essa classificação é baseada em critérios

arquitetônicos e citológicos, tais como: perda da coesão intercelular, hiperqueratose irregular, aumento da razão núcleo/citoplasma, mitoses atípicas, aumento do tamanho e número dos nucléolos, disqueratose e presença de pérolas de queratina[16]. Divide-se as lesões segundo o *Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia* (KIN) em KIN1 considerado baixo grau histológico, apresentando atípias no terço inferior da epiderme, essas seriam as lesões de baixo risco uma vez que KIN 0 é improvável na pele cronicamente fotoexposta [15]. O KIN2 e KIN3 consistem, respectivamente, em atípias nos dois terços inferiores e em toda a epiderme que teriam maior chance de malignidade[15]. Embora esses critérios sejam amplamente aceitos, estudos tem demonstrado grande variabilidade das interpretações entre examinadores diferentes quanto ao grau de displasia epitelial[16].

Muito se avançou no estudo da patogênese molecular da QA: sugere-se que a alta expressão do p53 e do MDM-2 associada a mutações no receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3) seriam parcialmente responsáveis pela evolução UV-mediada da QA para o CEC invasivo[17].

O achado histopatológico mais importante consiste no grau da displasia epitelial[3]. Essa graduação em graus não guarda relação linear e clara com os achados clínicos acima descritos[3]. A hiperqueratose é atualmente o principal achado clínico associado às displasias de médio e alto grau. Isso é decorrente da maior produção de queratina após resposta protetora a exposição solar da mucosa labial[3]. O espessamento do estrato córneo é o principal marcador de transformação maligna (figura 6)[3].

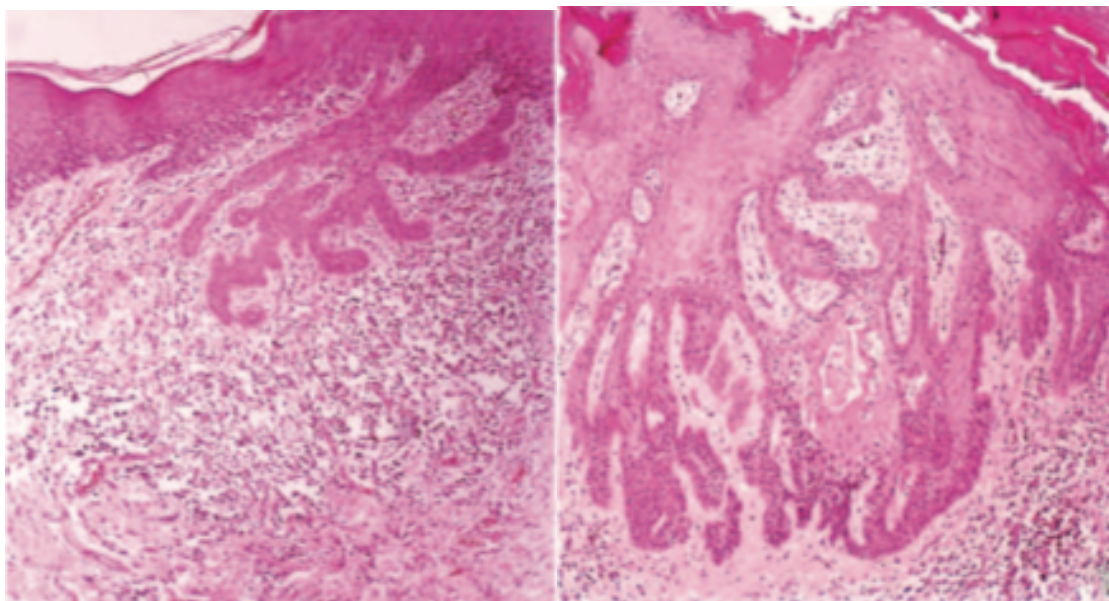


Figura 6: Histopatologia do carcinoma espinocelular. Observa-se carcinomas espinocelulares superficialmente invasivos com cristas alongadas e intensa atipia epitelial acometendo a porção superficial da lâmina própria. Na

figura direita observamos extensa fibroplasia (fonte: Menta Simonsen Nico, Marcello; Rivitti, Evandro A.; Lourenço, Silvia Vanessa. Actinic cheilitis: Histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. Journal of Cutaneous Pathology 2007;34:309-14).

O tratamento tem dois pilares: o controle local nos assintomáticos e a prevenção do CEC[18]. Hidratantes labiais e filtros solares contendo ácido p-aminobenzoico são suficientes para o tratamento local do ressecamento e da aspereza local inicial[18]. A aderência ao fotoprotetor labial ainda é limitada, como mostrou um estudo do norte da Espanha que avaliou 410 pacientes com diagnóstico de QA em oito diferentes centros e evidenciou que o uso contínuo ocorre somente em 9,3%, dos pacientes, principalmente por mulheres dos fototipos I e II[19]. O mesmo trabalho mostrou que pacientes com histórico de câncer de pele não melanoma também não desenvolveram o hábito da fotoproteção labial diária[19].

No entanto, com o progredir da queilite, tratamentos mais efetivos e agressivos se fazem necessários para impedir a evolução da doença, tais como: terapia fotodinâmica, criocirurgia, ablação com laser de CO₂, dermoabrasão, eletrodissecção, vermilionectomy e o uso de agentes tópicos[20]. Listam-se como possíveis fármacos tópicos: isotretinoína, ácido tricloroacético, diclofenaco 3% em ácido hialurônico 2,5%, imiquimode 5%, 5-fluoracil e mebutato de ingenol 0,015%[20].

Os principais efeitos colaterais da terapia preventiva incluem: dor, eritema, edema, queimação local e formação de cicatrizes hipertróficas[20]. No entanto, tais efeitos raramente culminam na descontinuação desses tratamentos[20]. O tempo de recuperação médio dos pacientes é 2,8 semanas, variando de 0,4 até 4 semanas, dependendo do tratamento empregado[20].

4.3 CARCINOMA ESPINOCELULAR DA MUCOSA LABIAL

Neoplasia maligna prevalente que corresponde a 14% até 40% entre todos os cânceres orais[10]. Sua incidência varia muito entre os mais diversos países, com clara preponderância na zona equatorial e intertropical do planeta, que contam com a incidência da radiação ultravioleta mais intensa(figura 7)[10].



Figura 7: Placa ulcerada com centro sangrante no lábio inferior em paciente com carcinoma espinocelular do lábio (fonte: acervo de fotos do serviço de dermatologia da UNESP).

Assim como na QA, o local mais frequente do CEC é o vermilhão do lábio inferior, ocorrendo em 89% dos casos, contra 3% no lábio superior e 8% nas comissuras labiais[10]. Outras neoplasias nessa topografia também são possíveis, tais como: carcinoma sebáceo e outras variedades, muito mais raras[10].

Os fatores de risco para o CEC são os mesmos que para as QAs, sendo que uma metanálise mostrou o grupo dos imunossuprimidos com 17 a 46 vezes mais risco de câncer de lábio em comparação com a população em geral[21]. O risco de câncer de lábio é particularmente elevado nos transplantados renais, pulmonares e cardíacos, o que é provavelmente secundário à infecção pelo HPV e aumento da sensibilidade à radiação UV[21].

O CEC se apresenta como úlceras de fundo necrótico que evoluíram de placas com lento crescimento e caracterizadas por inchaço, hiperqueratose e infiltração local, associadas à dor e

ulceração[22]. Essas alterações fazem o paciente procurar atendimento médico tardiamente, quando amplas cirurgias se fazem necessárias (figura 8)[22].



Figura 8: Carcinoma espinocelular do lábio inferior de paciente fototipo 4.
(fonte: acervo de fotos do Departamento de Dermatologia da UNESP).



Figura 9: Carcinoma espinocelular do lábio inferior de paciente fototipo 2.
(fonte: acervo de fotos do Departamento de Dermatologia da UNESP).

A abordagem ideal para esse tipo de lesão é a ressecção cirúrgica com amplas margens ou o emprego da cirurgia micrográfica, capaz de controlar e reduzir as margens cirúrgicas, permitindo cirurgias menos agressivas (figura 8)[23].

Outra opção é a radioterapia adjuvante, muito utilizada para reduzir o risco de recidivas em pacientes com estágio avançado[23]. Vale ressaltar que a maioria das lesões é passível de excisão cirúrgica, com bom prognóstico, sendo que mais de 70% dos pacientes sobrevivem por 5

anos[23]. Todavia, metástases linfonodais ocorrem de 5% a 30% dos casos, acarretando em importante redução na sobrevida (figura 9)[23].



Figura 10: Metástase de linfonodos retromandibulares
(fonte: acervo de fotos do Departamento de Dermatologia da UNESP).

4.4 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS PARA QA

A multiplicidade de tratamentos disponíveis mostra a dificuldade terapêutica dessa patologia[24]. Uma opção muito estudada consiste no uso de *lasers*, com ênfase nos ablativos: CO2 e Erbium-YAG[25]. O primeiro foi amplamente estudado, apresentando completa resposta em 96,1% dos casos e excelente resultado estético, sendo possível sua associação com a terapia fotodinâmica, quando disponível (TFD) [26]–[28] –[29].

A utilização do TFD com o metil aminolevulinato (MAL) ou o ácido 5-delta aminolevulínico (ALA) é mais eficaz quando associada a outros mecanismos de ação antineoplásica[29] [30], fato este comprovado pela efetividade de 79,4% quando a TFD é associada ao uso do creme de imiquimode 5%[31]. É reportado que a TFD isolada atingiria 68,9% de completa resposta clínica, com melhor ação do ALA em detrimento ao MAL[32], enquanto o uso isolado do creme de imiquimode atinge 73,3%[33]. A maior eficácia da TFD associada ao imiquimode pode ser explicada pelos seus mecanismos de ação diferentes, com destruição seletiva de células neoplásicas e inflamação capaz de estimular o recrutamento celular pela TFD e uma modificação

na resposta imune com a produção de citocinas pró-inflamatórias produzida pelo imiquimode[31]. A associação da TFD é mais eficaz quando realizada com MAL, chegando a uma resposta clínica de aproximadamente 80% [29].

Já o diclofenaco 3% em ácido hialurônico 2,5%, na posologia de três vezes ao dia por 90 dias, apresentou taxas de 45,2%, com baixa recidiva (6,5%) e menor índice de descontinuação (15,2%)[38]. Seu mecanismo de ação consiste na supressão da síntese de enzimas pró-inflamatórias e, embora seja menos absorvido por superfícies queratósicas, bons resultados são relatados quanto à tolerabilidade e satisfação dos pacientes, quando associado a corticoides tópicos de baixa potência[29]. O consenso alemão prevê seu uso e o considera superior às demais terapêuticas tópicas [39]. Poucos estudos avaliaram o ácido tricloroacético devido a sua baixa efetividade e seu pior perfil de efeitos colaterais[38].

Outra possibilidade é o uso do 5-fluoracil, que mostrou excelentes taxas de completa resposta clínica (68,2% para o 5-fluoracil 5% e 100% para o 5-fluoracil 1%)[24]. Credita-se a alta efetividade do 5-fluoracil 1% à maior tolerabilidade e consequentemente adesão superior com redução da taxa de recidiva, que é alta quando utilizado a 5%(31,8%)[29]. Isso pode se justificar pela ausência de melhora histológica avaliada em estudo prévio[29,39]. Dessa forma, diferentes concentrações, posologias e, consequentemente, adesão dos pacientes geram resultados diversos[39]. O 5-fluoracil consiste em um análogo da pirimidina que inibe a enzima timidilato sintetase, essencial para a síntese de DNA e RNA. Sua função antimetabólica é utilizada no tratamento tanto de ceratoses actínicas quanto da QA[25]. O seu uso tópico tem muitos efeitos colaterais imediatos, tais como eritema e edema dos lábios e com a aplicação continua podem evoluir para exulcerações até ulcerações[25]. Isso torna a terapêutica intolerante, especialmente quando alimentar-se se torna difícil, reduzindo aderência no decorrer das semanas[25]. Estima-se que a descontinuação do tratamento ocorra em 10% dos casos[29]. Estudo objetivando a redução dos efeitos colaterais do 5-fluoracil em pulsos de uma vez por semana com duas aplicações diárias se mostrou inefetivo clínica e histologicamente no tratamento das QAs[25].

Por último, a criocirurgia, embora seja um método amplamente disponível, barato e de fácil execução, carece de uma padronização quanto aos meios de aplicação e tempos de congelamento de acordo com cada apresentação clínica da QA[25]. Também impossibilita a avaliação dermatológica e histológica de recidivas, pois comumente evolui com cicatrizes[25].

Nesse horizonte, não existe consensualmente um tratamento clínico de eleição[25]. A vermelhectomia seria o tratamento padrão ouro com a melhor resposta terapêutica e sem recorrências; no entanto, comumente com complicações, como deiscência de sutura (figura 9)[23],

[39]. Em segundo lugar, o laser de CO₂, sozinho ou em combinação com TFD e o TFD associado ao imiquimode 5% seriam as outras opções terapêuticas [23], [39].

4.5 IMIQUIMODE

O imiquimode foi inicialmente estudado, em 1980, pela a sua atividade antiviral contra o herpes vírus[40]. No entanto, foi somente em 1997 que a divisão farmacêutica da empresa norte-americana 3M® conseguiu a aprovação do FDA para o tratamento de verrugas genitais[40]. Pertence à família das imidazoquinolinas e sua ação consiste na estimulação da resposta imune inata através do *toll-like receptor 7*, com ação indireta antiviral e antitumoral (figura 11)[41]. Aumenta a resposta imune a partir da liberação e sinalização de monócitos e macrófagos, gerando uma intensa resposta Th1 com liberação de interferon, fator de necrose tumoral, interleucina (IL) 1; 6; 8; 12 e prostaglandinas E2 com liberação secundária de IL-10[41]. Essa ação indireta ocorre através das células *natural killers* e linfócitos T citotóxicos que atuam no combate das células neoplásicas[41].

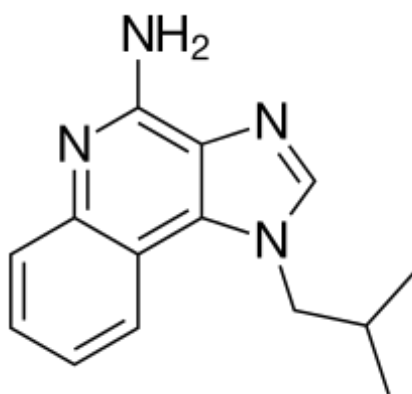


Figura 11: Fórmula molecular do imiquimode (fonte: Botham, Peter J. Kennelly, P. Anthony Weil, Bioquímica Ilustrada de Harper; 30ª Edição, 2016. Editora McGraw-Hill/Artmed, Porto Alegre, RS)

O desenvolvimento da resposta imune adaptativa por meio da maturação e aumento na migração das células de Langerhans para os linfonodos é parte do mecanismo de ação antiviral e antitumoral do imiquimode[41].

Embora a resposta Th1 seja preponderante, o nível de prostaglandinas E2 é elevado e está implicado na ativação e recorrências de infecções pelo herpes vírus humano[41]. Este fato justifica a necessidade de profilaxia antiviral durante o tratamento do dano actínico[41].

O imiquimode é utilizado no tratamento de verrugas genitais causadas pelo papilomavírus humano (HPV), carcinomas basocelulares superficiais, queratoses actínicas, CEC *in situ* e, em estudos mais recentes, queilites actínicas[41]. Existem alguns relatos de casos com a utilização nos lentigos malignos e melanomas *in situ* da mucosa oral[41].

O seu emprego no tratamento da queilite actínica tem dois benefícios claros: a fácil aplicação pelo paciente e sua ação específica na destruição das células neoplásicas [24] [41]. Isso resulta em menores efeitos colaterais e, conseqüentemente, melhor aderência ao tratamento quando comparado com o intenso efeito citotóxico do 5-fluoracil tópico [31][41]. A maioria dos pacientes apresenta leve a moderada dor, inflamação, edema local e eventualmente erosões e exulcerações nos locais prévios das QAs quando aplicado três vezes na semana por quatro semanas [41]. Nessa posologia ele apresentou melhora clínica total e sustentada por três meses ou mais em ensaio clínico prospectivo [41]. No grupo de quimioterápicos tópicos, o imiquimode tem os melhores resultados, com melhora clínica de 80 a 100% e histológica entre 73 a 100% [24] [31][41]. Um estudo que avaliou o grau de displasia mostrou melhora histológica em todos os pacientes[24].

4.6 PEELING PROFUNDO DE FENOL-CRÓTON

O *peeling* profundo de fenol-cróton é atualmente considerado o procedimento padrão-ouro para o tratamento do fotoenvelhecimento grave e rejuvenescimento intenso da face[42]. No entanto, ainda é subutilizado por dermatologistas e cirurgiões plásticos, tanto por falta de treinamento adequado quanto pelo surgimento de novas tecnologias como os lasers ablativos fracionados[42]. Comparado especialmente com o laser de CO₂, ainda é superior, com a vantagem de ser muito mais barato e necessitar de apenas uma aplicação[43].

O fenol é um ácido carbólico derivado do coaltar e é rapidamente absorvido via percutânea[42]. Sua ação causa coagulação epidérmica e dérmica superficial[42]. Sua ação epidérmica ocorre através da renovação dos fibroblastos senescentes, cujo efeito protetivo da carcinogênese cutânea se dá através de uma intensa renovação celular[42]. Uma vez na corrente sanguínea, 25% é transformado em CO₂ e água e eliminado através da respiração[42]. Os 75% restantes são eliminados pelos rins, inalterado, ou após conjugação com o ácido glicurônico no fígado[42].

O óleo de cróton, por sua vez, é obtido da extração das sementes da planta *Croton tiglium*, da família Euphorbiaceae (figura 12)[42]. Esse composto é um éster de forbol com a propriedade de ativar a proteína quinase C, gerando intensa reação inflamatória, com efeitos apoptóticos e imunogênicos nas células, enzimas e proteínas dermoepidérmicas[42].

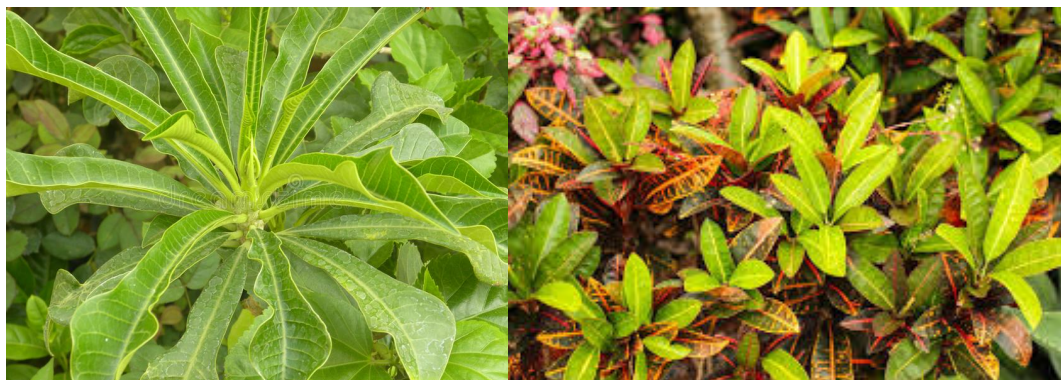


Figura 12: Planta *Croton tiglium* (fonte: Souza, V.C. & Lorenzi, H. Botânica sistemática)

Descrito inicialmente em 1960 por Baker com a publicação da fórmula contendo 1.2% de óleo de cróton em 47,5% de fenol, acreditava-se que a substância ativa era o fenol e não o óleo de cróton[44]. A partir da experiência inicial, Baker reduziu a proporção de fenol na fórmula mantendo a quantidade de gotas do óleo de cróton (tabela1)[44]. Essa alteração resultou em aumento de sua concentração para 2,1%, elevando também as complicações, tais como: hipopigmentação persistente, cicatrização hipertrófica e, em alguns casos, queloides[44]. Sua fórmula de Baker-Gordon foi adotada incluindo um agente emulsificante (Septisol®), um antibacteriano (triclosan) e um umectante (sorbitol)[44]. Atualmente, estudos tem sido realizados com o intuito de substituir o Septisol® por outro detergente isento de triclosan[42].

FÓRMULA DE BAKER-GORDON			
Componente	Quantidade	Concentração	Função
Fenol USP 88%	3ml	50%	Ação ceratolítica e coagulante das proteínas da pele Sua principal função é permitir a penetração do óleo de cróton para dentro da derme reticular média
Água destilada	2ml	2,1%	Veículo utilizado para diluição dos agentes
Sabão Líquido (Septisol®)	0,32ml (8 gotas)	4,5%	Tensoativo. Diminui a tensão superficial da gordura da pele e permite a penetração mais profunda dos agentes Também possui ação emulsificante e portanto facilita a mistura da solução de fenol e água destilada com o óleo de cróton
Óleo de Cróton	0,12ml (3 gotas)	2,1%	Princípio ativo do peeling de fenol-cróton, produz inflamação na derme

Quadro 1: *Peeling* de fenol-cróton – fórmula de Baker-Gordon (fonte: Baker TJ, Gordon HL, Seckinger DL. A second look at chemical face *peeling*. Plast Reconstr Surg. 1966;37:487-493.)

As alterações histológicas do procedimento consistem na neocolagênese dérmica, a organização das fibras elásticas que substituem as áreas de elastose e redução dos melanossomos, mesmo com a manutenção dos melanócitos[42]. A acomodação histológica dermoepidérmica pós-procedimento ocorre em até 16 semanas, dependendo da concentração e da unidade anatômica abordada[42]. O acompanhamento dos casos mostrou que essas modificações persistem por até 20 anos como uma derme profunda saudável, apresentando fibras colágenas e elásticas dispostas paralelas e organizadas[42].

Cicatrizes de acne, fotoenvelhecimento moderado e grave (Glogau III e IV), xantelasmas e queratoses actínicas são as suas indicações formais[45]. Mais recentemente, foi estudado o seu efeito na eversão cosmética dos lábios, traçando um comparativo com o preenchimento com ácido hialurônico[46]. Nesse trabalho, também é comentado o uso anedótico da diluição de 4% de óleo de cróton em 84,5% de fenol para o tratamento de QAs[46].

Expectativas realistas e boa relação médico-paciente são fundamentais para a realização do *peeling* profundo em toda a face[42]. A cicatrização do procedimento é prolongada, durando em média 30 dias, sendo que a primeira semana necessita de desbridamentos cirúrgicos, geralmente dolorosos, sendo necessária vigorosa analgesia nas primeiras oito horas do pós, período da instalação do edema inflamatório[42]. A aderência aos cuidados pós-procedimento são fundamentais para a otimização dos resultados, evitando infecções secundárias, fazendo o uso correto da profilaxia antimicrobiana, para herpes simples e analgesia[42].

Fototipos IV até o VI raramente são candidatos para a realização de *peelings* profundos, pois geralmente não sofrem de intenso fotoenvelhecimento e têm maior chance de evoluírem com discromias[42]. Outras contraindicações incluem: história de desnutrição, uso de isotretinoína oral há menos de um mês, cicatriz ou quelóide prévio[42]. Também se aconselha cessar o tabagismo doze meses antes do procedimento[42]. Outro cuidado necessário é a monitorização cardíaca nos *peelings* profundos de toda a face associada a uma pausa de 15 minutos entre uma unidade anatômica e a outra[42].

4.7 DILUIÇÃO DE HETTER

Em 2000, Hetter publicou uma série de quatro artigos mostrando que o óleo de cróton era o princípio ativo desse *peeling* profundo[47][48][49][50]. Diferentes concentrações e diluições foram testadas na pele suína, evidenciando a possibilidade da titulação da concentração do *peeling* profundo dependendo da unidade cosmética tratada, do envelhecimento e do fototipo do paciente [48][51].

Esse mesmo estudo mostrou que a penetração do *peeling* depende, além da concentração, do número de camadas passadas e da oclusão pós-procedimento[48]. Experimentos na pele suína demonstraram que não houve diferença na profundidade com o uso de vaselina sólida ou esparadrapo na oclusão[51]. A cicatrização é mais rápida e menos dolorosa com o uso de oclusão úmida, no entanto, a repigmentação é mais lenta também[42].

O primeiro passo é a preparação da solução estoque com o objetivo de facilitar as diluições para realização do *peeling* de fenol-cróton[47]. A concentração dessa solução é a mais alta possível, sendo 4% de óleo de cróton com 84,5% de fenol[47]. Pode ser guardada por até seis meses e é composta de 1ml de óleo de cróton em 24 ml de fenol 88%[47]. É utilizada no tratamento de cicatrizes de acne do tipo *icepick*, reparo da fenda incompleta do lóbulo e aplicação anedótica na QA[49].

A partir da mistura da solução estoque com água destilada, fenol 88% e Septisol®, são montadas as diluições (tabela 2)[50].

FÓRMULAS DE HETTER CONFORME A CONCENTRAÇÃO DE FENOL E ÓLEO DE CRÓTON				
Óleo de Cróton	0,4 %	0,8 %	1,2 %	1,6 %
Água destilada	5,5 ml	5,5 ml	5,5 ml	5,5 ml
Fenol 88%	3,0 ml	2,0 ml	1,0 ml	0,0
Solução Estoque contendo óleo de cróton	1,0 ml	2,0 ml	3,0 ml	4,0 ml
Septisol	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
TOTAL	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
<i>Perceba que a quantidade de água, septisol e o volume final da solução não mudam. O que muda é quantidade do fenol e da solução estoque. Quanto maior a quantidade de solução estoque contendo óleo de cróton, maior a potência do peeling.</i>				

Quadro 2: *Peeling* de fenol-cróton – fórmulas de Hetter (fonte: 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;105:1061-1083).

Conforme há aumento na porcentagem de óleo de cróton na diluição, observa-se progressivo aprofundamento histológico, inflamação, tempo de recuperação e intensidade do resultado cosmético[49].

A face compreende seis unidades anatômicas distintas: fronte, periocular, nariz, bucinadora esquerda, bucinadora direita e perioral[50]. Sua marcação antes do procedimento é interessante, já que com frequência unidades anatômicas são tratadas com diferentes concentrações[50].

A infusão de soro fisiológico 0,9% está indicada nos *peelings* profundos quando todas as seis unidades anatômicas são tratadas[42]. Para *peelings* segmentares de uma unidade, o paciente é orientado a ingerir ao menos um litro de líquidos isotônicos ou água durante o procedimento[42].

Opioides, analgésicos não esteroidais e benzodiazepínicos podem ser usados no controle da dor[42]. A dor e queimação local normalmente ocorrem entre uma a quatro horas depois do *peeling* e ascende por até oito horas, quando o edema máximo é atingido[42]. Caso o edema progrida ou o exsudato, odor ou desconforto álgico persista depois de 48 horas, é necessário escalonar a antibioticoterapia para cobrir *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*[42]. Existe um relato de caso de síndrome do choque tóxico após *peeling* de fenol-cróton[52].

Os efeitos anticolinérgicos dos opioides também são aproveitados, reduzindo o lacrimejar dos pacientes[42]. Irritação ocular é muito comum no decorrer do *peeling* e deve ser evitada, secando as gotas de lágrima do paciente com gaze estéril[42].

Antes da aplicação, a região onde o *peeling* será realizado deve ser lavada com água e sabão abundantemente, seguida da aplicação de acetona[42]. Maquiagem, filtro solar, hidratantes e batons reduzem a penetração local do *peeling*[42].

A diluição já montada deve ser agitada antes, uma vez que se divide em duas fases depois de um minuto dentro da cuba metálica[42]. A preparação deve ser aplicada com cotonetes ou espátulas de madeira revestidas por algodão. Durante o *peeling*, a pele deve ser distendida e os locais com ríides mais acentuadas devem receber passadas mais intensas dos aplicadores[42].

Imediatamente após a aplicação, um *frosting* branco sólido é observado, no entanto o *frosting* desejado é cinza nacarado, que aparece após a aplicação de algumas camadas da solução[45]. Após o *peeling*, uma camada de vaselina sólida é utilizada como curativo que deve ser reaplicado a cada duas a seis horas[45].

O tempo médio de realização para um procedimento abordando as seis unidades anatômicas é 60 a 90 minutos com as pausas entre as regiões[42]. Outro cuidado necessário é a utilização de luvas de neoprene, pois o fenol pode penetrar em luvas nitrílicas ou de látex[42]. A volatilização do fenol também exige o uso de máscaras de carvão ativado durante o procedimento pelo médico e sua equipe[42].

Aproximadamente 7% dos pacientes terão alguma alteração no eletrocardiograma durante o procedimento quando realizado em todas as unidades anatômicas da face, aumentando a incidência conforme aumenta-se a área aplicada[42]. Por esse motivo, deve-se solicitar um eletrocardiograma de base e retirar, junto ao cardiologista, os fármacos de uso diário que prolonguem o intervalo QT[42]. Os medicamentos com essas características são principalmente os antidepressivos e os anti-hipertensivos[42]. Se seguidas as recomendações, as complicações cardiovasculares são extremamente raras e, até hoje, nunca houve relato de parada cardíaca durante um *peeling* de fenol-cróton assistido por médico[42].

O primeiro sinal de alarme são as extrassístoles atriais, que devem ser manejadas com a redução da área tratada a cada pausa, aumento do tempo de espera entre cada unidade anatômica, aumento da infusão de líquidos e da circulação de ar ambiente. [42] A fim de evitar arritmias, pode-se lançar mão de betabloqueadores profiláticos, como o esmolol e o propanolol em pacientes sem contraindicações, tais como: bloqueios atrioventriculares acima do segundo grau, bradicardia severa, asma e doença pulmonar obstrutiva. [42]

Aplicações com menor vigor, a fim de reduzir a possibilidade de cicatrizes hipertróficas devem ser empregadas nos seguintes locais: arco zigomático, região superior do epicanto medial,

região inferior do epicanto lateral, região periauricular e pescoço[42]. O ectrópio geralmente se resolve em duas a quatro semanas pós-procedimento[42].

A persistência de discromias é esperada em até seis meses[42], iniciando-se com hiperpigmentação pós-inflamatória e evoluindo para uma relativa hipopigmentação quando compara-se com áreas não tratadas[42]. Tratamentos segmentares por vezes reduzem essas linhas demarcadas, fazendo uma transição mais uniforme entre o rosto e o pescoço[42].

O pico do eritema ocorre na segunda semana após o *peeling* e é acompanhado de pele mais seca e sensível[42]. Ele é normal no processo de cicatrização e um importante sinal na formação de uma derme reticular nova, mais organizada e com melhor colágeno[42]. A profundidade do procedimento e seu resultado são proporcionais ao grau e duração do eritema que persiste até um ano quando induzido por exercícios físicos[42].

A penetração uniforme, a possibilidade da combinação de técnicas junto à segmentação de áreas e o resultado mais seguro tornaram as diluições de Hetter populares e seu emprego cada vez mais difundido[49][50].

4.8 PEELING FENOL-CRÓTON LABIAL

Descrito recentemente como uma estratégia para a eversão e rejuvenescimento labial, a aplicação do *peeling* de fenol-cróton na semimucosa labial é seguro do ponto de vista cardiovascular, prático, barato e de rápida recuperação[46].

As diluições de Hetter devem ser aplicadas com cotonete ou outro aplicador envolto por algodão de forma a incluir todo o vermilhão do lábio, iniciando na transição cutaneomucosa e se estendendo até a parte úmida[46]. O procedimento dura aproximadamente 2 minutos e o paciente normalmente sente um formigamento local, acompanhado de queimação após 20 minutos, que se mantém por algumas horas até a formação do edema[46]. A vaselina sólida é empregada como curativo após o *peeling* e deve ser aplicada a cada 2 a 6 horas até a cicatrização[46]. A profilaxia de herpes simples também se faz necessária no período de recuperação[46]. O tempo de recuperação é em média 15 a 21 dias, sem morbidade importante e sem necessidade de monitorização cardiovascular devido à limitada área de aplicação, compreendendo menos de 0,1% da superfície corporal[46].

O aumento do volume labial e a demarcação do contorno labial são as alterações clínicas desejadas após o procedimento. A neocolagênese associada à contração do lábio inferior causam a sua eversão. Esses resultados duram, no mínimo, 2 anos[46].

Mais além, o uso do *peeling* de fenol-cróton para o tratamento das QAs é possível, utilizando as concentrações-padrão e, em casos mais graves, a diluição de 4% de óleo de cróton em 84,5% de fenol (solução estoque)[45].

Apesar de estudado recentemente para o tratamento do envelhecimento labial, há somente relatos anedóticos da eficácia do *peeling* de fenol-cróton labial no tratamento das QAs e nenhum estudo sistemático comparando-o com outros tratamentos estabelecidos, o que justifica a condução desse estudo (figura 13)[45] [46].



Figura 13: *Peeling* de fenol-cróton 1,6% no lábio inferior (fonte: arquivo do pesquisador).

V. BIBLIOGRAFIA

1. Piccinin MA, OConnell K, Zito PM. *Anatomy, Head and Neck, Lips*. Treasure Island (FL); 2020.
2. Gasser RF. The development of the facial muscles in man. *Am J Anat*. 1967;120(2):357–75. doi: 10.1002/aja.1001200207.
3. Gonzaga AKG, Mafra RP, da Silva LP, de Almeida Freitas R, de Souza LB, Pinto LP. Actinic cheilitis: Morphometric parameters and its relationship with the degree of epithelial dysplasia. *Acta Histochem*. 2020;122(1):151452. doi: 10.1016/j.acthis.2019.151452.
4. De Barros-Silva PG, et al. Clinical-pathological and sociodemographic factors associated with the distant metastasis and overall survival of oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(3)–4. doi: 10.4317/medoral.23390.
5. Cotofana S, et al. Midface: Clinical anatomy and regional approaches with injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(5 Suppl):219S–234S. doi: 10.1097/PRS.0000000000001837.
6. Cotofana S, et al. Distribution pattern of the superior and inferior labial arteries: Impact for safe upper and lower lip augmentation procedures. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(5):1075–82. doi: 10.1097/PRS.0000000000003244.
7. Silva LV de O, et al. Demographic and Clinicopathologic Features of Actinic Cheilitis and Lip Squamous Cell Carcinoma: a Brazilian Multicentre Study. *Head Neck Pathol*. 2020. doi: 10.1007/s12105-020-01142-2.
8. Ribeiro A de O, da Silva LCF, Martins-Filho PRS. Prevalence of and risk factors for actinic cheilitis in Brazilian fishermen and women. *Int J Dermatol*. 2014;53(11):1370–6. doi: 10.1111/ijd.12526.
9. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, Falk M. Actinic keratosis diagnosis and increased risk of developing skin cancer: A 10-year cohort study of 17,651 patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):1–6. doi: 10.2340/00015555-3486.
10. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of

- observational studies. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(4). doi: 10.1111/jicd.12343.
11. Pires FR, Barreto MEZ, Nunes JGR, Carneiro NS, Azevedo AB de, Santos TCRB dos. Oral potentially malignant disorders: Clinical-pathological study of 684 cases diagnosed in a Brazilian population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1)–8. doi: 10.4317/medoral.23197.
 12. Cremonesi AL, Quispe RA, Garcia AS, Sérgio P. Queilite actínica: um estudo retrospectivo das características clínicas e histopatológicas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo*. 2017;62(1):7–11.
 13. Rodríguez-Blanco I, et al. Actinic cheilitis: Analysis of clinical subtypes, risk factors and associated signs of actinic damage. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(10):931–2. doi: 10.2340/00015555-3237.
 14. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: Pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:5–7. doi: 10.1111/jdv.14151.
 15. Nico MMS, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: Histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol*. 2007;34(4):309–14. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00606.x.
 16. Oshyvalova O, Rossokha Z. Modern view on epidermal dysplasia carcinogenesis. *Exp Oncol*. 2019;41(3):216–23. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13504.
 17. Varela-Centelles P, Seoane-Romero J, García-Pola MJ, Leira-Feijoo Y, Seoane-Romero JM. Therapeutic approaches for actinic cheilitis: Therapeutic efficacy and malignant transformation after treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020. doi: 10.1016/j.ijom.2020.02.014.
 18. Goldman GD. Treatment of actinic cheilitis. *Dermatol Surg*. 2015;41(10):1193–4. doi: 10.1097/DSS.0000000000000405.
 19. Rodríguez-Blanco I, et al. Use of lip photoprotection in patients suffering from actinic cheilitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(4):383–6. doi: 10.1684/ejd.2019.3604.
 20. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: A systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2041–53. doi: 10.1007/s00784-019-02895-z.

21. Landry D, Glastonbury CM. Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract. A Review. *Radiol Clin North Am.* 2015;53(1):81–97. doi: 10.1016/j.rcl.2014.09.013.
22. Kim SM, Myoung H, Eo MY, Cho YJ, Lee SK. Proper management of suspicious actinic cheilitis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2019;41(1):1–6. doi: 10.1186/s40902-019-0198-0.
23. Carvalho MV de, Moraes SLD de, Lemos CAA, Santiago Júnior JF, Vasconcelos BCE, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2019;25(4):972–81. doi: 10.1111/odi.12916.
24. McDonald C, Laverick S, Fleming CJ, White SJ. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: Clinical and histological outcomes in 5 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48(6):473–6. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.08.024.
25. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.106.
26. Morton CA, Braathen LR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(5):647–56. doi: 10.1007/s40257-018-0360-y.
27. Andreadis D, et al. Daylight photodynamic therapy for the management of actinic cheilitis. *Arch Dermatol Res.* 2020;10–6. doi: 10.1007/s00403-020-02069-y.
28. Levi A, Hodak E, Enk CD, Snast I, Slodownik D, Lapidoth M. Daylight photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2019;35(1):11–6. doi: 10.1111/phpp.12415.
29. Trager MH, Farmer K, Ulrich C, Basset-Seguin N, Herms F, Geskin LJ, et al. Actinic cheilitis: A systematic review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(4):815–23. doi: 10.1111/jdv.16995.
30. Fai D, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate for the treatment of actinic cheilitis. *Dermatol Ther.* 2015;28(6):355–8. doi: 10.1111/dth.12258.
31. Sotiriou E, et al. Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream for the treatment of actinic cheilitis: A 12-month follow-up

- study. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):888–92. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10478.x.
32. Choi SH, Kim KH, Song KH. Efficacy of ablative fractional laser-assisted photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis: 12-month follow-up results of a prospective, randomized, comparative trial. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):184–91. doi: 10.1111/bjd.13542.
 33. Paolino G, Cantoresi F, Mercuri SR, Cantisani C. Clinical evaluation and efficacy of Imiquimod 3.75% cream for the treatment of actinic keratosis, pigmented basal cell carcinomas, and actinic cheilitis. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):1-2. doi: 10.1111/dth.13356.
 34. Husein-ElAhmed H, Almazan-Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6-month follow-up clinical study. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Mar;44(2):231-234. doi: 10.1111/ced.13763.
 35. Flórez Á, Batalla A, de la Torre C. Management of actinic cheilitis using ingenol mebutate gel: A report of seven cases. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(2):149-151. doi: 10.1080/09546634.2016.1188196.
 36. Tzika E, Masouyé I, Mühlstädt M, Laffitte E. Ingenol Mebutate for Recalcitrant Chronic Actinic Cheilitis. *Dermatology*. 2016;232(1):1-3. doi: 10.1159/000447386.
 37. Benati E, Pampena R, Bombonato C, Borsari S, Lombardi M, Longo C. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy for monitoring the treatment of actinic cheilitis with ingenol mebutate gel: Report of three cases. *Dermatol Ther*. 2018;31(4):1-5. doi: 10.1111/dth.12613.
 38. Gonzaga AKG, de Oliveira PT, da Silveira ÉJD, Queiroz LM, de Medeiros AMC. Diclofenac sodium gel therapy as an alternative to actinic cheilitis. *Clin Oral Investig*. 2018;22(3):1319-1325. doi: 10.1007/s00784-017-2237-5.
 39. Heppt MV, et al. S3 guideline "actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma"- update 2023, part 1: treatment of actinic keratosis, actinic cheilitis, cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's

- disease), occupational disease and structures of care. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023 Oct;21(10):1249-1262. doi: 10.1111/ddg.15231. PMID: 37845077.
40. Rhodes J. Discovery of immunopotentiatory drugs: Current and future strategies. *Clin Exp Immunol.* 2002;130(3):363-369. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.02016.x.
41. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):497-501. doi: 10.1067/mjd.2002.126266.
42. Wambier CG, et al. Advanced chemical peels: Phenol-croton oil peel. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):327-336. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.060.
43. Larson DL. Phenol-croton oil peel: An update. *Aesthetic Surg J.* 2005;25(2):197-200. doi: 10.1016/j.asj.2005.01.010.
44. Baker TJ, Gordon HL, Seckinger DL. A second look at chemical face peeling. *Plast Reconstr Surg.* 1966;37(6):487-493. doi: 10.1097/00006534-196606000-00002.
45. Wambier C, Pires F. *Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology: Chemical and Physical Procedures.* 2017.
46. Wambier CG, et al. Augmentation and eversion of lips without injections: The lip peel. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5). doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.030.
47. Hetter GP. An Examination of the Phenol-Croton Oil Peel: Part I. Dissecting the Formula. *Plast Reconstr Surg.* 200AD; pp. 227–239.
48. Hetter GP. An Examination of the Phenol-Croton Oil Peel: Part II. The Lay Peelers and Their Croton Oil Formulas. *Plast Reconstr Surg.* 2000; pp. 240–248.
49. Hetter GP. An Examination of the Phenol–Croton Oil Peel: Part III. The Plastic Surgeons' Role. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(1):227-239. doi: 10.1097/00006534-200001000-00039.

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):1061-1083. doi: 10.1097/00006534-200003000-00035.
51. Larson DL, Karmo F, Hetter GP. Phenol-Croton Oil Peel: Establishing an Animal Model for Scientific Investigation. *Aesthetic Surg J.* 2009;29(1):47-53. doi: 10.1016/j.asj.2008.11.008.
52. LoVerme WE, Drapkin MS, Courtiss EH, Wilson RM. Toxic Shock Syndrome After Chemical Face Peel. *Plast Reconstr Surg.* 1987;80(1).

VI. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia e tolerância de uma sessão única do *peeling* de fenol-cróton 1,6% *versus* imiquimode 5% tópico aplicado três vezes na semana por quatro semanas no tratamento de QA.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a resolução clínica completa das QAs em seis meses por meio da avaliação clínica das QAs e registro fotográfico;
2. Avaliar a melhora histopatológica, após oito semanas, das QAs por meio da avaliação escore KIN e da intensidade da elastose solar, hiperkeratose, hipergranulose e paraqueratose entre os tratamentos realizados;
3. Avaliar a tolerância dos tratamentos a partir da preferência subjetiva e efeitos adversos dos tratamentos em uma e três semanas.

VII. ARTIGO

Article Type: Original article

Title: Efficacy and tolerability of 1.6% phenol-croton peeling *versus* topical 5% imiquimod in the treatment of actinic cheilitis: a randomized clinical trial.

Running head: Phenol-croton peeling for actinic cheilitis

Authors / ORCID:

Luiz Eduardo Fabrício de Melo Garbers, MD, MSc (1) / 0000-0001-5867-1454

Anna Carolina Miola, MD, MSc, PhD (1) / 0000-0001-8926-734

Vinicius de Souza, MD (1) / 0000-0002-4971-0439

Christina de Castro Brommonschenkel, MD (1) / 0000-0003-2614-9244

Flávio de Oliveira Lima, MD, PhD (1) / 0000-0001-8848-3040

Eliana Maria Minicucci, MD, MSc. PhD (1) / 0000-0002-4664-6929

Hélio Amante Miot, MD, PhD (1) / 0000-0002-2596-9294

Affiliations

(1) Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Medical School, Botucatu, SP, Brazil.

Correspondence:

Prof. Hélio A. Miot

email: heliomiot@gmail.com

Patient consent: The patients in this study have given written informed consent to the publication of their data and images.

IRB approval: This study protocol was approved by the “Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP” IRB (no. 4.276.736).

Clinical trial registration: The protocol was registered in REBEC (Brazilian Registry of Clinical Trials) - <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-1044sz68>

Data availability statement: The raw data of this study is available under contact with the corresponding author.

Prior presentation: none

Reprint request: Not necessary

Acknowledgments: To the patients who allowed to participate of this study, and to publish their anonymized photos.

Conflict of interest: None

Funding source: None

Word Count: 2800

Abstract word count: 250

Figures: 3

Tables: 4

Supplementary figures: 2

Keywords: Lip, randomized clinical trial, imiquimod, phenol; treatment; Croton oil

Abbreviation list

AC – Actinic Cheilitis;

AK – Actinic Keratosis;

GAIS – Global Aesthetic Improvement Scale;

KIN – Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia;

REBEC – Brazilian Registry of Clinical Trials;

TLR7 – Toll-like receptor 7;

UVB – Ultraviolet type B;

What's already known about this topic?

- There is limited evidence of the effectiveness and safety of topical treatments for actinic cheilitis.

What does this study add?

- A single session of 1.6% phenol-croton peeling was clinically and histologically more effective than four weeks of topical 5% imiquimod for the treatment of actinic cheilitis.

ABSTRACT

Background: Trials evaluating the effectiveness of topical treatments for actinic cheilitis (AC) are scarce. Despite no comparative data, phenol-croton peeling has been reported as effective in treating this condition.

Methods: An open, randomized trial was conducted to compare the effectiveness and tolerability of 1.6% phenol-croton peeling versus topical 5% imiquimod for the treatment of AC. Thirty-six patients with biopsy-proven AC were allocated into two groups (1:1): the 5%-IMI group received 5% topical imiquimod three times a week for 30 days, and the 1.6%-CROTON group underwent one session of 1.6% phenol-croton peeling. The primary outcome was the clearance of AC after 56 days. Secondary outcomes included clinical and histological parameters, adverse effects, and clinical results after 180 days.

Results: Complete clinical clearance of AC at D56 and D180 occurred in 17 (94%) participants from the 1.6%-CROTON group but in none from the 5%-IMI group ($p < 0.01$). Improvement in all clinical parameters was more prominent in the 1.6%-CROTON group ($p \leq 0.01$). Complete histologic normalization at D56 occurred in 72% of the 1.6%-CROTON group and only 17% in the 5%-IMI group ($p < 0.01$). Histological parameters such as atypia, solar elastosis, and hyperkeratosis reduced in intensity only in the 1.6%-CROTON group ($p < 0.05$). Adverse effects were most intense on D7 in the 1.6%-CROTON group and persisted until D21 in the 5%-IMI group. The study was prematurely terminated at the interim analysis.

Conclusions: A single session of 1.6% phenol-croton peeling produced clinically and histologically superior results with less downtime compared to imiquimod for treating AC.

MAIN TEXT

Introduction

Actinic cheilitis (AC) is a potentially malignant disorder characterized by an atypical proliferation of keratinocytes and inflammation of the labial mucosa due to prolonged sun exposure.¹ AC particularly affects individuals with fair skin who have occupational sun exposure (e.g., farmers, sailors, and athletes), usually manifested as leukoplakia and hyperkeratosis on the lower lip.^{2,3} It is estimated that 10-30% of AC progresses to squamous cell carcinoma (SCC), and, among lip SCCs, up to 85% originate from a previous AC. Moreover, mucosal SCCs have a higher propensity for metastasis than cutaneous SCCs.^{1,4}

Despite its significance, there is a paucity of systematic, longitudinal, large-sample, controlled trials investigating the treatment of AC. Consequently, the optimal clinical management to prevent AC relapse or SCC development remains undefined. Additionally, AC often recurs despite adequate therapy, and achieving clinical clearance does not always correlate with histological normalization. Most clinical trials on AC have been of short duration and have relied solely on clinical clearance as an endpoint.⁵⁻⁸

Topical treatments for AC, including 5-fluorouracil, imiquimod, ingenol mebutate, diclofenac, and trichloroacetic acid, are commonly prescribed to control local symptoms, although they exhibit lower clearance rates and higher recurrence rates compared to procedural treatments. Surgical excision (vermilionectomy) and laser ablation (erbium, CO₂) yield the best outcomes and cure rates, despite the associated risks of scarring, persistent edema, lip retraction, and post-operative complications such as infection, paresthesia, and pain.⁷⁻¹⁰

Imiquimod is an immune response modifier that activates Toll-like receptor 7 (TLR7), leading to the release of pro-inflammatory cytokines, particularly IFN- α , along with other mediators such as TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, and IL-8. This cytokine release results in an influx of immune cells, including natural killer and cytotoxic T cells, which work together to identify, target, and destroy dysplastic or malignant cells. Additionally, the inflammatory environment induced by imiquimod can promote apoptosis in abnormal cells, further enhancing its antitumor effects.¹¹

Imiquimod is a non-invasive, field-directed therapy for actinic keratoses (AK), a condition that shares many characteristics with AC, including the potential for malignant transformation. Clinical trials have demonstrated that applying imiquimod 5% cream two to three times weekly for 4 to 16 weeks achieves high clearance rates for AK lesions, including subclinical lesions that

traditional treatments like cryotherapy often miss.^{12,13} These findings highlight Imiquimod's ability to address the field cancerization effect in patients with extensive sun damage, supporting its use in AC.

To date, there are limited head-to-head trials comparing imiquimod with the other treatments for AC. A prospective randomized trial comparing 3% diclofenac gel, 0.0015% ingenol mebutate gel, and 5% imiquimod cream, with 10 patients in each group, resulted in 50% clinical clearance in the imiquimod group.^{14,15}

Imiquimod is considered one of the most effective topical treatments for AC, although robust clinical trials supporting its efficacy are lacking. A retrospective review of 15 patients demonstrated a complete clinical remission rate of 73% (48-90%) with 5% imiquimod cream applied three times a week for four weeks, with no additional improvement observed with extended treatment. In a randomized trial involving 30 patients, 5% imiquimod cream achieved a 50% (24-76%) total clinical clearance rate at six months when compared to 0.015% ingenol mebutate or 3% sodium diclofenac gel applied for four weeks.¹⁴⁻¹⁶

Phenol-croton oil peeling has gained increasing popularity as a treatment for photo-damaged skin, particularly among patients seeking a more aggressive intervention for extensive sun damage. It works by inducing epidermal cytotoxicity, and activating the SIRT6 and SIRT7 pathways, besides deeply exfoliating and remodeling the skin, targeting not only the epidermis but also remodeling the collagen and elastin fibers within the upper dermis.¹⁷ Deep peeling offers a rapid, one-time treatment that can visibly improve skin texture, tone, and clarity. The intensive nature of this peel often results in more substantial, longer-lasting outcomes reversing extensive sun damage and field cancerization.¹⁸

While it has been used for lip eversion and rejuvenation, the efficacy of phenol-croton oil peeling for treating AC is supported only by anecdotal reports, and no systematic studies are comparing it with established therapies.¹⁹ Comparing a single-session treatment with a home-based, several-week clinical intervention is important for optimizing therapeutic approaches for AC.

The objective of this study was to assess the efficacy and tolerability of a single session of 1.6% phenol-croton peeling versus topical 5% imiquimod cream applied for 30 days for the treatment of AC.

Material and Methods

We conducted an open, parallel, randomized controlled clinical trial with an adaptive design. This study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (approval no. 4.276.736). All the participants signed the consent form for participation and data publication. The trial was registered in ReBEC (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-1044sz68>).

PARTICIPANTS

Adult (>18 years old) individuals, skin phototypes I to IV, and both genders presenting histologically proven AC on the lower lip who had not received any treatment for AC in the last eight weeks, except sunscreen, were eligible for inclusion. Exclusion criteria were the presence of other lip dermatoses, immunosuppression, previous or current labial SCC, allergy to any of the treatments, pregnancy, and breastfeeding.

The participants were outpatients at the dermatology clinic at the State University of São Paulo (UNESP). Eligible participants were randomized into two groups (1:1) based on the order of their inclusion in the study (Figure 1). Randomization was performed using blocks of 2 participants, with computer software generating a sequence of numbers for allocation, before participant selection, and concealed from the investigators.

The 5%-IMI group received 5% topical imiquimod cream (Ixium®, FQM, Brazil) on the lower lip once a day, three times per week for 30 days. Participants with a history of labial herpes simplex received 400mg of acyclovir every 12 hours during treatment, and 2% mupirocin cream was provided if they developed crusts, erosions, or superficial ulcerations during treatment. Imiquimod was chosen as the active comparator for this study due to the more robust evidence of efficacy among topical treatments.¹⁶

The 1.6%-CROTON group underwent a single session of 1.6% phenol-croton peeling on the entire lower lip. The procedure involved cleaning the lower lip with saline solution and acetone, followed by the application of a 1.6% phenol-croton peel, composed of 5.5 ml of distilled water, 0.5ml of detergent solution, and 4ml of stock solution (1ml of Croton oil plus 24ml of pure 88% liquefied phenol), which results in a final concentration of 1.6% Croton oil and 35% phenol. This is considered a “very potent” formula of Hetter’s phenol-croton peeling.²⁰ The solution was applied to the entire labial semi-mucosa, extending internally 5mm to the wet edge and 5mm externally to

the white roll, protecting the oral corners with petrolatum jelly. Prophylaxis with acyclovir and petrolatum jelly application was recommended post-procedure.

OUTCOMES AND EVALUATION

Participants underwent standardized photography and a 3mm punch biopsy of the lower lip mucosa 14 days before the interventions to confirm the diagnosis of AC and exclude SCC. The site of the procedure was chosen by a board-certified dermatologist, who defined the area with the most intense clinical hyperkeratosis or leukoplakia. The biopsy area was marked in the photos on D-14 to guide the same area control biopsy on D56.

The main endpoint was the total clinical clearance of AC (leukoplakia and hyperkeratosis) at day 56, with secondary endpoints including clinical improvement, histological parameters, adverse effects, patient-reported symptoms, and clinical results assessed after 180 days. The effect size was assessed by the NNT (number needed to treat) and the absolute risk reduction.

The visits were defined as D -14: inclusion, randomization, clinical assessment, standardized photography, and lower lip mucosa biopsy; D0: confirmation of the histological diagnosis and onset of the interventions; D7 and D21: evaluation of adverse effects; D56: clinical assessment, standardized photography, and repeat the lip biopsy; D180—clinical assessment and standardized photography.

The clinical evaluation was based on five specific mucosal alterations on the lower lip: blurring of the vermilion, dyschromic or atrophic areas, leukoplakia, hyperkeratosis, and ulceration. These findings were graded from 0 to 3 at D-14, D56, and D180.

The Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) was used to assess the difference between the global appearance of the lower lips through standardized photographs (D -14 vs. D180). After the clinical aspect was evaluated in a personal assessment, the subjects were photographed and the images were evaluated by a blinded certified dermatologist through GAIS (A.C.M.), which is a 5-point scale and rates the global aesthetic improvement in appearance. The categories of improvement are “worse,” “no change,” “improved,” “much improved,” and “very much improved”.²¹

The histological specimens taken at D-14 and D56 were fixed in 10% buffered formalin, embedded in paraffin blocks, and stained with hematoxylin-eosin for histopathological evaluation by an experienced pathologist who was blinded for the groups of treatment (F.O.L.). Epithelial

dysplasia was assessed in the three central fields, as was epithelial thickness. The keratinocyte intraepithelial neoplasia (KIN) classification was used, and KIN = 1 at D56 was considered histological clearance. In addition to the degree of dysplasia, the presence of elastosis, inflammatory infiltrate, hyperkeratosis, hypergranulosis, and parakeratosis was assessed. These outcomes were graded from 0 to 3 (absent, mild, moderate, and severe) at D -14 and D56.²²

Adverse effects were evaluated through patient reports of the following symptoms: pain, edema, bleeding, angular cheilitis, burning sensations, and scarring. These symptoms were graded from 0 to 3+ at D7, and D21 as absent, mild, moderate, and severe.

SAMPLE SIZE AND STATISTICAL ANALYSIS

All the participants randomized in the study were part of the intention-to-treat (ITT) population. Qualitative variables were compared by Fisher's exact test. The 95% confidence intervals (CI 95%) from the percentiles and differences between groups were assessed through bootstrapping (1,000 resamples).^{23,24} Ordinal variables (e.g., histological grades and KIN), represented as medians and quartiles (p25-p75), were compared between groups through the exact linear-by-linear association test.²⁵ The longitudinal data analysis was performed using a generalized linear mixed-effects model, and the multiple comparisons were corrected by the Šidák procedure.²⁶

The sample size was preliminarily estimated to detect a meaningful clinical clearance greater than 30% between the groups at D56, based on a literature-based previous probability of 64% clearance for 5%-IMI (i.e., 64% vs. 94%).^{27,28} A power of 0.90, alpha of 0.05, and maximum attrition rate of 10% were adopted, resulting in 36 participants per group ($n=72$).²⁹ According to the adaptive design (stochastic curtailment), an interim analysis was conducted after including the first 36 participants (primary inclusion group: 18 vs. 18). It was decided to stop further inclusion if there was less than a 10% difference between the groups (interruption by futility) or if one group demonstrated more than 50% superiority.^{30,31} Data was analyzed using IBM SPSS v29 software. Significance was set as $p\text{-value}<0.05$.³²

RESULTS

The primary inclusion group consisted of 36 patients (Table 1), who were homogeneous regarding the main demographic characteristics. There were no dropouts or protocol deviations

for this sample. Despite half of the participants from both groups having a history of non-melanoma skin cancer, none developed squamous cell carcinoma (SCC) during the 180 days of follow-up.

The main clinical findings at inclusion, D56, and D180 are presented in Table 2 and in Figures 2 and 3. Reductions in the blurring of the vermilion border, dyschromia, leukoplakia, and hyperkeratosis were more prominent in the 1.6%-CROTON group ($p \leq 0.01$). Leukoplakia (clearance 6%) and ulceration (clearance 61%) were detected at D180 in the 5%-IMI group. After eight weeks of interventions, total clinical clearance of AC was achieved in 17 participants (94%; CI 95% 72-99%) from the 1.6%-CROTON group; however, no participants (0%; CI 95% 0-21%) from the 5%-IMI group were free from leukoplakia and hyperkeratosis ($p < 0.01$). Total clinical clearance at D180 was the same as at D56. The estimated number needed to treat (NNT) and absolute risk reduction for clinical clearance were 1.1 (CI 95% 1.0-1.2) and 94% (84-99%) at D56 ($p < 0.001$). The interim analysis of this primary inclusion group led to the early interruption of the trial, as a significant difference between treatment groups was detected early (interruption by superiority).

Regarding the overall improvement of the lower lip from baseline to D180 for each group (Figure 5) the GAIS score was superior in the 1.6%-CROTON group at D180 ($p < 0.01$), and all the participants from the 1.6%-CROTON group experienced some improvement at D180. Overall improvement was observed in 12 participants (67%; CI 95% 50-83%) from the 5%-IMI group.

The blinded-assessed histological findings at the inclusion and D56 are displayed in Table 3 and illustrated in Figure 3. The KIN score and intensity of solar elastosis, hyperkeratosis, hypergranulosis, and parakeratosis decreased for the 1.6%-CROTON group but not the 5%-IMI group ($p < 0.05$). Histological clearance (KIN = 1) was achieved in 13 participants (72%; CI 95% 49-87%) from the 1.6%-CROTON group and in 3 (17%; CI 95% 5-40%) from the 5%-IMI group ($p < 0.01$). The estimated NNT and absolute risk reduction for histological clearance was 1.8 (CI 95% 1.2-3.5) and 56% (29-83%) at D56 ($p < 0.001$).

The adverse effects at D7 and D21 are presented in Table 4. The most intense adverse effects in the 1.6%-CROTON group occurred at D7 and decreased by D21. In contrast, in the 5%-IMI group, the adverse effects persisted until D21. At D56, no adverse effects were reported. No scarring was detected in any participant in the study. Participants in the 5%-IMI group were asked about their adherence to imiquimod at D56, and all reported full compliance with the treatment protocol.

Ten participants from the 5%-IMI group who did not achieve clinical clearance in this study were allowed to undergo subsequent treatment with one session of 1.6% phenol-croton lip peeling. Seven (70%) of them experienced total clearance of the lesions after 180 days of follow-up.

Discussion

The treatment of AC with a single session of 1.6% phenol-croton peeling yielded superior clinical and histological results than topical 5% imiquimod cream three times a week for one month. In addition, the 1.6%-CROTON group experienced fewer recurrences of lesions at D180, and the profile of adverse effects after the third week was negligible. As no previous trials have compared imiquimod with phenol-croton peels, our findings substantiate an innovative, low-cost, and feasible intervention for AC.

The most effective treatment for AC is surgical vermilionectomy, in which a complete resection of the damaged lip is followed by substitution with the inner photoprotected lip mucosa. Secondly, extensive ablative therapies, such as erbium or CO₂ laser resurfacing, are reported as effective; however, up to 13% of cases relapse in six months.^{16,33,34} These surgical interventions are indicated for high-risk individuals, such as the immunosuppressed and those with genetic syndromes (e.g., xeroderma pigmentosum).

Photodynamic therapy is associated with a high clearance rate (68%), despite the lack of large controlled studies.^{35,36} Cryotherapy and electrosurgery can be used for single lesions, but they do not treat the entire field cancerization. Moreover, in contrast to single-session office-based treatments (such as peeling and laser therapy), multiple-application patient-dependent treatments (such as topical imiquimod) are prone to poor adherence, especially due to adverse effects, which can compromise the effectiveness of the intervention.³⁷

Non-surgical treatments for AC are preferred by dermatologists due to better feasibility in clinical practice.³⁸ In general, non-surgical treatments achieve a 66% clearance rate of AC. However, all the available topical treatments for AC lead to morbidities regarding discomfort and mucosal erosion, as well as the development of scars, edema, and infection.^{16,33,39}

Lip mucosa recovers quickly after injury, favoring the use of single-session destructive topical treatments, such as 50% trichloroacetic acid, which achieved AC clearance in 30% of

participants in a controlled trial.⁴⁰ In this study, a 1.6% phenol-croton peel led to sustained clinical results, comparable to ablative laser therapies, with good tolerability; the most intense symptoms occurred in the first week following the procedure.

The overall results of trials with imiquimod are heterogeneous and have significant limitations, such as small sample sizes, varied follow-up periods, and subjective evaluations of clinical criteria. In addition, despite the clinical clearance of AC has been reported between 50 and 73%, none has assessed histologic improvement.^{14-16,41} A retrospective and uncontrolled study with 15 participants, which evaluated the total clinical clearance of 5% imiquimod cream by four to six weeks and followed up after eight weeks, has concluded its good performance in all patients.²⁷ Our study found that clinical lesions, such as leukoplakia and exulcerations, relapsed after six months in those treated with 5% imiquimod for four weeks.

Long-term follow-ups increase the detection of therapeutic failures in skin field cancerization treatments. The only prospective randomized trial comparing 3% diclofenac gel, 0.0015% ingenol mebutate gel, and 5% imiquimod cream, resulted in 50% clinical clearance in the imiquimod group with significant improvement in leukoplakia and hyperkeratosis at a 180-day follow-up.^{14,15}

As no prior studies have assessed the efficacy of phenol-croton oil peels for treating AC, this study establishes a benchmark for future comparisons, with results comparable to those of surgical techniques such as vermilionectomy and CO₂ laser coagulation. Conversely, the performance in the imiquimod group was below expectations.^{14-16,41}

There were no histological investigations in the trials that used imiquimod for the treatment of AC. Moreover, although AC usually manifests as a solitary lesion, there is no coincidence between the most severe clinical appearance sites and histological alterations.⁴² Notably, the entire photoexposed lip epithelium presents genomic alterations that contribute to the emergence of malignancy.⁴³ In addition, the current evidence on the efficacy of topical treatments is sparse and relies on case series and retrospective summaries. Therefore, therapeutic trials for treating premalignant lesions, such as AC, should combine clinical and histological outcomes with a long-term follow-up.⁴⁴

It is difficult to directly compare the efficacy of treatment options available for AC because the lesion severity, follow-up period, and treatment regimens are not consistent or controlled across

published studies.³³ The combination of therapies that can act through different mechanisms is potentially effective and reasonable. For example, it is speculated that the direct tissue destruction caused by cytotoxic oxygen species and free radicals, which are the main mechanism of action in PDT treatments, may facilitate imiquimod-induced immune action. Combining imiquimod with PDT may promote a greater and more effective cellular immune response, leading to improved cell apoptosis mediated by toll-like receptor 7 activation.^{45,46}

The 1.6% phenol-croton peeling is a deep peeling in which the main active ingredient is Croton oil.¹⁸ Its mechanism of action consists of epidermal and superficial dermal coagulation. Rapid cell renewal with low recovery time and affordable cost allows innovative treatment of epidermal lesions such as AC, reducing the social, economic, and psychological impact on patients. Beyond the direct cytotoxicity promoted by 88% phenol, its association with *Croton tiglium* oil extract is thought to induce adaptive immune responses, leading to better results than other caustic agents (e.g., trichloroacetic acid) alone.⁴⁷ Notably, 399 bioactive constituents have been isolated from the Croton species (*Euphorbiaceae* family), and 339 of them are diterpenoids, such as phorbol compounds.⁴⁸ Phorbol esters are a class of toxic diterpenes that can increase the affinity of protein kinase C for cell membranes, helping the intracellular influx of calcium and causing cell death.^{49,50} Croton oil leads to an early inflammatory response by intense neutrophil influx inducing the upregulation of enzymes such as myeloperoxidase, MMP-9, and MMP-8. In addition, mast cells in the dermis of Croton oil-treated skin exhibited a change in morphology from spindle-shaped to rounded and a numeric decrease compared to vehicle-treated skin.⁵¹ As this was the first study using phenol-croton peeling to treat AC, we investigated a high concentration to maximize the *a priori* probability of efficacy; and even this high concentration did not worsen the tolerability when compared to the imiquimod treatment.

This study has potential limitations associated with its monocentric design and the early interruption which lead to a small final sample size, which could make the detection of subtle differences between the groups difficult. Nevertheless, it was proposed by the interim analysis and it did not hinder the detection of consistent differences in the main outcomes between the groups. In addition, a longer treatment duration and follow-up could improve the effectiveness of imiquimod for AC, although prior studies have not demonstrated better results when the treatment proposed in this article is extended for another two weeks.²⁸ Patient-reported outcomes are subjected to bias, and despite the study being open-label, the histologic outcomes were blinded and corroborated the clinical findings and patients' perceptions.

These results should be confirmed in larger trials, and treatment with 1.6% phenol-croton peels for AC should be tested, considering the therapeutic failures of other topical agents. Moreover, the investigation of AC treatment with lower concentrations of croton oil (e.g., 1.2%) is warranted.

In conclusion, a single session of 1.6% phenol-croton peeling produced clinically and histologically superior results with less downtime than topical 5% imiquimod cream for 30 days for the treatment of actinic cheilitis.

ACKNOWLEDGMENT

Acknowledgments: To the patients who allowed to participate of this study, and to publish their anonymized photos.

Conflict of interest: Héliot Miot is a medical consultant of Merz, Galderma, Pierre-Fabre, Abbvie, and L'Oréal; the other authors do not have any potential conflicts of interest involving this work.

Access to Data and Data Analysis: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declaration of generative AI in scientific writing: The text of the manuscript was not generated by AI.

REFERENCES

1. Rodriguez-Blanco I, Florez A, Paredes-Suarez C, Rodriguez-Lojo R, Gonzalez-Vilas D, Ramirez-Santos A, Paradela S, Conde IS, Pereiro-Ferreiros M. Actinic Cheilitis: Analysis of Clinical Subtypes, Risk Factors and Associated Signs of Actinic Damage. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:931-932. doi: 10.2340/00015555-3237
2. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87:105-114. doi: 10.1590/s0365-05962012000100013
3. Rodriguez-Archilla A, Irfan-Bhatti A. Risk factors for actinic cheilitis: A meta-analysis. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2021;15:285-289. doi: 10.34172/joddd.2021.047
4. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent*. 2018;9:e12343. doi: 10.1111/jicd.12343
5. Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenco SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol*. 2007;34:309-314. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00606.x
6. Garbers L, Miola AC, Miot HA. Concerning the assessment of outcomes in the treatment of actinic cheilitis. Comment on: "Cheilitis Actinica: topical treatment with 3.75% imiquimod". *Int J Dermatol*. 2022;61:e241-e242. doi: 10.1111/ijd.16248
7. Bakirtzi K, Papadimitriou I, Andreadis D, Sotiriou E. Treatment Options and Post-Treatment Malignant Transformation Rate of Actinic Cheilitis: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13. doi: 10.3390/cancers13133354
8. Trager MH, Farmer K, Ulrich C, Basset-Seguin N, Herms F, Geskin LJ, Bouaziz JD, Lebbe C, de Masson A, Bagot M, et al. Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:815-823. doi: 10.1111/jdv.16995
9. Lucena IM, Santos IDS, Daroit NB, Salgueiro AP, Cavagni J, Haas AN, Rados PV. Sun protection as a protective factor for actinic cheilitis: Cross-sectional population-based study. *Oral Dis*. 2022;28:1802-1810. doi: 10.1111/odi.13837
10. Chang SH, Huang ZS, Chen WL, Zhou B, Zhong JL. Vermilionectomy followed by reconstruction of the vermilion mucosa using allograft dermal matrix in patients with actinic cheilitis of the lower lip. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:263-266. doi: 10.1111/jocd.13473
11. Gupta AK, Browne M, Bluhm R. Imiquimod: a review. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:554-560. doi: 10.1007/s10227-001-0134-6
12. van de Sande AJM, Kengsakul M, Koeneman MM, Jozwiak M, Gerestein CG, Kruse AJ, van Esch EMG, de Vos van Steenwijk PJ, Muntinga CLP, Bramer WM, et al. The efficacy of topical imiquimod in high-grade cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;164:66-74. doi: 10.1002/ijgo.14953

13. Salasche S, Shumack S. A review of imiquimod 5% cream for the treatment of various dermatological conditions. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28 Suppl 1:1-3. doi: 10.1046/j.1365-2230.28.s1.1.x
14. Husein-ElAhmed H, Almazan-Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6-month follow-up clinical study. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:231-234. doi: 10.1111/ced.13763
15. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:497-501. doi: 10.1067/mjd.2002.126266
16. Carvalho MV, de Moraes SLD, Lemos CAA, Santiago Junior JF, Vasconcelos B, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25:972-981. doi: 10.1111/odi.12916
17. Cardoso F, Moura RD, Pilar EFS, Moura ICG, Miot HA, da Costa A. Phenol-croton oil peel enhances type-1 and type-3 collagen amounts by stimulating SIRT-6 and SIRT-7. *Int J Dermatol*. 2022;61:e71-e74. doi: 10.1111/ijd.15720
18. Wambier CG, Lee KC, Soon SL, Sterling JB, Rullan PP, Landau M, Brody HJ, International Peeling S. Advanced chemical peels: Phenol-croton oil peel. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:327-336. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.060
19. Wambier CG, Neitzke IC, Lee KC, Soon SL, Rullan PP, Landau M, Simao JCL, Sterling JB, Brody HJ, International Peeling S. Augmentation and eversion of lips without injections: The lip peel. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:e119-e120. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.030
20. 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;105:1061-1083; discussion 1084-1067. doi: 10.1097/00006534-200003000-00035
21. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2003;29:588-595. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29150.x
22. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004;22:189-196. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.006
23. Bland JM, Altman DG. Statistics Notes: Bootstrap resampling methods. *Bmj*. 2015;350:h2622. doi: 10.1136/bmj.h2622
24. Rosenberger WF, Hu F. Bootstrap methods for adaptive designs. *Stat Med*. 1999;18:1757-1767.
25. Miot HA. Analysis of ordinal data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20200185.
26. Fitzmaurice GM, Ravichandran C. A primer in longitudinal data analysis. *Circulation*. 2008;118:2005-2010. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.714618
27. Smith KJ, Germain M, Yeager J, Skelton H. Topical 5% imiquimod for the therapy of actinic cheilitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:497-501. doi: 10.1067/mjd.2002.126266

28. Husein-ElAhmed H, Almazan-Fernandez FM, Husein-ElAhmed S. Ingenol mebutate versus imiquimod versus diclofenac for actinic cheilitis: a 6-month follow-up clinical study. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:231-234. doi: 10.1111/ced.13763
29. Miot HA. Sample size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2011;10:275-278.
30. Pallmann P, Bedding AW, Choodari-Oskooei B, Dimairo M, Flight L, Hampson LV, Holmes J, Mander AP, Odondi L, Sydes MR, et al. Adaptive designs in clinical trials: why use them, and how to run and report them. *BMC Med*. 2018;16:29. doi: 10.1186/s12916-018-1017-7
31. Dimairo M, Pallmann P, Wason J, Todd S, Jaki T, Julious SA, Mander AP, Weir CJ, Koenig F, Walton MK, et al. The Adaptive designs CONSORT Extension (ACE) statement: a checklist with explanation and elaboration guideline for reporting randomised trials that use an adaptive design. *Bmj*. 2020;369:m115. doi: 10.1136/bmj.m115
32. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210038. doi: 10.1590/1677-5449.210038
33. Trager MH, Farmer K, Ulrich C, Basset-Seguín N, Herms F, Geskin LJ, Bouaziz JD, Lebbe C, de Masson A, Bagot M, et al. Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:815-823. doi: 10.1111/jdv.16995
34. Bakirtzi K, Papadimitriou I, Andreadis D, Sotiriou E. Treatment Options and Post-Treatment Malignant Transformation Rate of Actinic Cheilitis: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13. doi: 10.3390/cancers13133354
35. Yazdani Abyaneh MA, Falto-Aizpurua L, Griffith RD, Nouri K. Photodynamic therapy for actinic cheilitis: a systematic review. *Dermatol Surg*. 2015;41:189-198. doi: 10.1097/DSS.0000000000000254
36. Chaves YN, Torezan LA, Lourenco SV, Neto CF. Evaluation of the efficacy of photodynamic therapy for the treatment of actinic cheilitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33:14-21. doi: 10.1111/phpp.12281
37. Ahn CS, Culp L, Huang WW, Davis SA, Feldman SR. Adherence in dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2017;28:94-103. doi: 10.1080/09546634.2016.1181256
38. Castineiras I, Del Pozo J, Mazaira M, Rodriguez-Lojo R, Fonseca E. Actinic cheilitis: evolution to squamous cell carcinoma after carbon dioxide laser vaporization. A study of 43 cases. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:49-53. doi: 10.3109/09546630902887203
39. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:876-887. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.106
40. Robinson JK. Actinic cheilitis. A prospective study comparing four treatment methods. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;115:848-852. doi: 10.1001/archotol.1989.01860310086029
41. da Silva EL, Pedraca ES, Salgueiro AP, Gazzi RP, Nunes JS, Cavagni J, Martins MAT, Rados PV, Pohlmann AR, Guterres SS, et al. Efficacy and safety of a 0.05 % nanoencapsulated imiquimod hydrogel for the treatment of actinic cheilitis: Drug release analysis and clinical study. *Nanomedicine*. 2024;62:102779. doi: 10.1016/j.nano.2024.102779

42. Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenco SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol.* 2007;34:309-314. doi: 10.1111/j.1600-0560.2006.00606.x
43. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6:963-968. doi: 10.1002/1097-0142(195309)6:5<963::aid-cnrcr2820060515>3.0.co;2-q
44. Reynolds KA, Schlessinger DI, Vasic J, Iyengar S, Qaseem Y, Behshad R, DeHoratius DM, Denes P, Drucker AM, Dzubow LM, et al. Core Outcome Set for Actinic Keratosis Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2020;156:326-333. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4212
45. Sotiriou E, Lallas A, Goussi C, Apalla Z, Trigoni A, Chovarda E, Ioannides D. Sequential use of photodynamic therapy and imiquimod 5% cream for the treatment of actinic cheilitis: a 12-month follow-up study. *Br J Dermatol.* 2011;165:888-892. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10478.x
46. McDonald C, Laverick S, Fleming CJ, White SJ. Treatment of actinic cheilitis with imiquimod 5% and a retractor on the lower lip: clinical and histological outcomes in 5 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48:473-476. doi: 10.1016/j.bjoms.2009.08.024
47. Lemes BM, da Silva Justo A, Lin EM, Capote A, Neves AKL, Machinski I, Pereira AV, Koga AY, Lipinski LC, Beltrame FL, et al. The effects of 35% trichloroacetic acid-Croton oil and 35% glycolic acid-Croton oil compared to 35% phenol-Croton oil Hetter's very heavy formula for deep chemical peel. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:1227-1229. doi: 10.1016/j.jaad.2022.07.023
48. Xu WH, Liu WY, Liang Q. Chemical Constituents from Croton Species and Their Biological Activities. *Molecules.* 2018;23. doi: 10.3390/molecules23092333
49. Newton AC. Protein kinase C: structural and spatial regulation by phosphorylation, cofactors, and macromolecular interactions. *Chem Rev.* 2001;101:2353-2364. doi: 10.1021/cr0002801
50. Wambier CG, Lee KC, Bertolini TM, Rullan PP, Beltrame FL. Comment on "Anti-aging effects of ingenol mebutate for patients with actinic keratosis" and phenol-croton oil peelings. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:e185-e186. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.065
51. Mao G, Douglas D, Prajapati M, Janardhanam Raghavendra Rao T, Zheng H, Zhao C, Billack B. Investigation of inflammatory mechanisms induced by croton oil in mouse ear. *Curr Res Toxicol.* 2024;7:100184. doi: 10.1016/j.crtox.2024.100184

Figures and Tables

Figure 1. CONSORT flow chart.

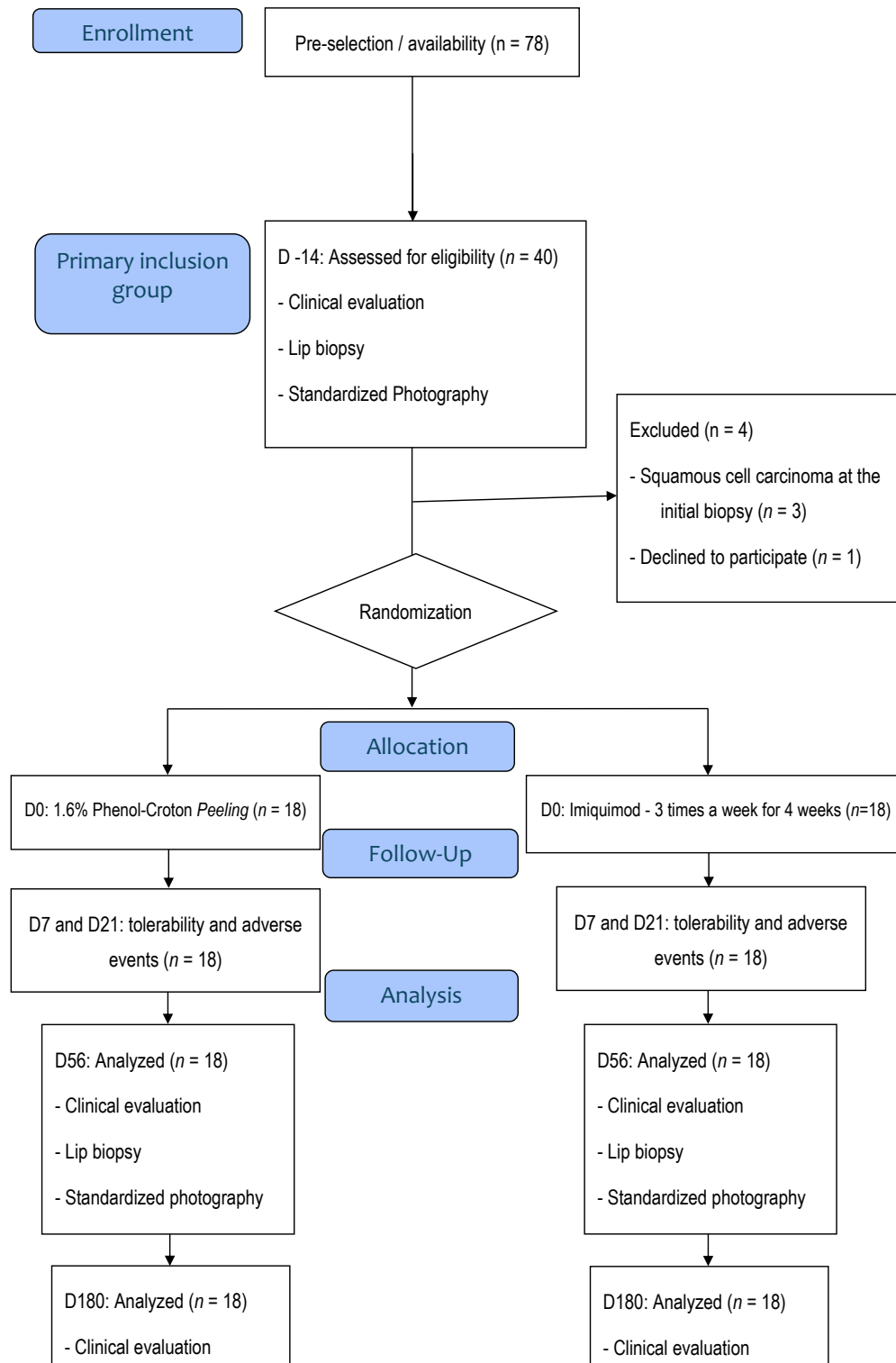


Figure 2. Actinic cheilitis. Sequential pictures following a single session of 1.6% phenol-croton peeling. (A) Pre-treatment: leucoplakia, hyperkeratosis, and blurring of the vermillion. (B) After 7 days of treatment: oedema and ulceration. (C) After 56 days of the treatment starting: marked improvement in clinical features. (D) After 180 days of the treatment: sustained improvement.

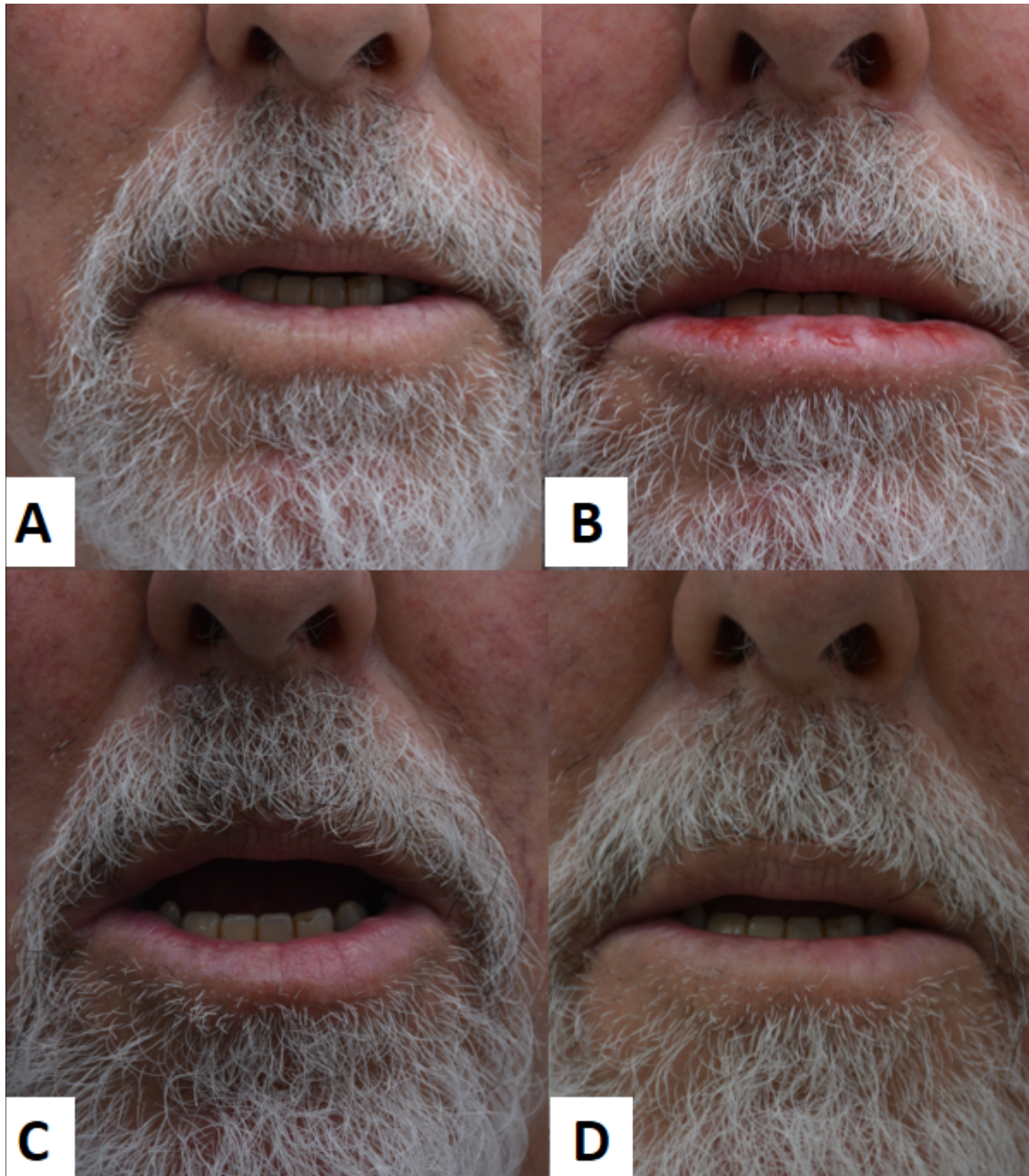


Figure 3. Actinic cheilitis. Sequential pictures following 5% imiquimod treatment. (A) Pre-treatment: dyschromia, leucoplakia, ulceration and blurring of the vermillion. (B) After 21 days of treatment: oedema and extensive ulceration. (C) After 56 days of the treatment starting: marked improvement in clinical features. (D) After 180 days of the treatment: recurrence of the leucoplakia and hyperkeratosis.



Figure 4. Global Aesthetic Improvement Score (GAIS) for the treatment of actinic cheilitis at D180 (5%-IMI: 5% imiquimod cream group; 1.6%-CROTON: 1.6% phenol-croton peeling group).

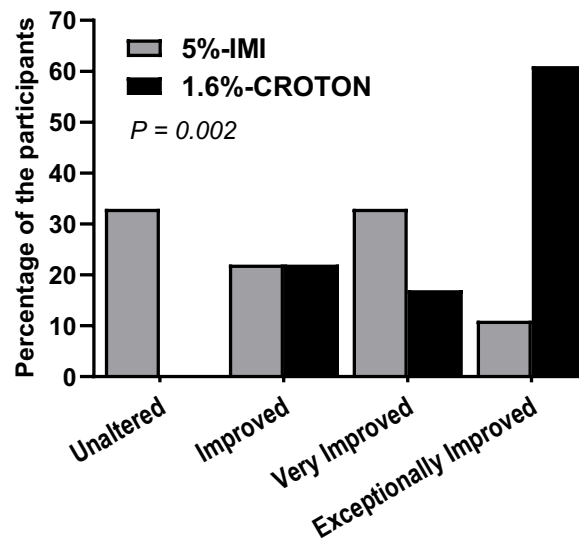


Figure 5. Actinic cheilitis. Histological study (HE, 400x) of the lower lip before (A) and 56 days after (B) 1.6% phenol-croton peeling. (A) Hyperkeratosis, parakeratosis, atypical proliferation of keratinocytes (KIN 3), and prominent solar elastosis. (B) Mild hyperkeratosis, no parakeratosis, regular epidermis (KIN 1), and slight solar elastosis.

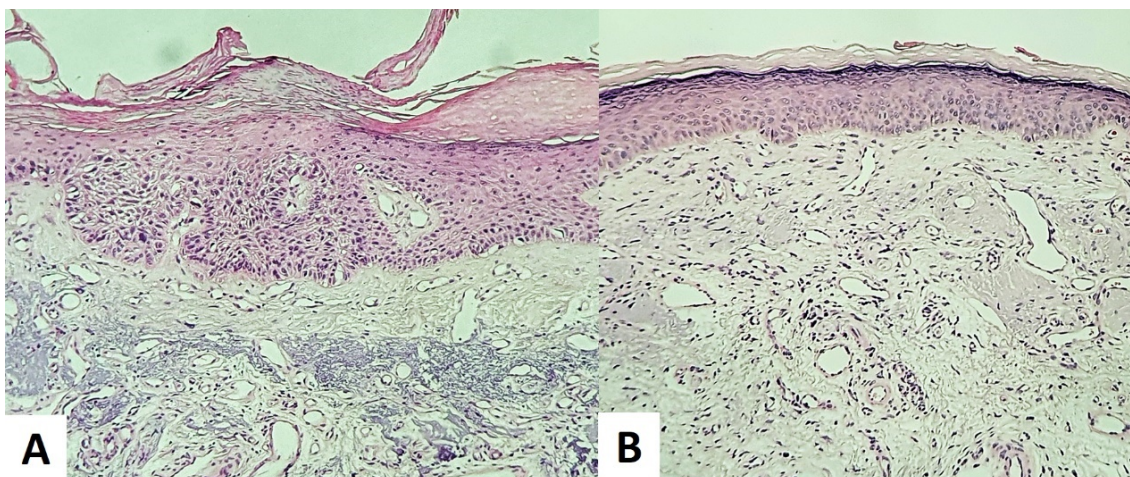


Table 1. Main baseline characteristics of the sample.

Variables	5%-IMI (n = 18)	1.6%-CROTON (n = 18)	p-value*
Sex, n (%)			
Female	6 (33%)	4 (22) %	0.711
Male	12 (67%)	14 (88%)	
Age (years), mean (SD)	66 (11)	66 (9)	0.949
Phototype, n (%)			
I	5 (28%)	4 (22%)	0.998
II	8 (44%)	9 (50%)	
III	4 (22%)	5 (28%)	
IV	1 (6%)	- (-)	
Current smoking, n (%)	4 (22%)	3 (17%)	0.997
Regular alcohol intake, n (%)	7 (39%)	12 (67%)	0.181
Solar protection, n (%)			
Sunscreen	4 (23%)	8 (45%)	0.403
Lip sunscreen	1 (5%)	1 (5%)	
Hat / Cap	13 (72%)	9 (50%)	
Previous skin cancer, n (%)			
NMSC	9 (50%)	11 (61%)	0.738
Sun exposure at leisure, n (%)	8 (44%)	5 (27%)	0.489

* bivariate analysis;

5%-IMI: 5% imiquimod cream group; 1.6%-CROTON: 1.6% phenol-croton peeling group;

NMSC: non-melanoma skin cancer.

Table 2. Clinical evaluation of the patients at the inclusion, after 56 and 180 days of the intervention.

Variables	5%-IMI (n = 18)	16%-CROTON (n = 18)	Difference [#]	p-value ^{##}
Leukoplakia*				
At inclusion	2 (1–2)	2 (2–2)	-0.6 to 0.0	0.412
D56	1 (1–2) ^a	0 (0–0) ^a	0.9 to 1.6	<0.001
D180	2 (1–2)	0 (0–0) ^a	1.1 to 1.7	0.001
Clearance at D56**	2 (11%) (2%–34%)	18 (100%) (79%–100%)	-95% to -70%	<0.001
Clearance at D180**	1 (6%) (1%–28%)	17 (94%) (72%–99%)	-96% to -69%	<0.001
Hyperkeratosis*				
At inclusion	1 (0–1)	1 (1–2)	-0.8 to -0.1	0.047
D56	1 (0–1)	0 (0–0) ^a	0.4 to 0.9	0.004
D180	1 (0–1)	0 (0–0) ^a	0.4 to 0.9	0.009
Clearance at D56**	7 (39%) (20%–61%)	17 (94%) (72%–99%)	-84 to -33%	0.001
Clearance at D180**	7 (39%) (20%–61%)	18 (100%) (79%–100%)	-88 to -37%	<0.001
Ulceration*				
At inclusion	0 (0–1)	1 (0–1)	-0.8 to 0.3	0.420
D56	0 (0–0) ^a	0 (0–0)	0.1 to 0.4	0.023
D180	0 (0–1)	0 (0–0) ^a	0.8 to 1.0	0.035
Clearance at D56**	15 (83%) (60%–95%)	18 (100%) (79%–100%)	-38% to -5%	0.085
Clearance at D180**	11 (61%) (39%–80%)	18 (100%) (79%–100%)	-57% to -16%	0.008
Blurring of vermillion*				
At inclusion	2 (2–3)	2 (2–2)	-0.3 to 0.5	0.589
D56	2 (1–2) ^a	0 (0–1) ^a	0.8 to 1.5	<0.001
D180	1 (1–2) ^a	0 (0–1) ^a	0.7 to 1.4	<0.001
Clearance at D56**	0 (0) (0%–21%)	11 (61%) (39%–80%)	-82% to -40%	<0.001
Clearance at D180**	0 (0) (0%–21%)	11 (61%) (39%–80%)	-82% to -40%	<0.001
Dyschromia / atrophy*				
At inclusion	1 (1–2)	2 (1–2)	-0.6 to 0.0	0.111
D56	1 (1–2)	1 (0–1) ^a	0.4 to 1.0	<0.001
D180	1 (1–2)	1 (0–1) ^a	0.4 to 1.0	<0.001
Clearance at D56**	0 (0) (0%–21%)	5 (28%) (12%–51%)	-50% to -9%	0.045
Clearance at D180**	0 (0) (0%–21%)	5 (28%) (12%–51%)	-50% to -9%	0.045

* Median (p25–p75); ** n (%; CI 95%);
5%-IMI minus CROTON, estimated by 1,000 resampling bootstrap;
p-value (between groups); ^a p-value < 0.05 (compared to at the inclusion).
5%-IMI: 5% imiquimod cream group; 1.6%-CROTON: 1.6% phenol-croton peeling group.

Table 3. Histological evaluation of the lower lip mucosa at the inclusion, and after 56 days of the intervention.

Variables	5%-IMI (n = 18)	1.6%-CROTON (n = 18)	Difference [#]	p-value ^{##}
KIN score*				
At inclusion	2 (1–3)	3 (2–3)	-1.1 to -0.1	0.024
D56	2 (2–2)	1 (1–2) ^a	0.4 to 1.1	<0.001
KIN = 1 at D56**	3 (17%) (5%–40%)	13 (72%) (49%– 87%)	-84% to -25%	0.002
Solar elastosis*				
At inclusion	2 (1–2)	3 (2–3)	-1.2 to -0.3	0.004
D56	1 (1–2)	1 (1–2) ^a	-0.4 to 0.6	0.671
Inflammatory infiltrate*				
At inclusion	1 (1–2)	1 (1–2)	-0.4 to 0.6	0.647
D56	1 (1–2)	1 (1–1)	-0.1 to 0.4	0.209
Hyperkeratosis*				
At inclusion	2 (1–2)	3 (2–3)	-1.2 to 0.2	0.098
D56	1 (1–2)	1 (1–1) ^a	0.4 to 1.5	0.002
Hypergranulosis*				
At inclusion	2 (1–3)	2 (1–3)	-0.8 to 0.5	0.524
D56	2 (1–3)	1 (1–2) ^a	-0.1 to 1.2	0.095
Parakeratosis*				
At inclusion	1 (0–2)	2 (0–3)	-1.6 to 0.0	0.062
D56	0 (0–2)	0 (0–1) ^a	-0.5 to 0.9	0.608

* Median (p25–p75); ** n (%; CI 95%);

5%-IMI minus CROTON, estimated by 1,000 resampling bootstrap;

p-value (between groups); ^a p-value < 0.05 (At inclusion x D56);

5%-IMI: 5% imiquimod cream group; 1.6%-CROTON: 1.6% phenol-croton peeling group.

Table 4. Adverse effects of the treatments after 7 and 21 days following the interventions.

Variables		5%-IMI (n = 18)	1.6%-CROTON (n = 18)	Difference [#]	p-value ^{##}
Pain*					
	D7	0 (0–0)	2 (1–2)	-1.9 to -1.2	<0.001
	D21	2 (1–2) ^a	0 (0–0) ^a	1.0 to 1.9	<0.001
Edema*					
	D7	0 (0–0)	2 (1–2)	-1.4 to -1.6	<0.001
	D21	2 (1–3) ^a	0 (0–0) ^a	0.9 to 2.1	<0.001
Bleeding*					
	D7	0 (0–0)	1 (0–1)	-1.0 to -0.3	<0.001
	D21	1 (0–1) ^a	0 (0–0) ^a	0.7 to 1.6	<0.001
Angular cheilitis*					
	D7	0 (0–0)	1 (0–1)	-0.4 to 0.2	0.472
	D21	0 (0–1) ^a	0 (0–0) ^a	0.3 to 0.9	<0.001
Burning sensation*					
	D7	1 (0–1)	1 (1–2)	-1.3 to -0.3	0.009
	D21	2 (1–3) ^a	0 (0–1) ^a	0.9 to 2.0	<0.001
Feeding discomfort*					
	D7	0 (0–0)	1 (0–1)	-1.2 to -0.3	0.002
	D21	2 (0–2) ^a	0 (0–0) ^a	0.6 to 1.7	0.007

* Median (p25–p75)

[#] 5%-IMI minus CROTON, estimated by 1,000 resampling bootstrap;^{##} p-value (between groups); ^a p-value < 0.05 (At inclusion x D56).

5%-IMI: 5% imiquimod cream group; 1.6%-CROTON: 1.6% phenol-croton peeling group.

VIII. CONCLUSÃO

O tratamento da QA com sessão única de *peeling* de fenol-cróton a 1,6% apresentou resultados clínicos e histológicos superiores aos do creme tópico de imiquimode a 5%, três vezes por semana, durante um mês. Além disso, o *peeling* de fenol-cróton a 1,6% apresentou melhor perfil de efeitos colaterais durante o tratamento em D7 e D21 e menos recorrência das lesões no D180 em comparação ao imiquimode a 5% creme. Essas descobertas fundamentam uma intervenção inovadora, de baixo custo e viável para AC.

As reduções no borramento da borda do vermilhão, na discromia, leucoplasia e na hiperqueratose foram maiores com o *peeling* de fenol-cróton a 1,6%. Não houve a remissão das leucoplasias e hiperqueratoses no grupo 5%-IMI e, em pouco mais da metade dos casos, houve a regressão das exulcerações.

A melhora clínica subjetiva, avaliada pelo escore GAIS com observador cego foi superior nos pacientes que foram tratados com o *peeling* de fenol-cróton a 1,6% em D180. O escore KIN e a intensidade da elastose solar, hiperkeratose, hipergranulose e paraqueratose diminuíram exclusivamente nos pacientes tratados com o *peeling* em D56.

Os efeitos adversos foram mais intensos após sete dias da realização do *peeling* de fenol-cróton a 1,6%, diminuindo após 21 dias. Em contraste, os efeitos adversos persistiram por até 21 dias nos pacientes tratados com imiquimod a 5%. Nenhuma cicatriz foi detectada em nenhum participante do estudo.

IX. PERSPECTIVAS

Neste estudo, o tratamento da QA com sessão única de *peeling* de fenol-cróton a 1,6% apresentou resultados clínicos e histológicos superiores aos do creme tópico de imiquimode a 5%, três vezes por semana, durante um mês.

Esses resultados devem ser confirmados em estudos maiores, e o tratamento com *peelings* de fenol-cróton a 1,6% para QA deve ser testado, considerando as falhas terapêuticas de outros agentes tópicos.

O seguimento de longo prazo, com amostras maiores deve subsidiar o uso do *peeling* de fenol-cróton 1.6% na prevenção efetiva da carcinogênese do vermilhão.

Além disso, a investigação do tratamento QA com concentrações mais baixas de óleo de cróton (por exemplo, 1,2%) é justificada, além da sua comparação direta com a concentração aplicada no presente ensaio clínico. Inclusive no tratamento do campo de cancerização cutâneo da face e couro cabeludo.

Finalmente, o *peeling* de fenol-cróton 1.6% pode se revelar eficaz no tratamento de outras condições proliferativas como as queratoses actínicas, papulose bowenoide e a doença de Bowen.

X. ANEXOS

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido:

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

Você foi atendido(a) no ambulatório pré-cirúrgico ou de estomatologia de dermatologia da Unesp e convidado a participar do projeto de pesquisa chamado **“EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DO *PEELING* DE FENOL-CRÓTON 1.6% *VERSUS* IMIQUIMODE 5% TÓPICO NO TRATAMENTO DE QUEILITES ACTÍNICAS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**, que pretende comparar o efeito de duas formas de tratamento para as lesões pré-malignas dos seu lábio inferior (chamadas queilites actínicas): imiquimode 5% tópico e *peeling* de fenol-cróton 1,6%.

A pesquisa consta em avaliar seu lábio inferior, fazer o registro fotográfico com fins exclusivamente científicos, realizar uma biópsia (remoção de um pequeno fragmento de pele) e, submeter o lábio inferior a um dos tratamentos, para comparação. Todos os tratamentos são efetivos, ou seja, você estará em tratamento de qualquer forma.

Caso você seja orientado para o tratamento com o imiquimode, o creme será fornecido para aplicação no lábio inferior, uma vez do dia, três vezes por semana, por quatro semanas consecutivas. Você receberá, caso tenha história de herpes labial recorrente (mais que 3 vezes por ano), um tratamento para prevenção do surgimento de lesões, com comprimidos de aciclovir 400mg de 12 em 12 horas durante o tempo de tratamento. Além disso, receberá creme de mupirocina 2% para utilizar no lábio caso ocorram machucados no local, que ocorrem durante o tratamento, são de curta duração e cicatrizam sem deixar sequelas.

Caso você esteja orientado para o grupo tratamento com *peeling* de fenol-cróton 1,6%, o procedimento será realizado o no lábio inferior por um dermatologista titulado, uma única vez. Tal procedimento é rápido, com duração de cerca de 10 minutos, e pouco doloroso no momento da aplicação, com um leve formigamento local, de rápida duração. Nos dias seguintes, as áreas tratadas devem evoluir com vermelhidão, inchaço e pequenos ferimentos, que

se resolvem em cerca de 7 dias. Você receberá, após o procedimento, tratamento preventivo para herpes labial com comprimidos de aciclovir 400mg de 12 em 12 horas durante 7 dias, e creme de vaselina sólida para utilizar no lábio de 4 em 4 horas para facilitar a cicatrização.

Independentemente do tratamento que você receber, você será avaliado após 7 dias do seu início, a fim de detectar possíveis efeitos colaterais já mencionados que possam ocorrer durante seu tratamento e, após 60 dias do início do tratamento, você será reavaliado, de forma semelhante à primeira avaliação, e um novo fragmento de pele do seu lábio será removido, para comparação. As biópsias são realizadas com anestesia local, o que pode gerar um leve desconforto no local, durante o procedimento.

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 não queira receber um dos tratamentos, pode optar pelo outro tratamento. Caso não se sinta à vontade, você pode desistir desta pesquisa quanto quiser, sem sofrer nenhuma penalização ou interferência no seu atendimento na dermatologia ou em futuros agendamentos de consultas ou cirurgias. Todo o tratamento e as avaliações são gratuitos, e seu único gasto será decorrente de seu deslocamento até o ambulatório para as avaliações. Caso você sinta que tenha sofrido algum dano à sua pele durante a pesquisa, haverá assistência especializada para isso, sem ônus, pelo tempo que for necessário. Caso, ainda assim, você se sinta prejudicado, é seu direito procurar auxílio jurídico para indenização caso ocorram eventuais danos.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Hélio Miot, 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.

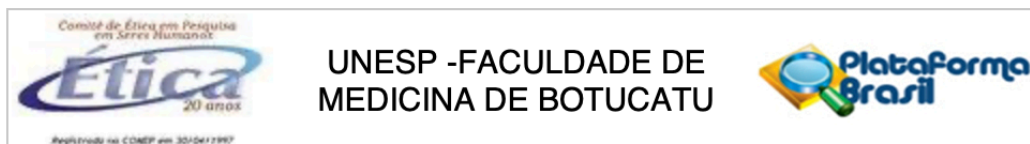
CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

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

Prof. Hélio Amante Miot Data:...../...../.....Assinatura:.....

Pesquisador: Hélio Amante Miot, Departamento de Dermatologia e Radioterapia da UNESP. Fone: **(14)3882-4922**. E-mail: **heliomiot@gmail.com.br**.

XI. APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DO PEELING DE FENOL-CRÓTON 1,6% VERSUS IMIQUIMODE NO TRATAMENTO DE QUEILITES ACTÍNICAS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35970620.2.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.276.736

Apresentação do Projeto:

O projeto "EFICÁCIA E TOLERÂNCIA DO PEELING DE FENOL-CRÓTON 1,6% VERSUS IMIQUIMODE NO TRATAMENTO DE QUEILITES ACTÍNICAS: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO", trata-se de um Ensaio clínico aberto, randomizado, comparativo e controlado. Divididos em dois grupos: grupo 1 – tto 4 semanas, creme de imiquimode 5%, 1x vez ao dia, 3 x semana durante 30 dias, história prévia de herpes simples labial receberão aciclovir 400mg, 12 em 12 horas durante o tratamento, creme de mupirocina 2% se crostas, erosões e ulcerações superficiais, o estudo terá duração de 60 dias. Grupo 2 peeling de fenol-cróton 1,6% em única aplicação, em todo o lábio inferior, estudo histopatológico documentando a presença da queilite actínica e excluindo carcinoma espinocelular (CEC) labial duas semanas antes do início do tratamento proposto - farão o uso de aciclovir 400mg de 12 em 12 horas por 7 dias e vaselina geleia de 4 em 4 horas por 14 dias. Os pacientes serão reavaliados 7 dias e 60 dias após o procedimento, ao final de oito semanas pós-procedimento estudo histopatológico, o estudo terá duração de 60 dias.

Tamanho da amostra: 60 participantes (30 participantes em cada grupo)

Objetivo da Pesquisa:

1. Avaliar a eficácia do creme de imiquimode 5% versus peeling de fenol-cróton 1,6% no tratamento de QA.
2. Avaliar o efeito do imiquimode no tratamento de QA.
3. Avaliar o efeito do peeling de fenol-cróton 1,6% no tratamento de QA.
4. Avaliar a melhora clínica das QAs através da

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: 4.276.736

avaliação clínica das QAs, registro fotográfico (clínico e dermatoscópico) e histopatologia entre os tratamentos realizados; 5. Avaliar a evolução da QA com o uso da clínica, dermatoscopia e histopatologia antes e após as intervenções realizadas; 6. Avaliar a tolerabilidade através da preferência subjetiva e efeitos adversos dos tratamentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os benefícios serão os de prevenir a progressão da queilite actínica para carcinoma espinocelular de lábio inferior- Método barato, disponível e eficaz de tratamento da queilite actínica. Os riscos serão os de infecções locais durante o tratamento- Baixa eficácia do tratamento- Desenvolvimento de herpes simples labial.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância clínica, no campo da oncologia dermatológica, com clareza metodológica, sendo exequível e factível.

Os pesquisadores informam que no projeto completo:

- O projeto será financiado pelos próprios pesquisadores não onerando o hospital, o sistema público de saúde, a Faculdade de Medicina ou os pacientes.
- As biopsias realizadas serão avaliadas pela equipe da Dermatologia-UNESP dentro da rotina e das práticas já estabelecidas para manejo dos pacientes dentro do sistema único de saúde.
- A confecção das lâminas do estudo histopatológico será custeada pelos pesquisadores.
- Somente será iniciada a coleta dos dados após a aprovação no comitê de ética.
- A duração prevista do estudo será de 60 dias. Os participantes do estudo terão sua identidade preservada e individualidade respeitada. A divulgação dos resultados ao final dos trabalhos deve atingir a comunidade científica, a comissão de ética e pesquisa e, de forma aberta e a instituição onde o trabalho se desenvolveu.
- Os autores declaram não haver quaisquer conflitos de interesses relacionados aos resultados desse trabalho, tampouco receberão qualquer tipo de patrocínio ou financiamento de empresas farmacêuticas para a realização dessa pesquisa.
- não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco - informação no item informações básicas da PB.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram corretamente postados, incluindo anuências da FMB e HCFMB; e TCLE para aplicação aos participantes.

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

Continuação do Parecer: 4.276.736

Recomendações:

apresentar relatório final de atividades após finalização da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 08/09/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar RELATÓRIO FINAL DE ATIVIDADES após finalização da pesquisa, via notificação junto à PB.

O projeto de pesquisa deverá ser iniciado após aprovação do CEP.

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_DO_PROJETO_1592099.pdf	28/07/2020 13:07:28		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo.pdf	28/07/2020 12:34:28	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	28/07/2020 12:32:42	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Declaração de concordância	AnaliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe2522020.pdf	28/07/2020 12:32:12	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CienciaEAnuenciaDosGestoresDeArea.pdf	28/07/2020 12:31:39	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaHcfmbSipe2522020.pdf	28/07/2020 12:31:24	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	28/07/2020 12:30:10	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

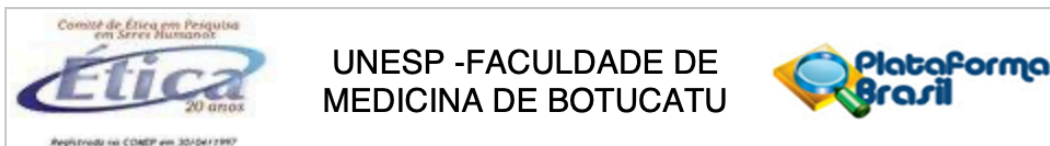
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.276.736

Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	28/07/2020 12:26:11	Luiz Eduardo Fabricio de Melo Garbers	Aceito
----------------	--------------------------	------------------------	---	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 14 de Setembro de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

XII. ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO

1. Ramos PM, Garbers LEFM, Silva NSB, Castro CFB, Andrade HS, Souza AS, Castelli EC, Miot HA. A large familial cluster and sporadic cases of frontal fibrosing alopecia in Brazil reinforce known human leucocyte antigen (HLA) associations and indicate new HLA susceptibility haplotypes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Oct;34(10):2409-2413. doi: 10.1111/jdv.16629. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32421881.
2. Garbers LEFM, Miola AC, Dias PCR, Miot LDB, Miot HA, Schmitt JV. Efficacy of 2.5 mg oral biotin versus 5% topical minoxidil in increasing nail growth rate. *Exp Dermatol*. 2021 Sep;30(9):1322-1323. doi: 10.1111/exd.14316. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33662162.
3. Garbers LEFM, Miola AC, Miot HA. Concerning the assessment of outcomes in the treatment of actinic cheilitis. Comment on: "Cheilitis Actinica: topical treatment with 3.75% imiquimod". *Int J Dermatol*. 2022 Jul;61(7):e241-e242. doi: 10.1111/ijd.16248. Epub 2022 May 5. PMID: 35512062.
4. Garbers LEFM, Miola AC, Kopke LFF, Miot HA. On the recurrence rate of cutaneous tumors treated exclusively by micrographic surgery. *An Bras Dermatol*. 2023 May-Jun;98(3):426-427. doi: 10.1016/j.abd.2022.12.001. Epub 2023 Feb 17. PMID: 36803562; PMCID: PMC10173074.
5. Martins IMC, Miola AC, Garbers LEFM, Miot HA. Aspects related to the inference of causality in cross-sectional studies. Comments on: "8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine protein immunoexpression is associated with the pathogenesis of actinic cheilitis". *An Bras Dermatol*. 2024 Sep-Oct;99(5):793-794. doi: 10.1016/j.abd.2024.03.002. Epub 2024 Jun 13. PMID: 38876968; PMCID: PMC11343980.