



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

Eliane Roio Ferreira

**5-FLUOROURACIL 5% INTERMITENTE *VERSUS* NICOTINAMIDA NO
TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

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

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

Botucatu

2017

Ferreira, Eliane Roio.

5-fluorouracil 5% intermitente versus nicotinamida no
tratamento do campo de cancerização cutâneo : um ensaio
clínico randomizado / Eliane Roio Ferreira. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Capes: 40101029

1. Pele - Câncer. 2. Ceratose. 3. Dermatologia.
4. Niacinamida. 5. Fluoruracila. 6. Carcinoma de células
escamosas.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular; Ceratose actínica;
Dermatologia; Fluorouracil; Niacinamida.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU

**5-FLUOROURACIL 5% INTERMITENTE *VERSUS* NICOTINAMIDA NO
TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

Mestranda: Eliane Roio Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot

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

Botucatu

2017

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	11
REVISÃO DE LITERATURA	12
OBJETIVOS	309
MANUSCRITO.....	310
CONCLUSÕES.....	466
ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	477
ANEXO 2: Randomização dos antebraços dos pacientes.....	488
ANEXO 3: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.	50
ANEXO 4: Escore de gravidade das queratoses actínicas dos membros superiores:	511

DEDICATÓRIA

A Deus, por guiar meus passos e minhas escolhas.

Aos meus pais e irmão, pelo esforço incondicional em prol da minha formação. Sem o apoio de vocês nada teria sido possível. Aos demais familiares que sempre torceram por mim, cada qual à sua maneira, guardo com carinho as lembranças de incentivo.

Aos amigos de Botucatu, sempre presentes, tornando a minha vida mais leve, fazendo meu amor por esta cidade só aumentar. Aos amigos de Rio Preto, mesmo que distantes, sempre apoiando meus passos com palavras animadoras.

Aos meus colegas de residência pela boa convivência, cooperação, estudos, e momentos de descontração.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Dr. Hélio Miot, que sempre demonstrou muito entusiasmo na condução deste projeto, por estar sempre à disposição no ensino e na elaboração desta tese de mestrado. Tornou-se meu profundo admirador como médico e pesquisador.

Ao Dr. Juliano Schmitt, e à Dra. Luciana Abbade, que contribuíram grandemente com importantes observações no desenvolvimento deste estudo.

Ao Dr. Hamilton Stolf, pelas palavras de incentivo, e pela confiança.

A minha querida colega Anna Miola, que ajudou imensamente na execução deste projeto.

A todos, serei eternamente grata, vocês foram exemplos fundamentais na minha formação.

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários que participaram do estudo, pela confiança que depositaram em mim.

Aos residentes, contratados e docentes do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo apoio e aprendizado que recebi durante todo o projeto.

À Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo acolhimento e pelas oportunidades únicas de crescimento profissional que têm me proporcionado.

Ao Paulo Roberto Cardoso, profissional do TOXICAM, pelo preparo e cuidado com o material histopatológico.

À Thania Rios Rossi Lima pelo apoio e cuidado com o material de imunohistoquímica.

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia

HC-UNESP

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

5-FU – 5-fluorouracil
ALA – ácido 5-delta aminolevulínico
Beta HCG – gonadotrofina coriônica humana tipo beta
CEC – carcinoma espinocelular
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
HSCORE – escore histológico
ITT – do inglês *intention to treat*: análise tipo intenção de tratamento
Ki67 – proteína Ki-67
KIN – do inglês *keratinocyte Intraepithelial neoplasia*: queratinócitos intraepiteliais neoplásicos
LED – do inglês *light emitting diode*: diodo emissor de luz
MAL – do inglês *methyl aminolevulinate*: aminolevulinato de metila
p53 – proteína p53
p.ex. – por exemplo
PVC – do inglês *polyvinyl chloride*: policloreto de vinila
QA – queratose actínica
AK – do inglês *actinic keratosis*: queratose actínica
RUV – radiação ultravioleta
TFD – terapia fotodinâmica
UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
UVA – radiação ultravioleta tipo A
UVB – radiação ultravioleta tipo B
ATA – ácido tricloroacético
DNA – do inglês *deoxyribonucleic acid*: ácido desoxirribonucleico
RNA – do inglês *ribonucleic acid*: ácido ribonucleico
ATP – do inglês *adenosine triphosphate*: adenosina trifosfato
NAD – do inglês *nicotinamide-adenine-dinucleotide*: nicotinamida-adenina-dinucleotídeo
PARPS – do inglês *poly (ADP-ribose) polymerases*
LDL – do inglês *low density lipoprotein*: lipoproteína de baixa densidade
REBEC – registro brasileiro de ensaios clínicos
FPS – fator de proteção solar
FUMP – do inglês *fluorouridine monophosphate*: monofosfato de fluorouridina
FUTP – do inglês *fluorouridine triphosphate*: trifosfato de fluorouridina
dUMP – do inglês *deoxyuridine monophosphate*: monofosfato de desoxiuridina
dTMP – do inglês *deoxythymidine monophosphate*: monofosfato de desoxitimidina
FdUTP – do inglês *fluorodeoxyuridine triphosphate*: trifosfato de fluorodeoxiuridina
FdUMP – do inglês *fluorodeoxyuridine monophosphate*: monofosfato de fluorodeoxiuridina
DHFU – do inglês *5,6-dihydro-5-fluorouracil*: 5,6-dihidro-5-fluorouracil
TS – do inglês *thymidylate synthase*: timidilato sintase
TTT – do inglês *thymidine triphosphate*: trifosfato de timidina
g – grama
mg – miligrama
LOCF – do inglês *last observation carried forward*: última observação efetuada
KIN – do inglês *keratinocyte intraepithelial neoplasia*: neoplasia intraepitelial de queratinócitos

RESUMO

Fundamentos: O tratamento do campo de cancerização tem o intuito de evitar a progressão das lesões pré-malignas ou desenvolvimento de lesões subclínicas, como forma de prevenção da carcinogênese. Existem diversas propostas de tratamento, porém, há poucos estudos com nicotinamida oral, nenhum comparando a eficácia entre 5-fluorouracil (5FU) tópico com fotoproteção, ou na sua associação com a nicotinamida oral.

Objetivos: Avaliação da eficácia da nicotinamida oral, *versus* 5FU tópico intermitente, e fotoproteção, no tratamento do campo de cancerização cutâneo e queratoses actínicas (QA).

Casuística e métodos: Desenho: ensaio clínico randomizado (em blocos), controlado (intrasujeito), duplo cego, fatorial. Participantes: pacientes imunocompetentes, que continham entre três e dez QA cada antebraço, selecionados durante os atendimentos do ambulatório oncológico do serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período de março a setembro de 2016. Houve randomização em blocos e alocação em grupos dos pacientes e antebraços. Intervenção: um grupo recebeu nicotinamida 500mg, via oral, cada 12h, e o outro, placebo. Um dos antebraços recebeu 5FU 5% creme, noturno, 3x por semana, e ambos, filtro solar (FPS 30) diurno. A duração dos tratamentos foi de 120 dias. Os pacientes foram avaliados nos momentos: T0 e T120 para avaliação clínica (contagem de QA, escore de gravidade de QA e escore de fotoenvelhecimento) e biópsia de pele para avaliação do grau de neoplasia intraepitelial dos queratinócitos (KIN), p53 e ki67. Foram avaliados ainda os efeitos adversos no T14. Desfechos: foram analisados por intenção de tratamento (ITT), e os *dropouts* imputados com os valores da última avaliação disponíveis (LOCF). Os grupos foram comparados por modelo linear generalizado de efeitos mistos.

Resultados: Foram incluídos 36 participantes (72 antebraços). A média de idade foi 71,6 (8,6) anos, fototipos I e II prevaleceram (94%) e 61% eram do sexo feminino. Houve redução na contagem de QA para nicotinamida com 5FU (-71%) e com filtro solar (-50%), assim como para placebo e 5FU (-62%) e filtro solar (-60%), 5FU apresentou superioridade ao FPS ($p<0,05$). O *clearance* parcial de QA ($>50\%$), apresentou redução para todos os subgrupos (-83%; -50%; -72%; -61%), com superioridade para 5FU ($p<0,05$). O *clearance* total de QA não apresentou diferença entre os tratamentos ($p=0,72$). Houve redução do escore de gravidade de QA (-74%; -62%; -81%; -64%) e de fotoenvelhecimento (-10%; -6%; -22%; -8%), sem diferença entre os grupos ($p>0,2$). Os principais efeitos adversos observados foram eritema (50%) e dor local (5%) com uso de 5-FU, epigastralgia e náusea com nicotinamida (5%). Houve redução no escore KIN em todos os grupos ($p<0,05$), sem diferença entre os subgrupos. Houve redução da atrofia epitelial em todos os tratamentos ($p<0,05$), com superioridade para 5FU ($p<0,05$). Houve redução do escore Ki67 em ambos os tratamentos ($p<0,05$), com maior redução no grupo que recebeu nicotinamida ($p<0,05$). Para p53 não houve diferença entre os tratamentos ($p=0,81$). Ocorreram 3 *dropouts*.

Conclusão: 5-FU tópico reduz a atividade do campo de cancerização de forma mais eficaz que o filtro solar quanto à contagem e ao *clearance* de QA. Nicotinamida oral não promoveu melhora clínica, mas histológica (Ki67), adicional à fotoproteção ou ao uso de 5FU.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular, Ceratose actínica, Dermatologia, Oncologia, Quimioprevenção, Fluorouracil, Niacinamida.

ABSTRACT

Background: The treatment of the skin field cancerization is aimed at preventing the progression of premalignant lesions or the development of subclinical lesions as a way of preventing carcinogenesis. There are several treatment proposals, however, there are few studies with oral nicotinamide, none comparing the efficacy of topical 5-fluorouracil (5FU) with photoprotection, or its association with oral nicotinamide.

Objectives: To evaluate the efficacy of oral nicotinamide versus intermittent topical 5FU and photoprotection in the treatment of cutaneous cancer and actinic keratoses (AK).

Casuistry and methods: Design: randomized (blocks), controlled (intrasubject), double blind, factorial clinical trial. Participants: immunocompetent patients, who had between 3 and 10 AK each forearm, selected during the visits of the oncology outpatient clinic of the dermatology department of Botucatu Medical School - UNESP from March to September, 2016. There was randomization in blocks and allocation in Groups of patients and forearms. Intervention: one group received nicotinamide 500mg, orally every 12h, and the other, placebo. One of the forearms received 5FU 5% cream, overnight, 3x per week, and both, daytime (SPF 30) sunscreen. The duration of the treatments was 120 days. The patients were evaluated at the moments: T0 and T120 for clinical evaluation (AK score, AK severity score and photoaging score) and skin biopsy for evaluation of the levels of keratinocyte intraepithelial neoplasia (KIN), p53 and ki67. Adverse effects were also evaluated in the T14. Outcomes: were analyzed by intention to treat (ITT), and the imputed dropouts with the values of the last observation carried forward (LOCF). The groups were compared by generalized linear model of mixed effects.

Results: 36 participants (72 forearms) were included. The mean age was 71.6 (8.6) years, phototypes I and II prevailed (94%) and 61% were female. There was a reduction in the counts of AK for nicotinamide with 5FU (-71%) and with sunscreen (-50%), as well as for placebo and 5FU (-62%) and sunscreen (-60%), 5FU presented SPF superiority ($P < 0.05$). The partial clearance of AK ($> 50\%$) presented a reduction for all subgroups (-83%, -50%, -72%, -61%), with a superiority of 5FU ($p < 0.05$). Total clearance of AK did not show any difference between the treatments ($p = 0.72$). There was a reduction in the severity score of AK (-74%, -62%, -81%, -64%) and of photoaging (-10%, -6%, -22%, -8%), with no difference between Groups ($p > 0.2$). The main adverse effects observed were erythema (50%) and local pain (5%) with use of 5-FU, epigastralgia and nausea with nicotinamide (5%). There was a reduction in the KIN score in all groups ($p < 0.05$), with no difference between the subgroups. There was reduction of epithelial atrophy in all treatments ($p < 0.05$), with superiority to 5FU ($p < 0.05$). There was a reduction in the Ki67 score in both treatments ($p < 0.05$), with a larger reduction in the nicotinamide group ($p < 0.05$). For p53 there was no difference between treatments ($p = 0.81$). There were 3 dropouts: one per death, one refusal because the lesions improved, and one drop due to adverse local effects.

Conclusion: Topical 5-FU reduces the activity of the cancerization field more effectively than the sunscreen in the counting and clearance of AK. Oral nicotinamide did not promote clinical improvement, but histological improvement (Ki67), additional to photoprotection or the use of 5FU.

Keywords: Actinic keratosis, Chemoprevention, Nicotinamide, Dermatology, Field cancerization, Oncology, Photochemoterapy, Squamous cell carcinoma, 5-Fuorouracil.

REVISÃO DE LITERATURA

Queratoses actínicas e campo de cancerização cutâneo

Queratoses actínicas (QAs), ceratoses actínicas ou queratoses solares, são lesões cutâneas pré-malignas, resultantes, principalmente, da fotoexposição crônica. Acometem especialmente sujeitos de pele clara, adultos e idosos, nas áreas fotoexpostas. (1)

São formadas por proliferações atípicas de queratinócitos intraepiteliais e, com o tempo, apresentam risco de evoluir para carcinoma espinocelular (CEC) de 0,025 a 20% por ano. (2)

Pacientes de fototipos I e II de Fitzpatrick, imunocomprometidos, idosos e com antecedente de fotoexposição crônica sem fotoproteção, constituem o grupo de maior risco para desenvolvimento da QA. Isso decorre ou da maior ação da radiação ultravioleta (RUV) na pele em função da menor proteção, assim como menor reparo ao dano genômico induzido pela RUV na pele senescente. (2,3)

As QAs desenvolvem-se, clinicamente, como lesões maculares, papulosas ou máculo-papulosas, confluentes ou não, cobertas por escamas aderentes e hiperqueratósicas, com cerca de 0,5 a 1 cm (Figura 1). Apresentam crescimento lento, e ocorrem principalmente nas áreas mais expostas à luz solar, como colo, face, couro cabeludo, antebraços e dorso das mãos. QAs podem evoluir com infiltração, crescimento rápido, sangramento e ulceração, sinais que indicam possível progressão para CEC. (1,4)

Certos autores dividem a apresentação clínica das lesões em três graus: Grau I (visível e levemente palpável), Grau II (visível e palpável), Grau III (francamente visível e hiperqueratótica), porém, essa classificação ainda não se baseia em critérios histológicos ou da biologia das lesões (p.ex. atividade de proliferação e apoptose). A maior parte dos estudos ainda emprega a contagem de QAs por área como sinal de atividade do campo de cancerização cutâneo. (1,5)

Geralmente, pacientes com diagnóstico de QA possuem mais de uma lesão em uma mesma área. Múltiplas QAs incidentes em uma mesma região caracterizam – clinicamente – um campo de cancerização cutâneo em atividade. (6)

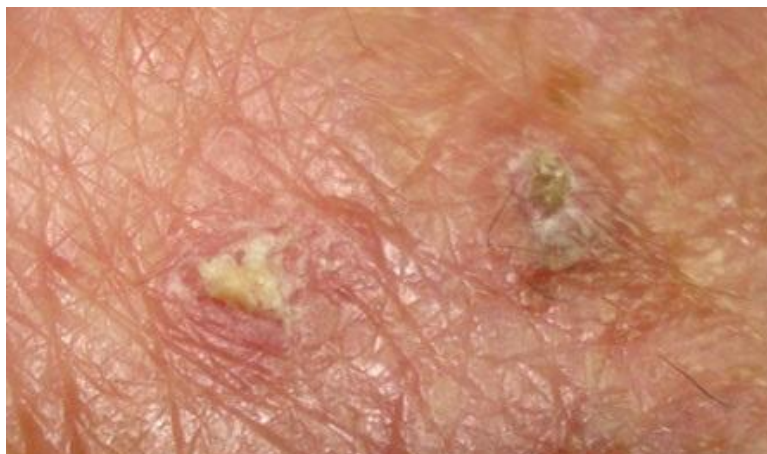


Figura 1. Queratoses actínicas: lesões eritematosas, hiperqueratósicas e infiltradas em área de pele danificada pela exposição solar crônica (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-Unesp).

Descrito pela primeira vez em 1953 por Slaughter, (7) o campo de cancerização compreende uma área de tegumento aparentemente normal, porém, com alterações subclínicas e multifocais, composta por células geneticamente alteradas em decorrência da exposição solar crônica.

O conceito de campo de cancerização sugere que a pele aparentemente normal que circunda as QAs seja a base da expansão clonal de células geneticamente alteradas, o que explicaria a ocorrência de novas QAs ou outras neoplasias cutâneas em uma mesma área tegumentar, além da recorrência local de tumores considerados completamente excisados pela análise histopatológica. (8)

Recentemente, o campo de cancerização cutâneo vem sendo intensamente estudado devido a sua importância clínica, pois sua estabilização pode prevenir o surgimento de neoplasias, sua recorrência ou a evolução das lesões já existentes (Figura 2). (9) Esses estudos têm utilizado a contagem de QAs, seu diâmetro e a erupção de novos tumores como medidas clínicas indiretas de atividade do campo de cancerização cutâneo, bem como análise de dímeros de ciclobutano pirimidina, expressão imunohistoquímica de p53, Ki67, survivina, tenascina-C, entre outros. Entretanto, ainda não há consenso na literatura quanto a parâmetros clínicos ou histológicos que possam medir sua atividade. (6)



Figura 2. Campo de cancerização cutâneo: múltiplas queratoses actínicas (identificadas) em antebraço de idoso exposto cronicamente ao sol (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-Unesp).

Tendo em vista o envelhecimento da população, a maior exposição à RUV e o aumento da incidência de neoplasias cutâneas, terapêuticas que visem à estabilização da atividade do campo de cancerização podem contribuir para a redução da incidência das QAs e outras neoplasias malignas da pele, especialmente, em populações susceptíveis. (1)

Tratamentos disponíveis

Existem diversos tratamentos para as lesões isoladas das QAs, ou para toda a área da pele além das QAs, como no campo de cancerização. O objetivo do tratamento é evitar o risco de progressão para lesões malignas e diminuir o número de lesões pré-malignas na área afetada. Atualmente, há várias modalidades terapêuticas, que devem ser escolhidas de acordo com a região a ser tratada: o número de lesões, a presença ou não de imunossupressão ou outras comorbidades, além do custo e tolerabilidade do tratamento, que consequentemente influenciarão na adesão do paciente. (6, 43)

A crioterapia com nitrogênio líquido é o tratamento mais utilizado para QAs.(10) Geralmente bem tolerada, de fácil acesso e com bons resultados clínicos e histopatológicos: resposta clínica de 83% com um tempo de congelação superior a 20 segundos. Podem ocorrer desconforto na aplicação e hipocromia persistente pós-procedimento (Figura 3). A crioterapia, entretanto, trata apenas as lesões visíveis de QAs, sem efeito no epitélio genomicamente instável do campo de cancerização. Portanto, deve ser usada como terapia coadjuvante ao tratamento do campo de cancerização. (3)



Figura 3. Hipocromia residual após o tratamento de queratose actínica. (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-Unesp).

O imiquimode é um imunomodulador tópico, agonista dos receptores *toll-like* tipo 7. Age estimulando a imunidade celular local e, conseqüentemente, leva à destruição da lesão por apoptose. É disponível nas formulações de 3,75% e 5%, pode causar eritema, edema e desconforto local variável. (9,14)

O mebutato de ingenol é um novo agente ativo extraído da planta *Euphorbia peplus* (Figura 5), com mecanismo de ação pouco conhecido, porém com evidente efeito citotóxico direto e ação na resposta imune celular mediada por neutrófilos. Apresenta clareamento parcial de 75% e total de 42% das QAs, com a vantagem da curta duração do tratamento, entre 2 a 3 dias. Seus efeitos colaterais são leves a moderados e representados por irritação, eritema (em dois terços dos casos), dor, vesículas, pústulas e crostas, entretanto, com período rápido de recuperação. (15)



Figura 5. Planta *Euphorbia peplus*, fonte de extração do mebutato de ingenol. (Fonte: https://projects.ncsu.edu/cals/plantbiology/ncsc/deployed/sliks/Euphorbia_peplus.htm).

A tretinoína, ou ácido retinoico, também pode ser utilizada na estabilização do campo de cancerização cutâneo, pois promove a redução de atipias nos queratinócitos e aumenta o número de células de Langerhans na área de aplicação. Houve redução de 30% do número de QAs no tempo T120, e de 45% no T300, em estudo feito com tretinoína 0,05%. Os achados histológicos e imunohistoquímicos demonstraram: diminuição do estrato córneo, expressão de p53 e Bax nos tempos T120 e após o uso dos retinoides (T300). O epitélio apresentou espessamento em ambos os grupos. Houve aumento da expressão da proteína Bcl-2 em ambos os grupos. Não houve modificação no tecido elastótico. (16,17)

A colchicina, extraída da planta *Colchicum autumnale* (figura 6), é uma droga muito antiga e de baixo custo, conhecida historicamente pela melhora em dores articulares e, por isso, primariamente utilizada no tratamento da gota.

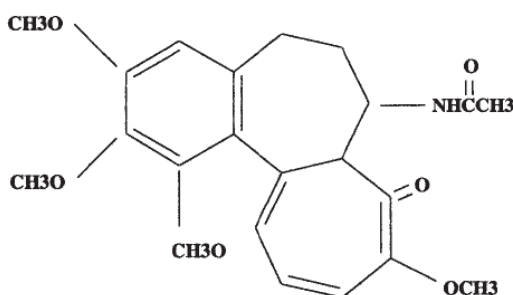


Figura 6: *Colchicum autumnale* (Bhat, 2009) e estrutura química da colchicina (Grimaitre, 2000)

A colchicina já foi estudada nas concentrações de 0,5% e 1% em gel, sem diferenças estatísticas nos resultados e eventos adversos, com boa tolerabilidade. Apresentou redução das taxas de QAs em 77%, associada a satisfatório resultado estético pós-tratamento, com possibilidade de eritema discreto ou hipopigmentação. Entretanto, faltam estudos que sistematizem a posologia e duração do tratamento, bem como avaliações comparativas com outras drogas já consagradas no tratamento das QAs. (21,22,25,26)

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade terapêutica utilizada por diversas especialidades oncológicas, que consiste em induzir citotoxicidade nas células proliferativas de um tumor através da emissão de uma fonte de luz e de localização dessa atividade por meio de um agente fotossensibilizante, podendo este ser oral ou tópico. (27-29)

Em dermatologia, a TFD destina-se ao tratamento de lesões pré-malignas e de tumores cutâneos não melanoma, como o carcinoma basocelular superficial e doença de Bowen (CEC *in situ*). Além de seu uso na dermatologia oncológica, a TFD também é utilizada no tratamento de dermatoses inflamatórias como psoríase, doença de Darier, sarcoidose e necrobiose lipóidica. (30)

Para sua execução, o paciente deverá ser exposto previamente a um agente tópico fotossensibilizante. Os mais utilizados são o ácido 5-delta aminolevulinílico (ALA) e seu derivado lipofílico, o metil éster do ALA (MAL) (figura 7). Este último é mais empregado por se utilizar de mecanismos de absorção não saturáveis, com consequente maior penetração e maior absorção pelas células neoplásicas. (30,31)

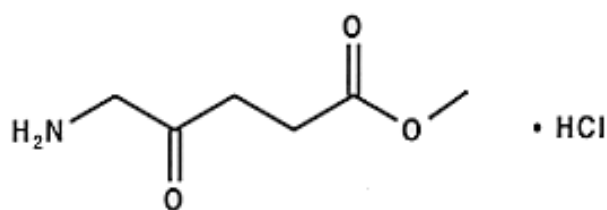


Figura 7: Aminolevulinato de metila (Pharmazeutische zeitung online. [Methyl-\(5-amino-4-oxopentanoat\) Metvix® Creme \(Galderma\)](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=185). Disponível em: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=185>). Acesso: 25/04/17.

As lâmpadas de diodo são fontes de luz de alta potência, que trabalham em faixas restritas de bandas de luz, podendo ser de luz azul ou vermelha. (30) Fontes de luz azul ativam o MAL com intensidade maior que fontes de luz vermelha (33,34), enquanto esta apresenta maior

penetração no tecido. Há estudos recentes indicando a luz solar como fonte de energia para TFD com resultados comparáveis às lâmpadas vermelhas e menor dor à aplicação.

A TFD apresenta taxas de resposta próximas a 90% no tratamento das QAs, com efeitos adversos de curta duração e moderada intensidade, além de resultados estéticos satisfatórios. (30)

A fotoproteção efetiva reduz a contagem de QAs e a expressão de fatores de proliferação e apoptose. Em estudo controlado, usuários de filtro solar reduziram em até 40% a incidência de novas QAs no período de seis meses. (18)

O fotoprotetor associado à enzima fotoliase pode ser usado como adjuvante no tratamento do campo de cancerização. A fotoliase é enzima reparadora do DNA, ativada por luz visível, que mostrou benefício no tratamento do campo de cancerização, pois leva à melhora dos parâmetros clínicos e histopatológicos, além de reduzir a expressão epitelial de p53 e Ki67, evidenciada através de imunohistoquímica. (19) Em estudos comparativos com filtro solar comum, o fotoprotetor associado à fotoliase demonstrou maior redução no grau de alterações moleculares relacionadas à fotoexposição. (20)

O laser de CO₂ e Erbyum: YAG ablativos podem ser utilizados no tratamento de lesões isoladas, porém são técnicas mais caras, dependentes de profissional treinado, e com riscos de dor e despigmentação quando fluências altas são utilizadas. Peelings químicos também podem ser empregados no tratamento do campo de cancerização cutâneo, como peelings de média profundidade de ácido glicólico 70% ou solução de Jessner e 5FU 5% em propilenoglicol, em sessões quinzenais. (23) Peelings de solução de Jessner associado ao ácido tricloroacético (ATA) 35% apresentam boa resposta dentro de 12 meses de tratamento. O ATA também pode ser utilizado e concentrações mais altas, como 50 e 70%, de forma pontuada nas QA, sem tratar, entretanto, o campo de cancerização em si. (24)

Além dos tratamentos acima, existem outros descritos, como diclofenaco sódico, resiquimod, 5-fluorouracil, nicotinamida, esses dois últimos são objetos desse estudo e serão discutidos posteriormente.

Um sumário de estudos clínicos randomizados e controlados que empregaram diferentes estratégias no tratamento das QAs está disposto na tabela 1.

Na Unesp de Botucatu, QAs são extremamente prevalentes e os tratamentos mais empregados são a crioterapia com nitrogênio líquido, 5FU e TFD.

Há poucos estudos relacionando resposta clínica ao tratamento com nicotinamida e nenhum estudo comparando a eficácia da quimioprevenção pela nicotinamida com uso do 5-fluorouracil, o que justifica a importância do projeto apresentado.

Tabela 1: Coletânea de estudos controlados no tratamento de queratoses actínicas e campo de cancerização cutâneo.

Autor (ano)	Intervenção	No. de pacientes (tipo de estudo)	Regime	Resultados
Harvey <i>et al</i> (1996; 49)	Acompanhamento	1034 (longitudinal)	Observação por 12 meses	Redução de 21%#
Thompson <i>et al</i> (1993; 18)	Fotoprotetor FPS 17	588 (randomizado, controlado, aberto)	1x/dia com reaplicação se exposição por 6 meses. Controle: placebo	Redução de 25%# Controle: redução de 18%#
Carducci <i>et al</i> (2015; 20)	Fotoprotetor associado à fotoliase	28 (randomizado, controlado, aberto)	Aplicação diária por 6 meses Controle: fotoprotetor	Redução de dímeros de ciclobutano pirimidina em 61% Controle: redução de 35% Redução de QA hiperqueratótica em ambos os grupos
Kurwa <i>et al</i> (1999; 46)	5-FU 5%	17 (randomizado, controlado, aberto)	2x/dia por três semanas Controle: TFD 5-ALA única sessão	Redução da área lesionada de 70%#* Controle: redução da área lesionada de 73%#*
Szeimies <i>et al</i> (2004; 8)	Imiquimod 5%	286 (duplo-cego, controlado, randomizado, paralelo)	1x/dia dia, 3x/semana, 16 semanas Controle: placebo	Clearance completo de QA: 57,1% vs 2,2% (placebo) Clearance parcial de QA: 72,1% vs 4,3% (placebo)
Wolf <i>et al</i> (2001; 50)	Diclofenaco sódico 3%	96 (duplo-cego, controlado, randomizado)	1x/dia; por 90 dias Controle: placebo Recomendado uso regular de filtro solar em ambos os grupos	Redução de 47%# Controle: redução de 19%#
Euvrard (1992; 17)	Tretinoína 0,5%	100 (duplo-cego, controlado, randomizado)	1x/dia; por 90 dias Controle: placebo	Redução de 35%# Controle: redução de 23%#
Akar <i>et al</i> (2001; 25)	Colchicina	16 (randomizado, aberto, pareado)	Colchicina 1% vs 0,5%, 2x/dia, por 10 dias. Reavaliação em 6 meses	Colchicina 1%: redução de 74%#* Colchicina 0,5%: redução de 78%#*
Pariser <i>et al</i> (2003; 51)	TFD	80 (randomizado, duplo-cego)	TFD-MAL 2 sessões com intervalo de 1 semana Controle: TDF placebo	Clearance completo de 89% Controle: clearance completo de 38%
Fagihi (2016; 52)	Colchicina	70 lesões (duplo-cego, randomizado)	Colchicina 1% gel 2x/dia por 6 semanas Controle: diclofenaco 3%	50% de redução da média do tamanho das lesões em ambos os grupos*

contagem de QAs; *p>0,05: ns; TFD: terapia fotodinâmica

5-Fluorouracil

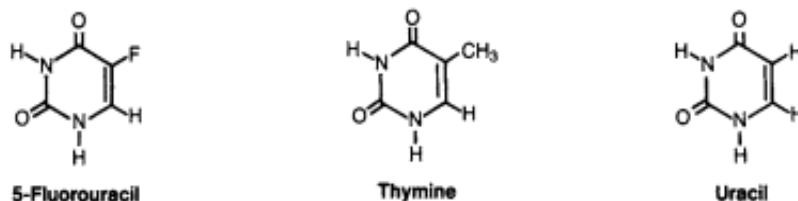


Figura 8: Estrutura química do 5-fluorouracil, timina, e uracila. Fonte: Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil; Robert B. Diasio and Barry E. Harris; 16: 217, 1989.

O 5-fluorouracil (5FU) é uma droga quimioterápica, antimetabólica, antineoplásica, sintetizada pela primeira vez no final da década de 1950. *In vivo*, fluorouracil é convertido no metabólito ativo, inibindo a síntese de DNA e RNA. Apresenta estrutura análoga à molécula de pirimidina (Figura 8), e pode ser incorporado à molécula de DNA no lugar da uracila ou timina. Substituindo a uracila, F-UMP (monofosfato de fluorouridina) incorpora-se ao RNA inibindo seu processamento de crescimento celular. O F-dUMP (monofosfato de fluorodeoxiuridina) inibe a TS (timidilato sintase) na reação de metilação do ácido deoxiuridílico para ácido timidílico, que resulta na depleção de TTP (trifosfato de timidina), um dos quatro trifosfatos nucleotídeos utilizados na síntese do DNA (Figura 9). Desta forma, interfere com a replicação do DNA, e em menor extensão, com a função do RNA, com ação antimetabólica. (45)

Encontra-se disponível em concentrações que variam de 0,5 a 5%, na forma de creme e soluções ou para uso injetável em esquemas de quimioterapia sistêmica. No Brasil encontra-se apenas o produto na concentração a 5% em creme, cujo nome comercial é o Efurix. (6)

É utilizado no tratamento tópico de condições como doença de Bowen, queratoses actínicas, carcinoma basocelular superficial, entre outras. Apresenta boa resposta, com ação concomitante nas QAs e no fotodano, estabilizando, conseqüentemente, o campo de cancerização. (6)

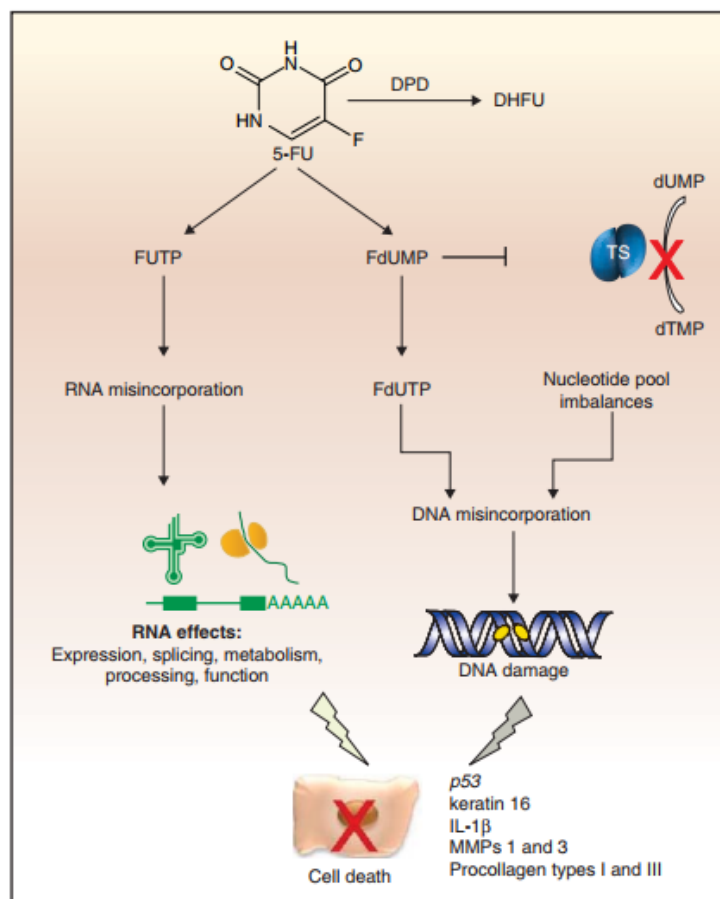


Figura 9: Mecanismos de ação do 5-FU: bloqueio na síntese de DNA, RNA, e inibição da atividade da timidilato sintase. Fonte: Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: Review and implications for the treatment of dermatological disorders. J Dermatol Treat. 2012; 23: 83–89

Pode ser aplicado 1 a 2 vezes ao dia, com duração que varia segundo a indicação do tratamento, ou na forma de pulsos intermitentes, tópico ou oclusivo, em áreas de até 500 cm² (aproximadamente 23x23 cm) em cada utilização. A dose letal do produto tópico a 5% em ratos é maior que 500mg/kg. Para o tratamento do campo de cancerização não há consenso na forma e duração da droga, mas o uso 2 vezes ao dia por 6 semanas mostra níveis de cura entre 70 e 80%, mas com recorrências de até 55%. Como há vários regimes terapêuticos e doses do 5FU tópico descritos em ensaios clínicos, seu uso para a estabilização do campo de cancerização sob uso intermitente ainda não foi testado adequadamente. É uma opção de tratamento tópico efetivo não apenas para lesões superficiais, mas para lesões subclínicas, não invasivo e de fácil aplicação. (9-11) O uso intermitente mostrou resultados favoráveis quanto à efetividade, tolerabilidade e custo (Tabela 2).

Os efeitos colaterais do uso tópico incluem: eritema, dor, prurido, xerose, ardência, infecção secundária, dermatite de contato, e em casos mais graves, edema e ulceração (Figura

10). (9-13). Quando há ausência ou deficiência de atividade da enzima diidropirimidina desidrogenase, envolvida no metabolismo da uracila e timina, pode haver toxicidade sistêmica. (25) Cicatrizes são raras e o resultado cosmético é bom. O uso intermitente (3x por semana) pode aumentar a adesão ao tratamento.

Tabela 2: Principais estudos do tratamento de queratoses actínicas e do campo de cancerização cutâneo com 5-FU tópico.

Autor (ano; referência)	Intervenção	Pacientes (tipo do estudo)	Regime	Resultados
Kurwa et al (1999; 46)	5-FU 5% creme	17 (ensaio clínico randomizado, controlado, aberto)	5FU 2x/d, 3 semanas Controle: TFD 5-ALA 1x no dorso das mãos, sessão única	Redução da área lesionada de 70%# Controle: redução da área lesionada de 73%#
Cunningham et al (2016; 39)	5-FU 5% creme + calcipotriol 0,005% pomada	131 (ensaio clínico randomizado duplo-cego)	5FU+Calcipotriol 2x/d, por 4 dias Controle: 5FU+vaselina 2x/d, 4 dias	Redução: 87,8%#* Controle: 26,3%#*
Simon et al (2015; 40)	5-FU 0,5% creme + Ácido salicílico 10%	66 (prospectivo, randomizado, aberto). Obs: tratamento de QA hiperqueratótica	1x/d, por 6 semanas Controle: crioterapia	Redução: 35%# Controle: 28%#
Labandeira et al (2004; 41)	5-FU 5% creme	53 (ensaio clínico prospectivo, sem relato de randomização e cegamento)	2x/d 2x/semana; por 7,4 semanas; ou 2x/d 1x/semana, por 10,2 semanas	Redução: 88,6% quando utilizado 2x/semana; 90% quando utilizado 1x/semana#*
Epstein et al (1998; 47)	5-FU 5% creme	13 (ensaio clínico, randomizado)	2x/d, 1x/semana; ou 2x/d, 2x/semana. Duração média de 10,5 semanas	Eficácia foi relacionada ao grau de irritação da pele
Jury et al (2005; 42)	5-FU 5% creme no couro cabeludo e face	20 (ensaio clínico randomizado)	2x/d por 3 semanas; ou 2x/d, 1x/semana por 12 semanas.	Redução de 100% de QA no primeiro grupo; e 66% no segundo. Eficácia correlacionada com inflamação#*
Witheiler et al (1995; 48)	5-FU 5% creme na face à direita	15 (ensaio clínico)	5-FU na face, 1x/dia por 3 meses Controle: Jessner+ATA 35%	Redução: 78%# Controle: 79%#
Bercovitch et al (1987; 44)	5-FU 5% creme	19 (estudo randomizado controlado duplo-cego)	5-FU 1x/dia por 3 meses no dorso das mãos Controle: associado a tretinoína.	Redução: 72% em ambos os lados. Controle: 78%#*

contagem de QAs; *p<0,05; TFD: terapia fotodinâmica



Figura 10. Eritema no antebraço inferior, 14 dias após terapia tópica com 5-fluorouracil 5% em creme. (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-Unesp).

Nicotinamida

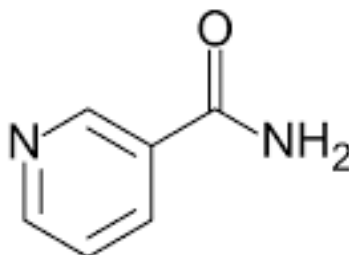


Figura 11. Estrutura química da nicotinamida. Fonte: A intrigante bioquímica da niacina - uma revisão crítica. Carlos Alberto Bastos de Maria; Ricardo Felipe Alves Moreira. Quím. Nova vol.34 no.10 São Paulo 2011.

Nicotinamida, também denominada vitamina B3, é a forma fisiologicamente ativa da vitamina, um nome genérico, que inclui o ácido nicotínico e a niacinamida. É uma vitamina hidrossolúvel e pertence ao grupo de vitaminas do complexo B. É encontrada em alimentos de origem vegetal e animal. (38)

Esta vitamina atua no reparo do DNA, reduz os efeitos de imunossupressão da pele causados pela radiação ultravioleta (RUV), modula a produção de citocinas inflamatórias e a

função de barreira da pele, e restaura os níveis de energia celular após a exposição ultravioleta. (53)

O excesso de nicotinamida e niacina sofre metilação no fígado para formar NMN (n-metil-nicotinamida). NMN é oxidado a 4PYR (N-metil-4-piridona-3-carboxamida) e 2PYR (N-metil-2-piridona-5-carboxamida). Estes metabólitos são excretados pelo rim. Níveis até 3g diários da vitamina são seguros quanto à toxicidade hepática. (36, 37)

A RUV não causa apenas dano ao DNA, mas também reduz a energia celular disponível, depletando o ATP (adenosina trifosfato). A nicotinamida é precursora para formação de NAD⁺ (nicotinamida-adenina-dinucleotídeo), e NADP (nicotinamida-adenina dinucleotídeo-fosfato). NAD é coenzima para produção do ATP, e substrato para a atividade da enzima PARPs (Poli-ADP-ribose- polimerases). NAD tem ação de radical livre, e para sintetizar ADP ribose cíclica, envolvida em vias que conduzem à apoptose. PARPs são ativadas pela exposição à radiação ultravioleta, e estão envolvidas no reparo do DNA, manutenção da estabilidade genômica, regulação transcricional, sinalizando vias para apoptose, entre outros papéis. Níveis de nicotinamida e NAD são importantes determinantes da resposta genômica à insultos genotóxicos. (36, 37)

Imunossupressão favorece a carcinogênese cutânea. (61) Danos ao DNA não reparados são desencadeados pelo o efeito imunossupressor da RUV na pele. Nicotinamida pode prevenir estes efeitos quando utilizada de modo tópico (57) ou oral. (36) Nicotinamida ao prevenir o declínio da energia celular observado após exposição ultravioleta, mantém eficiente reparo do DNA, com prevenção da fotocarcinogênese em ratos (36); também apresenta efeito protetor da fotoimunossupressão em humanos. (37) Por estes efeitos, a nicotinamida pode ter efeito na quimioprevenção do câncer melanoma ou não melanoma. (62)

A alteração na função de barreira da pele, seguida de inflamação, pode promover proliferação epidérmica excessiva e induzir câncer de pele em modelos animais. (60) A

nicotinamida por efeitos na modulação de citocinas inflamatórias é utilizada em algumas dermatoses inflamatórias (38). Também há descrição de correlação inversa entre níveis de nicotinamida materna e incidência de dermatite atópica na infância (58), e melhora na função de barreira por atuação nas aquaporinas, modulando a hidratação celular. (59)

Na medicina a vitamina B3 encontra algumas aplicações terapêuticas, dentre elas: hipertrigliceridemia, LDL colesterol elevado e na pelagra. Na Dermatologia, há trabalhos descrevendo seu uso no tratamento da acne, de doenças bolhosas, psoríase, dermatite atópica, componente de cosméticos, e quimioprevenção do câncer de pele não melanoma. (38)

A tabela 3 mostra os estudos clínicos recentes que utilizaram nicotinamida via oral na quimioprevenção do câncer de pele não melanoma, ou para redução da contagem de QAs no tratamento do campo de cancerização.

Faltam, porém, estudos que sistematizem a posologia e duração do tratamento, bem como estudos comparativos com outras drogas já consagradas no tratamento da QA, e parâmetros histológicos para avaliação do tratamento do campo de cancerização.

Tabela 3. Principais ensaios clínicos com nicotinamida oral no tratamento do campo de cancerização cutâneo.

Autor (ano; referência)	Intervenção	Pacientes (tipo do estudo)	Regime	Resultados
Chen et al (2015; 53)	Nicotinamida na prevenção do câncer de pele não melanoma	386 (duplo-cego, controlado, randomizado)	Nicotinamida 500 mg, 2x/dia versus placebo por 12 meses	23% de redução no câncer de pele não melanoma; 13% menos QA que placebo
Surjana et al (2012; 35)	Nicotinamida para redução de QA	41 (duplo-cego, controlado, randomizado)	Nicotinamida 500mg, 1x/dia, por 4 meses. Controle: placebo	Redução: 29%#* Controle: 13%#
Surjana et al (2012; 35)	Nicotinamida para redução de QA	35 (duplo-cego, controlado, randomizado)	Nicotinamida 500 mg, 2x/dia, versus placebo por 4 meses. Controle: placebo	Redução de QA: 35%#* Controle: 13%#
				Clearance total: 36%#
Drago et al. (2016; 55)	Nicotinamida versus placebo em transplantados: profilaxia contra QA	24 (ensaio clínico; não randomizado)	Nicotinamida, 250 mg, 3x/dia, 6 meses, e FPS 50 Controle: FPS 50	Redução de área de QA em cm ² Controle: 91% tiveram novas QA ou aumento da área com QA#
Moloney et al (2010; 54)	Nicotinamida 1% tópica para QA	30 (ensaio clínico randomizado; duplo-cego)	Nicotinamida 1% tópico, 2x/dia, por 6 meses Controle: placebo	22% de redução de QAs em 3 meses versus 10% de redução com placebo (sem diferença)

contagem de QAs; *p<0,05

Referências:

- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87:425-34.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:4-7.
- Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. *Cryobiol* 2014; 69(1): 140-3.
- Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 8-10.
- Ianhez M, Junior LFFF, Bagatin E, et al. The reliability of counting actinic keratosis. *Arch Dermatol Res* 2013;841-4.
- Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013; 88:775-86.
- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
- Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2012; 167:150-9.
- Ulrich C. Topical treatment of field cancerization. *Cancer Treat Res* 2009; 146: 439-46.

10. Kirby JS, Scharnitz T, Seiverling EV, et al. Actinic keratosis clinical practice guidelines: An Appraisal of Quality. *Dermatol Res and Pract* 2015; 1-7.
11. Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, Frantz Gde O. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol* 2013; 88:732-8.
12. Hagele TJ, Levender MM, Davis SA, Williford PM, Feldman SR. Practice trends in the treatment of actinic keratosis in the United States: 0.5% fluorouracil and combination cryotherapy plus fluorouracil are underused despite evidence of benefit. *J Cutan Med Surg* 2012; 16:107-14.
13. Martin G. Prospective, case-based assessment of sequential therapy with topical Fluorouracil cream 0.5% and ALA-PDT for the treatment of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol* 2011; 10:372-8.
14. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol*, 1995; 58: 365-72
15. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(11):1010-9.
16. Ianez M, Fleury LF, Jr., Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 585-93.
17. Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, et al. Topical retinoids for warts and keratosis in transplant recipients. *Lancet*. 1992; 340:48-9.
18. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; 329:1147-51.
19. Puviani M, Barcella A, Milani M. Efficacy of a photolyase-based device in the treatment of cancerization field in patients with actinic keratosis and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148:693-8.
20. Carducci M, Pavone PS, De Marco G, et al. Comparative effects of sunscreens alone vs sunscreens plus DNA repair enzymes in patients with actinic keratosis: clinical and molecular findings from a 6-month, randomized, clinical study. *J Drugs Dermatol* 2015; 14(9): 986-90.
21. Konda C, Rao AG. Colchicine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 201-5.
22. Falkson G. Some aspects of the use of cytostatic drugs in dermatology. *S Afr Med J* 1966; 40:339-42.
23. Guy RH, Hadgraft J. Physicochemical aspects of percutaneous penetration and its enhancement. *Pharm Res*. 1988; 5(12):753-8.
24. Sullivan TP, King LE, Jr., Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 993-9.
25. Akar A, Bülent Taştan H, Erbil H et al. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatolog Treat*. 2001; 12(4):199-203.
26. Grimaire M, Etienne A, Fathi M. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology* 2000; 200:346-348.
27. Wiegell SR. Update on photodynamic treatment for actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol* 2015; 46: 122-8.
28. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1245-66.
29. Torezan L, Niwa AB, Neto CF. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 445-59.
30. Mitra A, Stables GI. Topical photodynamic therapy for non-cancerous skin conditions. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2006; 3: 116-27.
31. Braathen LR, Morton CA, Basset-Seguín N, et al. Photodynamic therapy for skin field cancerization: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1063-6.
32. Kim HS, Yoo JY, Cho KH, et al. Topical photodynamic therapy using intense pulsed light for treatment of actinic keratosis: clinical and histopathologic evaluation. *Dermatol Surg* 2005; 31: 33-6.
33. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. *Arch Dermatol* 2004; 140(1): 41-6.
34. Hsi RA, Rosenthal DI, Glatstein E. Photodynamic therapy in treatment of cancer. *Drugs* 1999; 57(5): 725-34.
35. Surjana D, Halliday GM, Matin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol* 2012; 132, 1497-500.
36. Gensler HL, Williams T, Huang AC et al. Oral niacin prevents photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in mice. *Nutr Cancer*. 1999; 34: 36-41.
37. Damian DL, Patterson CRS, Stapelberg M et al. Ultraviolet radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J Invest Dermatol*. 2008;128: 447-54.
38. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):137-144.
39. Cunningham TJ, Tabacchi M et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest*. 2017; 3; 127(1):106-16.

40. Simon JC, Dominicus R et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(5): 881-9.
41. Labandeira J, Pereiro M Jr, et al. Intermittent topical 5-fluorouracil is effective without significant irritation in the treatment of actinic keratoses but prolongs treatment duration. *Dermatol Surg.* 2004; 30(4 Pt 1):517-20.
42. Jury CS, Ramraka-Jones VS, et al. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005;153(4): 808-10.
43. Berker D, McGregor JM, et al. Therapy guidelines and audit subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156: 222-30.
44. Bercovitch L. Topical chemotherapy of actinic keratoses of the upper extremity with tretinoin and 5-fluorouracil: a double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 1987; 116:549–52.
45. Bagatin E, Teixeira SP, Hassun KM, Pereira T, Michalany NS, Talarico S. 5-Fluorouracil superficial peel for multiple actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2009; 48(8):902-7.
46. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41(3 Pt 1):414-8.
47. Epstein, E. Does intermittent "pulse" topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:77-80.)
48. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5%fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 1997; 23(3):191-6.
49. Harvey I, Frankel S, Marks R et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996; 74:1302-7.
50. Wolf JE, Taylor JR, Tschien E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Internat J Dermatol* 2001; 40 (11); 709-13.
51. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Amer Acad Dermatol* 2003; 48(2): 227-32.
52. Faghihi G, Elahipoor A, Iraj F, et al. Topical colchicine gel versus diclofenac sodium gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind study. *Adv in Med;* 2016:6–11.
53. Chen AC, Martin AJ, Damian DL. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med.* 2016; 25:374(8):790.
54. Moloney F, Vestergaard M, Radojkovic B, Damian D. Randomized, double-blinded, placebo controlled study to assess the effect of topical 1%nicotinamide on actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2010; 162(5):1138-9.
55. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol.* 2017; [ahead of print].
56. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016; 9: 895–905.
57. Gensler HL. Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutr Cancer* 1997; 29: 157–62.
58. El-Heis S, Crozier SR, Robinson SM et al. Higher maternal serum concentrations of nicotinamide and related metabolites in late pregnancy are associated with a lower risk of offspring atopic eczema at age 12 months. *Clin. Exp. Allergy* 2016; 46:1337–43. 43.
59. Song X, Xu A, Pan W et al. Nicotinamide attenuates aquaporin 3 overexpression induced by retinoic acid through inhibition of EGFR/ERK in cultured human skin keratinocytes. *Int J Mol Med* 2008; 22: 229–36.
60. Darido C, Georgy SR, Jane SM. The role of barrier genes in epidermal malignancy. *Oncogene* 2016; 35: 5705–12.
61. Robbins HA, Clarke CA, Arron ST et al. Melanoma risk and survival among organ transplant recipients. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 2657–65.
62. Chen AC, Martin AJ, Choy B et al. A Phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention. *N Engl J Med* 2015; 373: 1618–26.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia da nicotinamida 1g, via oral, ao dia, comparada ao do 5-FU 5% creme em regime intermitente (3x por semana) e fotoproteção no tratamento do campo de cancerização e queratoses actínicas nos antebraços, por 120 dias de tratamento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a melhora clínica das QAs pela quantificação da sua contagem, graduação de intensidade e escore de gravidade, entre os tratamentos realizados;
2. Avaliar o aspecto do campo de cancerização através da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços, entre os tratamentos realizados;
3. Avaliar a modificação do perfil de atipia histológica do campo de cancerização entre os tratamentos através do escore KIN;
4. Avaliar melhora da espessura da epiderme entre os tratamentos;
5. Avaliar a modificação da expressão de p53 e Ki67 do campo de cancerização entre os tratamentos;
6. Avaliar os efeitos adversos dos tratamentos

MANUSCRITO

Título: 5-FLUOROURACIL 5% TÓPICO INTERMITENTE *VERSUS* NICOTINAMIDA ORAL *VERSUS* FOTOPROTEÇÃO NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO FATORIAL.

Autores:

Eliane Roio Ferreira, MD¹

Anna Carolina Miola, MD¹

Thania Rios Rossi Lima, MD²

Juliano Vilaverde Schmitt, PhD¹

Luciana Patrícia Fernandes Abbade, PhD¹

Hélio Amante Miot, MD, PhD¹

1. Departamento de Dermatologia e Radioterapia, FMB-Unesp, Botucatu, SP, Brasil.
2. Departamento de Patologia, FMB-Unesp, SP, Brasil.

Correspondência:

Prof. Hélio Amante Miot

Departamento de Dermatologia e Radioterapia, S/N.

Campus de Rubião Jr. – Unesp.

Botucatu, SP – Brazil.

CEP 18618-000

Email: heliomiot@fmb.unesp.br

Phone/FAX: +55 14 38824922

Conflito de interesses: Nenhum.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular, Ceratose actínica, Dermatologia, Oncologia, Quimioprevenção, Fluorouracil.

Introdução

O câncer de pele não-melanoma é o mais prevalente na humanidade. Neste contexto, torna-se importante a prevenção da carcinogênese, com o tratamento do campo de cancerização e o intuito de evitar a progressão das lesões pré-malignas ou desenvolvimento de lesões subclínicas. (1)

Queratoses actínicas (QA) são a principal manifestação clínica da atividade do campo de cancerização, e diversas intervenções foram propostas para seu tratamento.(2)

O 5FU é uma droga quimioterápica tópica, antimetabólica, que age pela inibição da síntese do DNA. Para o tratamento de QA, foi estudado com regimes tópicos de uso contínuo. Há poucos estudos que empregam aplicações intermitentes. (3-5)

Nicotinamida é uma forma de vitamina B3 que previne o declínio da energia celular e a imunossupressão causados pela exposição ultravioleta, além de regular enzimas importantes no reparo do DNA, na expressão de citocinas inflamatórias, e modular a função de barreira da pele. Há estudos controlados evidenciando eficácia do uso oral e tópico no tratamento das QAs, e diminuição da incidência de cânceres de pele não melanoma. (7-10, 53) Há ainda poucos ensaios clínicos com nicotinamida e nenhum comparando-a com a eficácia da quimioprevenção pelo 5-fluorouracil (5FU) tópico intermitente.

Este trabalho objetiva a avaliação da eficácia da nicotinamida oral, 5FU tópico intermitente e da fotoproteção, no tratamento do campo de cancerização cutâneo dos antebraços, através da contagem e gravidade clínica das QAs, escala de fotoenvelhecimento dos antebraços, modificação do perfil de atipia histológica, além da expressão de Ki67 e p53 entre os tratamentos.

Casuística e métodos

PACIENTES

Foram selecionados pacientes imunocompetentes, sem restrição de gênero, fototipo ou idade, que continham entre três e dez QA de qualquer grau em cada antebraço, durante os atendimentos do ambulatório oncológico do serviço de dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período de março a setembro de 2016. A amostragem foi realizada por conveniência, em função dos pacientes consecutivamente disponíveis e elegíveis. O diagnóstico de QA foi realizado por dermatologista titulado, baseado no exame clínico e dermatoscópico de lesões palpáveis ou visíveis.

Crítérios de exclusão: aparência clínica atípica ou outras dermatoses extensas nos antebraços; diagnóstico clínico atual e prévio que interfira com a segurança ou eficácia do tratamento proposto; apresentar hipersensibilidade ou alergia a qualquer uma das substâncias em estudo; pacientes imunocomprometidos; uso de retinoide oral, além de outros tratamentos locais (p.ex. corticoides, anti-inflamatórios, retinoides); gravidez suspeita ou confirmada; mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos; mulheres em fase de amamentação; distúrbios da coagulação.

Crítérios de descontinuação: retirada do consentimento; presença de infecção (erisipela, celulite ou abscesso) durante seguimento nas áreas de tratamento (nesses casos o sujeito da pesquisa deve ser tratado adequadamente conforme a rotina do serviço); perda de seguimento; utilização de outros métodos de tratamento das QAs diferentes do proposto; evento adverso sério, a critério do investigador; gravidez durante o seguimento; não realização de imagens fotográficas das lesões nos dias determinados previamente ao início do tratamento.

DESENHO DO ESTUDO

Foi conduzido um ensaio clínico aberto, randomizado, comparativo, controlado (intrasujeito), duplo cego (para nicotinamida), com desenho fatorial. O projeto foi aprovado pelo

comitê de ética da instituição e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento (Anexo 1). O estudo foi registrado na plataforma REBEC (RBR-9rjg3g). Os pacientes e antebraços foram randomizados em blocos por simulação computacional, e alocadas em grupos de antebraços, com respectivos dropouts (Anexo 2).

INTERVENÇÃO

Um grupo recebeu tratamento com nicotinamida 500mg, via oral, cada 12h, e o outro, placebo, com cegamento para o tratamento sistêmico. Um dos antebraços recebeu 5FU 5% creme, noturno, 3x por semana, e ambos, filtro solar (FPS 30) diurno, sem cegamento para o tratamento tópico. A duração dos tratamentos via oral e tópico foi de 120 dias (Figura 1).

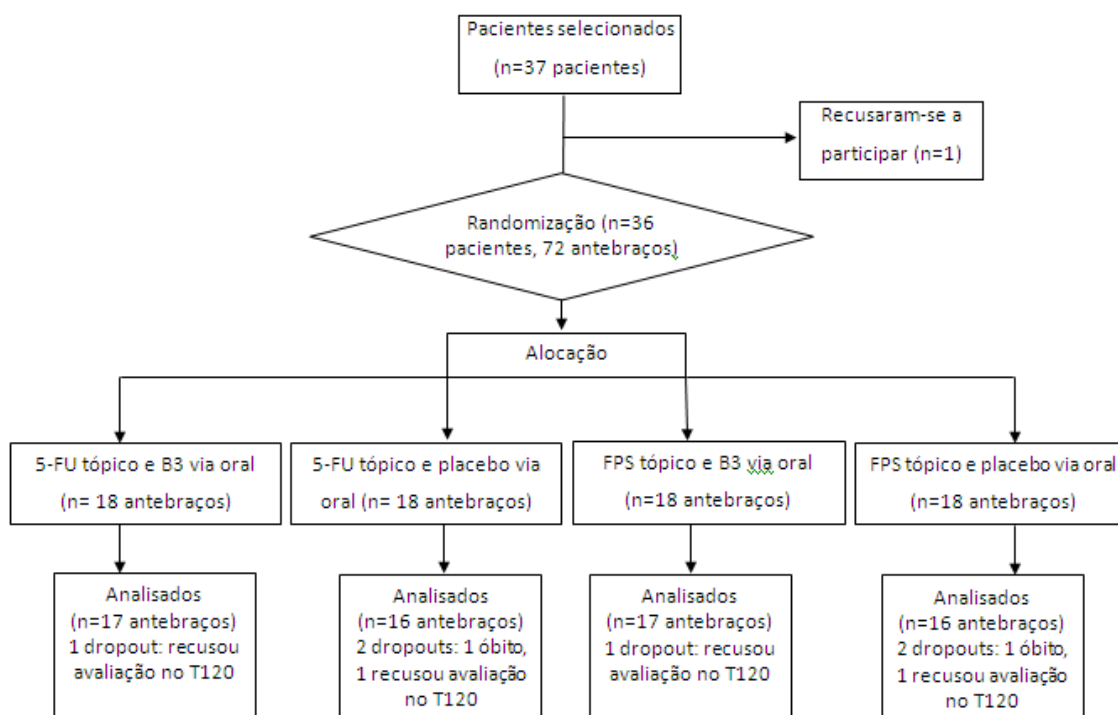


Figura 1. Fluxograma do estudo.

DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Os pacientes foram avaliados quanto aos desfechos primários nos momentos: T0 e T120 para avaliação clínica: contagem de QA, *clearance* total e parcial (redução maior que 50%) e

escore de gravidade de QA (escala sob validação; anexo 4), escore de fotoenvelhecimento dos antebraços (12), e efeitos adversos no T14 e T120 (Anexo 3). (11-13) Quanto aos desfechos secundários, foi realizada biópsia de área padronizada do terço médio do antebraço (superior) para avaliação do índice de atipia histológica epitelial (KIN), espessura do epitélio, imunomarcção p53 e ki67.

IMNUNOPATOLOGIA E IMUNOHISTOQUÍMICA

As biópsias cutâneas foram fixadas em formalina 10% tamponada, incorporadas em blocos de parafina e submetidas a cortes histológicos de 4µm coradas por hematoxilina-eosina para avaliação histopatológica de KIN (Neoplasia Intraepitelial de Queratinócitos) e atrofia epitelial. A classificação KIN é uma maneira de graduar a intensidade da atipia dos queratinócitos na epiderme. KIN I tem atipia focal, com despolarização no estrato basal, ou no terço inferior dos queratinócitos; O KIN II tem despolarização nos estratos espinoso-granuloso; O KIN III tem despolarização em todos os estratos epidérmicos. A atrofia epitelial foi medida contando queratinócitos sobrepostos na epiderme (camada basal a camadas estratos-epiteliais granuladas). A avaliação do grau KIN e da atrofia epidérmica foi cega para o grupo.

Para a imunohistoquímica, foram montadas secções histológicas de 4µm de espessura em lâminas salinizadas (Sigma Chemical Corporation, Saint Louis, MO, EUA) e submetidas a coloração imuno-histoquímica para detecção de Ki67 (Cell Sig. Tech., Inc., Danvers, MA, EUA, MAb IgG1 de rato, # 9449) ou p53 (Cell Sig. Tech., Inc., Danvers, MA, EUA, mAb de Ig2b de rato, # 48818). Após a desparafinação e reidratação dos cortes, realizou-se o bloqueio da peroxidase endógena com 3% de H₂O₂ (Dinâmica® Ltda, Diadema, SP, BRA) seguido de recuperação de antígeno induzida por calor e bloqueio de proteínas por tratamento com leite. As secções foram então incubadas durante a noite a 4° C com o anticorpo primário diluído 1: 300 ou 1: 150 para os marcadores Ki67 e p53. A amplificação do sinal foi realizada por um sistema de detecção de polímero isento de biotina usando o kit universal HRP-Polymer MACH4® (Biocare

Medical, Pike Lane Concord, CA, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Por fim, utilizou-se 3-3 'diaminobenzedina (DAB Substrato kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA, EUA) como substrato cromogênico e as seções foram contrastadas com hematoxilina Harris. Controle negativo foi testado com a ausência do anticorpo primário e cortes histológicos de carcinoma mamário foram utilizados como controle positivo.

A expressão epitelial de p53 e Ki67 foi avaliada em T0 e T120, calculada em um campo central (objetivo 40x) do epitélio. A contagem manual de núcleos corados foi realizada por um pesquisador cego para a origem da amostra. Os núcleos foram classificados individualmente de acordo com a coloração como forte, médio, fraco e livre de manchas, para determinar o percentual de marcações fortes.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os desfechos foram analisados de acordo com população de tratamento, segundo intenção de tratamento (ITT), e os *dropouts* imputados com os valores das últimas visitas disponíveis (LOCF).

Os dados foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis foram representadas como médias e desvios-padrão ou medianas e quartis (p25-p75), se indicado. Posteriormente, foram comparados por modelo linear generalizado de efeitos mistos.

Todas as análises foram realizadas no software IBM SPSS 24.0. Considerou-se significativo valor de $p \leq 0,05$, bicaudal.

A amostra foi dimensionada a fim de detectar uma diferença de redução de mais de 30% (para dados clínicos e histológicos) entre os grupos e desvio padrão das diferenças equivalente. Adotou-se o poder de 0,9, alfa de 0,05, resultando 36 pacientes (72 antebraços, 18 antebraços por subgrupo). (14)

Resultados:

Foram elegíveis para o estudo 37 pacientes, havendo uma recusa de participação. Os 36 incluídos foram randomizados e alocados nos grupos (Figura 1). Ao final do estudo houve três *dropouts* de pacientes: um por óbito (do grupo placebo, não relacionada às intervenções do estudo), pela melhora das lesões, e uma desistência por efeito local adverso.

Os principais dados clínicos e demográficos dos 36 participantes estão descritos na tabela 1, destaquem-se a idade elevada, fototipos claros e frequente relato de exposição solar crônica.

Tabela 1: Principais características demográficas dos pacientes (n=36).

Variáveis		Valores
Idade (anos)*		71,6 (8,6)
Sexo**	Masculino	14 (39)
	Feminino	22 (61)
Fototipo de Fitzpatrick**	I	13 (36)
	II	21 (58)
	III	2 (6)
Exposição solar crônica**		34 (94)
Contagem de queratoses actínicas***		6 (5-8)

*média (desvio-padrão); ** n(%), ***mediana (p25-p75)

A tabela 2 apresenta os principais resultados clínicos e histopatológicos do estudo, como a diminuição escore de gravidade de QA e melhora na escala de fotoenvelhecimento para todos os grupos, mas sem diferença estatística significativa entre os tratamentos. O padrão de melhora na contagem de QA e *clearance* parcial foi maior com 5-FU em relação ao protetor solar. Para o *clearance* de QA total não houve diferença entre os grupos. Nicotinamida não promoveu melhoras clínicas adicionais ao uso de 5-FU ou do protetor solar.

Histologicamente, houve melhora da espessura do epitélio em todos os grupos, com superioridade para o 5-FU. Para o escore de KIN houve melhora para todos os grupos, sem diferença entre os tratamentos; houve normalização do KIN para ambos os tratamentos com significância marginal ($p=0,1$). Para Ki67 (percentual de marcação forte) houve melhora em

todos os tratamentos, porém, com superioridade para a nicotinamida. Para p53 (percentual de marcação forte) não houve diferença entre os tratamentos.

Tabela 2. Principais desfechos clínicos e histopatológicos decorrentes dos tratamentos.

	Nicotinamida		Placebo	
	5-FU (N=18)	FPS (N=18)	5-FU (N=18)	FPS (N=18)
Avaliação T0				
Escala de fotoenvelhecimento*	99 (90-104)	100 (86-103)	99 (81-99)	97 (81-103)
Escore de gravidade de QA*	6,0 (3,9-10,8)	7,6 (4,0-11,1)	5,9 (3,0-9,4)	5,0 (3,7-6,4)
Contagem de QA*	7 (5-8)	7 (5-9)	6,5 (5-8)	5 (4-7)
Camadas do epitélio*	4 (3,5-5)	4,3 (3,5-5)	4 (4-5)	4 (3,5-4,5)
p53*	4,3 (1,2-9,5)	10,5 (3,2-12,7)	4,4 (2,4-5,3)	4,8 (2,6-7,6)
Ki67*	7,1 (4,0-8,1)	7,75 (4,9-10,3)	6,76 (4,5-8,5)	5,9 (5,0-9,0)
KIN** 0	0 (0,0)	2 (11,1)	0 (0,0)	2 (11,1)
I	9 (50,0)	6 (33,3)	7 (38,9)	7 (38,9)
II	9 (50,0)	10 (55,6)	11 (61,1)	9 (50,0)
Avaliação T120				
Escala de Fotoenvelhecimento*	90 (74-100) ^a	94 (75-97) ^a	78 (63-95) ^a	89 (74-95) ^a
Escore de gravidade de QA*	1,6 (0,2-4,4) ^a	2,9 (1,6-5,5) ^a	1,1 (0-4,3) ^a	1,8 (0,4-4,5) ^a
Contagem de QA*	2 (1-4) ^{a,b}	3,5 (2-7) ^a	1,5 (1-3) ^{a,b}	2 (1-6) ^a
Camadas do epitélio*	5 (4,5-5,5) ^{a,b}	4,5 (4-5) ^a	5,5 (5-6) ^{a,b}	5 (4-5) ^a
p53*	4,7 (3,8-14,4)	4,8 (3,8-9,6)	6,5 (4,5-9,0)	5,4 (3,8-8,0)
Ki67*	4,3 (3,5-6,7) ^{a,c}	4,4 (3,1-7,1) ^{a,c}	6,7 (5,1-7,6) ^a	6,5 (4,5-7,5) ^a
KIN** 0	7 (38,9) ^a	6 (33,3) ^a	6 (33,3) ^a	4 (22,2) ^a
I	9 (50,0)	7 (38,9)	8 (44,4)	8 (44,4)
II	2 (11,1)	5 (27,8)	4 (22,2)	6 (33,3)
Clearance total**	4 (23,5)	2 (11,8)	4 (26,7)	3 (20)
Clearance parcial**	15 (83,3) ^b	9 (50)	13 (72,2) ^b	11 (61,1)

* mediana (p25-p75); ** n(%); ^a p≤0,05 (T0 vs. T120); ^b p≤0,05 (5FU vs. FPS); ^c p≤0,05 (nicotinamida vs. placebo).

Sexo, idade e fototipo não se mostraram significativos no ajuste das análises da tabela 2 (dados não mostrados).

Não houve erupção de neoplasias malignas nos pacientes durante o período de seguimento.

A tabela 3 apresenta os efeitos adversos relacionado aos tratamentos, constatados no T14 ou T120. O Uso de nicotinamida foi bem tolerado, com raros relatos de náusea e epigastralgia. Com uso de 5-FU, destacaram-se eritema e dor local.

Tabela 3. Efeitos adversos com uso de nicotinamida via oral e 5 FU tópico (T14 ou T120).

Variáveis	Nicotinamida (n=18)
Náusea	1 (5%)
Epigastralgia	1 (5%)
Vômitos	0 (-)
Cefaleia	0 (-)
Flush	0 (-)
5-FU (n=36)	
Eritema	18 (50%)
Dor	3 (8%)
Edema	1 (2%)
Ulceração	1 (2%)

Discussão

Todos os subgrupos mostraram eficácia clínica no tratamento de QAs e no campo de cancerização cutâneo, com superioridade clínica para o grupo que recebeu 5-FU e FPS.

Segundo um consenso britânico de 2007 quanto ao uso de 5-FU tópico para tratamento de QA, sugere-se a posologia duas vezes ao dia por seis semanas com taxas de cura entre 70 e 80%, embora recorrências de até 55% sejam descritas. O uso menos frequente e por períodos mais prolongados da droga são pouco estudados (2).

Todos os estudos com uso do 5-Fluorouracil tópico demonstraram redução do número de QA. Porém, esta redução foi maior nos grupos que utilizaram regimes de uso mais frequentes, com ocorrência de maior irritação e efeitos adversos locais, quando comparado aos grupos com regimes de uso intermitente e prolongado. O estudo de regimes menos frequentes, que mantenham eficácia, devem aumentar a adesão ao tratamento.

Um dos estudos fez uso de 5-FU 5%, 2x/dia, por 3 semanas, no dorso das mãos, com randomização e grupo controle de PDT. Houve redução, após avaliação em seis meses, de 70% de QA para uso de 5-FU e 73% para o grupo do PDT, sem diferença significativa entre eles (3). O outro estudo utilizou 5-FU 5% em um lado da face, 1x/dia, por 3 meses, e o controle recebeu solução de Jessner e ATA 35% no outro lado. Houve 78% de redução de QA no grupo com 5-

FU e 79% no grupo com Jessner e ATA, e o efeito foi mantido por 12 meses, sem diferença significativa entre eles. (4)

O relato de uso intermitente, 2x/dia, uma vez na semana por 12 semanas demonstrou redução de 66% na média de contagem de QA, evidenciando que o uso intermitente pode melhorar a adesão e a tolerabilidade ao promover menos efeitos adversos locais, com boas taxas de *clearance* das lesões (5). Porém, neste mesmo estudo, o uso do 5-FU duas vezes ao dia, por 3 semanas, avaliados ao final da 12ª semana teve redução de 100% na contagem de QA, e a eficácia foi correlacionada com o grau de inflamação, com diferença estatística entre os grupos. Em nosso estudo 5FU 5% de forma intermitente promoveu maior taxa de *clearance* parcial e maior redução da contagem de QAs em comparação com o antebraço que usou apenas FPS.

Houve efeitos colaterais previsíveis e controláveis no grupo 5FU, de intensidade leve ou moderada e que estão de acordo com os relatos da literatura e não foram motivos de interrupção do tratamento. O prolongamento do uso intermitente, a associação com outros compostos, como o calcipotriol, ou veículos (micronização), além do uso de clobetasol nos dias seguintes ao tratamento com 5FU são estratégias para aumentar a adesão ao tratamento e promover melhora sustentada no campo de cancerização (6).

Em nossa casuística, apesar da intermitência, houve uma paciente que desenvolveu erupção generalizada após o uso local de 5FU, levando ao abandono do tratamento, alertando para a grande variabilidade individual na susceptibilidade ao 5FU. São descritos casos de toxicidade em pacientes com deficiência de dihidropirimidina desidrogenase, ou com baixos níveis de timidilato sintase. (25)

Fotoprotetor tópico também contribui para a redução na incidência da QA, e consequentemente no tratamento do campo de cancerização. Estudo duplo-cego, controlado que utilizou fotoprotetor FPS 17 por seis meses apresentou redução de 24% na contagem de

QA, em comparação com a redução de 18% do grupo placebo (26). Em nosso estudo, os participantes foram orientados a usar regularmente o protetor solar FPS 30, de base emoliente. Mesmo no grupo placebo cujo antebraço não recebeu interferência de outros tratamentos, houve redução de 60% da contagem de QAs com 20% de clearance total, resultando no componente mais expressivo dos tratamentos utilizados neste estudo. O efeito dos veículos dos filtros solares não foi ainda investigado como potencial estabilizador do campo de cancerização cutâneo.

Os poucos estudos prévios com nicotinamida via oral demonstraram reduções na contagem de QA. Já o uso tópico a 1%, diário, por 3 meses, mostrou regressão clínica de QA de 22% *versus* 10% do grupo placebo, sem diferença significativa. (9)

Outro ensaio clínico resultou na diminuição de até 35% da contagem de QAs, no mesmo regime empregado neste estudo. Isso ocorreu até mesmo com o regime de 500mg de nicotinamida, uma vez ao dia, por 4 meses (7). Por outro lado, em estudo de fase 3, com elevado número de participantes (N=386), esta porcentagem de redução foi de apenas 13% menor que o grupo placebo no estudo que utilizou a mesma posologia do estudo, mas por tempo prolongado, totalizando 12 meses de tratamento. Além disso, houve redução de 23% do surgimento de cânceres não melanoma (8). Outro resultado observado, com posologia de 250mg de nicotinamida 3x/dia, por seis meses, em transplantados renais, mostrou taxas de redução de QA de 88% no seu diâmetro. (10)

A alta taxa de variabilidade entre os estudos, somadas à ausência de efeito adicional da nicotinamida ao fotoprotetor identificado em nosso trabalho, indicam que exista potencial variabilidade na resposta clínica do campo de cancerização à nicotinamida. Aspectos ligados ao fototipo mais escuro, dieta pobre em vitamina B3, origem do sal, menor taxa de metabolização hepática e menor idade podem ser elementos associados à melhor resposta clínica. O que deve ser explorado em estudos posteriores.

Não existem marcadores histológicos universalmente aceitos que caracterizem a atividade do campo de cancerização. A atrofia epidérmica e perda da polarização nuclear são indicadores de fotodano e de exposição solar crônica. A reversão destes parâmetros pelos tratamentos deste estudo evidencia efeitos benéficos na proliferação dos queratinócitos e na estabilização da atipia nuclear, sugerindo que o efeito dos tratamentos no campo de cancerização possa ser percebido a nível histológico. 5FU promoveu aumento da espessura epitelial de forma mais eficaz que FPS. Um estudo brasileiro que utilizou 5-FU 5% tópico, uma vez ao dia, por 28 dias nos antebraços para tratar fotoenvelhecimento, não observou alterações na espessura epidérmica, mas redução na densidade do material elastótico da derme superior, e da expressão de p53. (28) Isto sugere que regimes contínuos de 5FU podem promover alterações epidérmicas diferentes dos regimes intermitentes.

A taxa de proliferação de queratinócitos pode ser estudada a partir da expressão de Ki67, já a expressão de p53, selvagem ou não, se relaciona a atividade pró-apoptótica em resposta a pressão de carcinógenos. (23, 24) Houve melhora da expressão de Ki67 com ambos os tratamentos, com superioridade para o grupo que recebeu nicotinamida. A expressão nuclear de Ki67 já foi evidenciada em QA, doença de Bowen, carcinoma basocelular, e como parte da atividade do campo de cancerização. (23,24) Demonstrando que, apesar de não ter havido resposta clínica adicional da nicotinamida aos tratamentos instituídos neste estudo, há indício de efeito na redução da proliferação do campo de cancerização. Regimes mais longos do uso de nicotinamida podem revelar resultados clínicos mais contundentes.

Não foi identificada redução na expressão de p53 entre os grupos. Encontram-se alterações na expressão de p53 nuclear na maioria dos cânceres humanos, em muitos cânceres de pele, e como parte da atividade do campo de cancerização. (21, 22, 23) Porém, o aumento de p53 apresenta alta sensibilidade para variações, como é observado após a exposição solar, em que sua expressão se encontra aumentada até 360 horas após o insulto, ou entre as estações

do ano. (27) Isto pode justificar o resultado encontrado, e demonstrar a necessidade de estudos posteriores que ajudem a definir a real contribuição deste marcador na avaliação do campo de cancerização.

A idade elevada, a baixa escolaridade, aspectos ligados à fotoexposição, uso inadequado do filtro solar, ou número amostral modesto podem contribuir para desfechos clínicos desfavoráveis ligados à nicotinamida; além da possibilidade de vieses de publicação de resultados negativo devem ser considerados. Um seguimento aberto de pacientes com QA em uso de nicotinamida será conduzido para confirmar esses achados.

Este estudo apresenta limitações como o fato de ser monocêntrico, com pacientes idosos e oriundos de instituição pública, o que minimiza a generalização dos resultados, apesar de aumentar a validade interna pela homogeneidade dos grupos e apresentar três *dropouts* (<10%), de ambos os grupos, cujos efeitos que foram minimizados pela análise *intention to treat*. A comparação dos resultados entre os antebraços, apesar de ser um bom modelo de carcinogênese, apresenta taxas de respostas pouco comparáveis aos estudos na face, cujos *clearances* são usualmente superiores. Da mesma forma, a presença de QAs em graus mais altos (p.ex. palpáveis), pode ser um elemento de resposta prejudicada em comparação a estudos que empreguem apenas QA visíveis.

Em paralelo, este estudo inova por trazer uma avaliação multidimensional do campo de cancerização, transcendendo a contagem de QA, para escores de envelhecimento e propõe um escore de atividade do campo.

Conclusão:

5-FU tópico reduz a atividade do campo de cancerização de forma mais eficaz que o filtro solar quanto à contagem e ao *clearance* de QA. Nicotinamida oral não promoveu melhora clínica, mas histológica (Ki67), adicional à fotoproteção ou ao uso de 5FU.

Referências:

1. Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013;88:775-86.
2. Berker D, McGregor JM, et al. Therapy guidelines and audit subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156: 222-30.
3. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(3 Pt 1):414-8.
4. Witheiler DD, Lawrence N, Cox SE, Cruz C, Cockerell CJ, Freeman RG. Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5%fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Dermatol Surg*. 1997; 23(3):191-6.
5. Jury CS, Ramraka-Jones VS, et al. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005;153(4):808-10.
6. Cunningham TJ, Tabacchi M et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest*. 2017; 3;127(1):106-16.
7. Surjana D, Halliday GM, Matin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol* 2012; 132, 1497–1500;
8. Chen AC, Martin AJ, Damian DL. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2016; 374(8):790.
9. Moloney F, Vestergaard M, Radojkovic B, Damian D. Randomized, double-blinded, placebo controlled study to assess the effect of topical 1%nicotinamide on actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2010; 162(5):1138-9.
10. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *Eur J Dermatol* 2017. [ahead of print]
11. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012;87:425-34.
12. Guimaraes CO, Bagatin E, Guadanhim LR, et al. Development and Validation of a Clinical Scale for the Evaluation of Forearm Skin Photoaging. *J Cutan Med Surg* 2015;19:380-7
13. Brianezi G, Minicucci EM, Marques ME, Miot HA. Evaluation epidermal p53 immunostaining by digital image analysis. *Skin Res Technol* 2013;19:e108-12
14. Overall JE, Doyle SR. Estimating sample sizes for repeated measurement designs. *Control Clin Trials*. 1994;15(2):100-23.
15. Labandeira J, Pereiro M Jr, et al. Intermittent topical 5-fluorouracil is effective without significant irritation in the treatment of actinic keratoses but prolongs treatment duration. *Dermatol Surg*. 2004; 30(4 Pt 1):517-20.
16. Simon JC, Dominicus R et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(5):881-9.
17. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):137-144.
18. Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, Frantz Gde O. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol* 2013; 88:732-8.
19. Hagele TJ, Levender MM, Davis SA, Williford PM, Feldman SR. Practice trends in the treatment of actinic keratosis in the United States: 0.5% fluorouracil and combination cryotherapy plus fluorouracil are underused despite evidence of benefit. *J Cutan Med Surg* 2012;16:107-14.
20. Martin G. Prospective, case-based assessment of sequential therapy with topical Fluorouracil cream 0.5% and ALA-PDT for the treatment of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:372-8.
21. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 Mutations in Human Cancers. *Science*, 1991; 253:49-53.
22. Batinac T, Zamolo G, Jonjić N, et al. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori*, 2004, 90(1): 120–7.
23. Marinescu A, Stepan AE, Margaritescu C, et al. P53, p16 and Ki67 immunoexpression in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *Rom J Morphol Embryol* 2016, 57(2):691–6.
24. Taghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of P27, Ki67 and P53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. *Pak J Biol Sci* 2009, 12(12):929-33.
25. Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, Dean L. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-.2016.

26. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl JMed* 1993; 329:1147-51.
27. Hall PA, McKee PH, Menage HD, et al. High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene*.1993; 8(1):203-7.
28. Guimarães, COZ, Miot, HA, Bagatin E. Five Percent 5-Fluorouracil in a Cream or for Superficial Peels in the Treatment of Advanced Photoaging of the Forearms: A Randomized Comparative Study. *Dermatol Surg*. 2014; 40(6):610-7.

CONCLUSÕES

Todos os subgrupos apresentaram eficácia no tratamento de QA e do campo de cancerização de antebraços, após 120 dias de tratamento. Houve superioridade do 5FU quanto ao *clearance* parcial e contagem de QA, em relação ao uso do FPS. Nicotinamida não diferiu de FPS em parâmetros clínicos.

Todos os tratamentos promoveram melhora do aspecto dos antebraços após 120 dias.

Houve modificação no perfil de atipia histológica e espessamento do epitélio para todos os tratamentos. Houve superioridade do 5FU quanto à espessura do epitélio, em relação ao uso do FPS. Nicotinamida não diferiu de FPS para esses parâmetros.

Houve redução da expressão epidérmica de Ki67 para todos os tratamentos. Houve superioridade da nicotinamida quanto à redução de expressão de Ki67, em relação ao uso do FPS. 5FU não diferiu de FPS para Ki67. A expressão de p53 não foi modificada pelos tratamentos.

Houve efeitos adversos leves e previsíveis para ambos os tratamentos. Um paciente abandonou o estudo por erupção generalizada por 5FU.

ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 –CNS-MS)**

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia da Unesp e convidado a participar do projeto de pesquisa chamado 5-FLUOROURACIL 5% INTERMITENTE VERSUS NICOTINAMIDA NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, que pretende comparar o efeito de duas formas de tratamento para as lesões pré-malignas dos seus antebraços (chamadas queratoses actínicas): 5-fluorouracil tópico com vitamina B3 via oral ou placebo.

A pesquisa consta em avaliar seus antebraços, realizar uma biópsia (remoção de um pequeno fragmento de pele) e, submeter cada antebraço a um dos tratamentos, para comparação. Ambos os tratamentos são efetivos, ou seja, você estará em tratamento de qualquer forma.

As biópsias são realizadas com anestesia local, o que gera um pequeno desconforto, depois é removido um fragmento de pele de 4 mm, dado um ponto no local e curativo.

As áreas tratadas com o creme devem evoluir com vermelhidão, inchaço e pequenos ferimentos nas áreas doentes. Durante 120 dias após o início do tratamento, você deve usar um filtro solar fornecido pelos pesquisadores.

Após 120 dias do tratamento, você será reavaliado, de forma semelhante à avaliação anterior, e um novo fragmento de pele dos seus antebraços serão removidos, 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 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, SN, Campus da Unesp de Botucatu. Fone: (14)3882-4922. E-mail: heliomiot@uol.com.br.

ANEXO 2: Randomização dos antebraços dos pacientes

Randomização	Bloco 1	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
0,582	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU
	G1	3	5FU	FPS
	G1	4	FPS	5FU
0,675	Bloco 2	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU
	G1	3	5FU	FPS
0,372	G1	4	FPS	5FU
	Bloco 3	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G1	1	FPS	5FU
	G1	2	5FU	FPS
0,311	G2	3	FPS	5FU
	G2	4	5FU	FPS
	Bloco 4	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G1	1	FPS	5FU
0,878	G1	2	5FU	FPS
	G2	3	FPS	5FU
	G2	4	5FU	FPS
	Bloco 5	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
0,853	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU
	G1	3	5FU	FPS
	G1	4	FPS	5FU
0,895	Bloco 6	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU
	G1	3	5FU	FPS
	G1	4	FPS	5FU
	Bloco 7	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU

0,686	G1	3	5FU	FPS
	G1	4	FPS	5FU
	Bloco 8	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU
	G1	3	5FU	FPS
	G1	4	FPS	5FU
	Bloco 9	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G1	1	FPS	5FU
	G1	2	5FU	FPS
	G2	3	FPS	5FU
	G2	4	5FU	FPS
	Bloco 10	Paciente	Antebraço direito	Antebraço Esquerdo
	G2	1	5FU	FPS
	G2	2	FPS	5FU
	G1	3	5FU	FPS
	G1	4	FPS	5FU

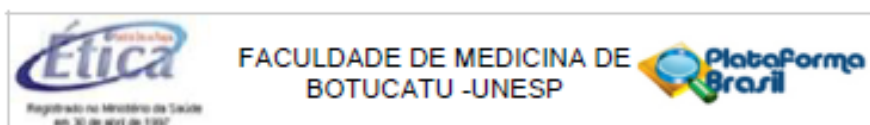
ANEXO 3: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.

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

ANEXO 4: Escore de gravidade das queratoses actínicas dos membros superiores:

- 0 – AUSENTE
- 1 – LEVE
- 2 – MODERADO
- 3 – INTENSO

Lesão ID	Eritema (0 – 3)	Hiperceratose (0 – 3)	Infiltração (0 – 3)	Diâmetro (mm)	Escore (E+H+I)*D
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
TOTAL					



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: 5-fluoracil 5% Intermitente versus nicotinamida no tratamento do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado.

Pesquisador: ELIANE ROIO FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50005515.3.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.314.560

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto visando a obtenção do título de Mestre, apresentado do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade Medicina UNESP de Botucatu.

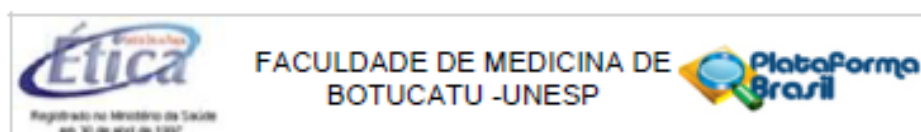
Narrou-se no projeto que a queratose actínica (QA) é a lesão pré-maligna mais comum da humanidade e está relacionada à exposição crônica ao sol. É representada por lesão maculo-papular, hiperqueratósica e de coloração variada, situadas em áreas fotoexpostas.

Afirma a pesquisadora que existem vários tratamentos consagrados para QA, que estendem seu efeito ao campo de cancerização, como, 5-fluorouracil, imiquimod, terapia fotodinâmica (TFD) e colchicina. Estudos recentes demonstraram que a suplementação de vitamina B3 (niacina) utilizada como quimioprevenção atua na redução das QAs, objeto deste estudo.

No entanto, apesar do baixo custo e bons perfis de eficácia e segurança, há poucos estudos relacionando nicotinamida no tratamento do campo de cancerização e nenhum estudo comparando-a com prevenção pelo uso do 5-fluorouracil, instituindo relevância ao nosso estudo e resultados posteriores que poderão causar impacto na definição de condutas terapêuticas, constituindo nova opção para o paciente e para o sistema de saúde.

Assim, tem por hipótese que o tratamento com nicotinamida via oral com uso do 5-fluorouracil tópico pode atuar na estabilização do campo de cancerização.

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1808 E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.314.560

Objetivo da Pesquisa:

Tem por objetivo geral avaliar o efeito da nicotinamida 500mg oral, comparada ao do 5-FU 5% creme em regime intermitente (3x por semana) no tratamento do campo de cancerização em pacientes com múltiplas queratoses actínicas.

Traça ainda objetivos específicos no sentido de avaliar a melhora clínica das queratoses actínicas e o aspecto do campo de cancerização entre os tratamentos; avaliar a modificação do perfil de atipia histológica entre os tratamentos; avaliar a modificação da expressão de p53 e Ki67 entre os tratamentos; avaliar a tolerabilidade dos tratamentos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o projeto haja vista que haverá intervenção direta com aplicação de fármacos aos participantes da pesquisa.

Contudo, conforme demonstrado no projeto, bem como no TCLE, os riscos se mostram minimizados, uma vez que os tratamentos são eficazes, bem como o benefício será diretamente maior em relação aos riscos apresentados, garantindo-se assim a aplicabilidade dos princípios da beneficência e não maleficência.

Quanto a eventual risco de confidencialidade, há de se dizer que conforme a metodologia empregada, tal risco se mostra minimizado, ou até mesmo inexistente.

Assim, a autora ainda destaca os seguintes benefícios: 5 fluoracil 5%: é uma opção de tratamento tópico efetivo não apenas para lesões superficiais, mas para lesões subclínicas, não invasivo e de fácil aplicação. Geralmente é utilizado uma ou duas vezes ao dia, durante duas a quatro semanas. Cicatrizes são raras e o resultado cosmético é bom. Nicotinamida: há resultados promissores no tratamento do campo de cancerização com a suplementação via oral.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

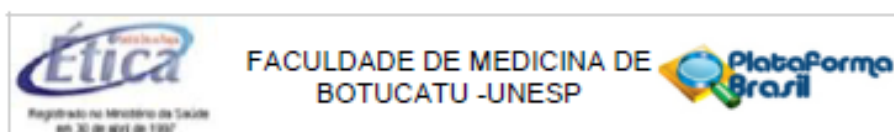
A metodologia se mostra adequada.

Serão incluídos 36 participantes imunocompetentes, sem limite de gênero, ou fototipo, maiores de 18 anos, que contenham QAs nos antebraços, selecionados durante os atendimentos do Ambulatório Oncológico do serviço de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP no período de fevereiro a maio de 2016.

Foram elencados diversos critérios de inclusão e exclusão, os quais se mostram adequados para a pesquisa proposta, contando tanto do projeto de pesquisa como da plataforma Brasil.

Resumidamente observa-se que se trata de ensaio clínico aberto randomizado, comparativo,

Endereço: Chácara Bulgnoli, s/n	CEP: 13.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1808	E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.314.580

autocontrolado (bilateral).

Os pacientes incluídos e seus antebraços serão randomizados, em bloco, a partir de simulação computacional (Anexo 1) para receberem tratamento com niacinamida 500mg, a ser utilizado duas vezes por dia, durante 120 dias. Antebraços serão randomizados para uso do 5FU 5% creme, noturno, 3x por semana, por 120 dias. Para cada paciente, o estudo terá duração de 120 dias, durante esse tempo, serão orientados ao uso de filtro solar de amplo espectro (UVA e UVB) (Loreal SOLAR 30®) nos antebraços. Um grupo (G1) receberá 5-fluorouracil tópico 5% em um antebraço, ao deitar, 3x por semana, e filtro solar diurno em ambos os antebraços, e o outro grupo (G2) receberá este tratamento associado a nicotinamida via oral (500mg 2x ao dia) e, posteriormente, serão reavaliados, clínica e histologicamente, 120 dias após o tratamento. Ao final do estudo, as QAs restantes serão tratadas com crioterapia com nitrogênio líquido. Os pacientes serão avaliados nos seguintes momentos: T0 – Inclusão, randomização, avaliação clínica (contagem e escore de fotoenvelhecimento), biópsia de pele (bilateral) e início dos tratamentos; T14 – avaliação de efeitos adversos e tolerabilidade; T120 - avaliação clínica (contagem e escore de fotoenvelhecimento), biópsia de pele bilateral.

Nos momentos T0 e T120 os pacientes serão submetidos à biópsia cutânea sob anestesia local infiltrativa (lidocaína 2%), punch 3mm, e sutura com fio mononylon 3.0, em topografia padronizada de ambos os antebraços.

Ao final será feita análise estatística.

Apesar de constar no preenchimento das informações da Plataforma Brasil que o estudo terá início em 26/08/2015, tem-se que para fins de análise bioética da pesquisa a data de 01/02/2016, haja vista tratar-se efetivamente da coleta de dados e amostras, não havendo de se falar em quaisquer prejuízos tanto para os participantes, como para o pesquisador, por tratar-se de mera formalidade, bem como evidenciar-se que o estudo não está em andamento. Posteriormente o estudo terá por término a data de 31/08/2017.

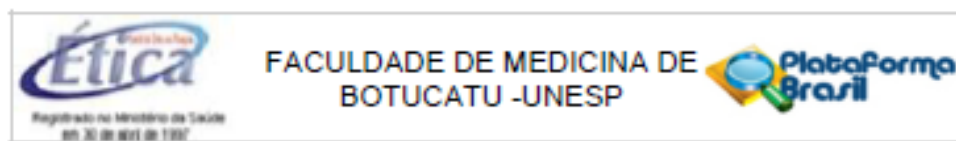
Ao final a pesquisadora indica que a pesquisa terá um custo estimado de R\$ 46.262,00 através de financiamento próprio, solicitação auxílio financeiro à fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo – FAPESP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No que tange aos termos e autorizações, tem-se que foram devidamente apresentados nos termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, quais sejam a autorização e cumprimento do diretor da Faculdade de Medicina de Botucatu e declaração de ciência, autorização e

Endereço: Chácara Butignoli, s/n	
Bairro: Rubião Junior	CEP: 18.618-070
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1808	E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Página 03 de 05



Continuação do Parecer: 1.314.500

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuência_Institucional_Mestrado.pdf	11/10/2015 21:41:16	ELIANE ROIO FERREIRA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Mestrado Eliane.doc	11/10/2015 21:35:59	ELIANE ROIO FERREIRA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Mestrado_Eliane.doc	11/10/2015 21:34:41	ELIANE ROIO FERREIRA	Acelto
Folha de Rosto	Folha de Rosto Plataforma Brasil.pdf	24/09/2015 16:03:58	ELIANE ROIO FERREIRA	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

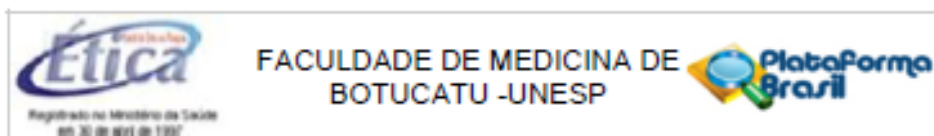
BOTUCATU, 09 de Novembro de 2015

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1808 E-mail: cipefup@fmb.unesp.br

Página 05 de 05



Continuação do Parecer: 1.314.580

cumprimento dos responsáveis pelo local em que o estudo será desenvolvido compreendido na autorização do Escritório de Apoio à Pesquisa, conforme orientação interna da FMB/UNESP de Botucatu.

Já em relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, apesar de constar termos técnicos, tem-se que estes restaram devidamente explicados em linguagem acessível e clara, configurando-se a proteção necessária ao participante da pesquisa, bem como maior informação a este.

Trata-se de projeto de grande importância que poderá contribuir diretamente na melhoria da saúde dos participantes da pesquisa.

Ressalta-se ainda o zelo da pesquisadora quanto ao detalhamento da pesquisa, bem como linguagem utilizada no projeto e nos demais documentos, o que evidencia a responsabilidade ética para com este Comitê e em relação aos participantes da pesquisa.

Recomendações:

Recomenda-se a divulgação dos resultados para os participantes da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante dos termos supra relatados, bem como em relação a documentação apresentada opinio pela aprovação, sem necessidade de envio do projeto à CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 09/11/2015, sem necessidade de envio a CONEP.

RECOMENDAÇÃO: Divulgação dos resultados para os participantes da pesquisa.

Alertamos aos pesquisadores sobre a necessidade de enviar o respectivo "Relatório Final de Atividades" tão logo o presente estudo seja concluído. Essa documentação deve ser enviada via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO"

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_576725.pdf	11/10/2015 21:42:26		Aceito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 13.618-070
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1606 E-mail: cipefup@fmb.unesp.br