



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

Daniel Eugênio Espíndola de Amurim

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO *PEELING* COM SOLUÇÃO DE
JESSNER SEGUIDO POR CREME DE COLCHICINA 0,5%
VERSUS PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER SEGUIDO POR
PLACEBO NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO
CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO
E CONTROLADO**

Botucatu - SP

2025

Daniel Eugênio Espíndola de Amurim

EFICÁCIA E SEGURANÇA DO *PEELING* COM SOLUÇÃO DE JESSNER SEGUIDO POR CREME DE COLCHICINA 0,5% NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO

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

Prof^a. Dr^a. Anna Carolina Miola
Orientadora

Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientador

Botucatu – SP

2025

A529e

Amurim, Daniel Eugênio Espíndola de

Eficácia e segurança do peeling com Solução de Jessner seguido por creme de Colchicina 0,5% versus peeling com Solução de Jessner seguido por placebo no tratamento do campo de cancerização cutâneo : Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado / Daniel Eugênio Espíndola de Amurim. -- Botucatu, 2025
75 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Anna Carolina Miola

Coorientador: Hélio Amante Miot

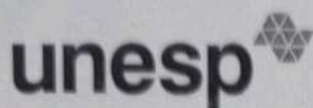
1. Oncologia. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Pele Envelhecimento. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Espera-se uma nova proposta terapêutica para o tratamento de lesões cutâneas pré-malignas, impactando na qualidade de vida e prognóstico de pacientes e ampliando os horizontes dos médicos no momento da prescrição, o que potencializa os resultados positivos. Por ser menos dispendiosa, a colchicina tópica apresenta potencial de disseminação.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

A new therapeutic proposal is expected for the treatment of premalignant skin lesions, impacting on the quality of life and prognosis of patients and expanding the horizons of physicians at the time of prescribing, which enhances positive results. Because it is less expensive, topical colchicine has the potential for dissemination.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE DANIEL EUGÊNIO ESPINDOLA DE AMURIM, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 19 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de DANIEL EUGÊNIO ESPINDOLA DE AMURIM, intitulada **EFICÁCIA E SEGURANÇA DO PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER SEGUIDO POR CREME DE COLCHICINA 0,5% NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. ANNA CAROLINA MIOLA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JULIANO VILAVERDE SCHMITT (Participação Presencial) do(a) Depto. de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ROBERTO BUENO FILHO (Participação Virtual) do(a) Divisão de Dermatologia - Depto. de Clínica Médica / FM/Ribeirão Preto - USP. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.


Profa. Dra. ANNA CAROLINA MIOLA

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Hélia e Vicente,

Por todo o carinho, esforço e amor dedicados a mim durante a minha formação.
Vocês são meus maiores exemplos.

Ao meu parceiro, Pedro,

Por me apoiar e incentivar todos os dias de nossas vidas. Meu melhor amigo. Meu
confidente, meu grande amor.

Às minhas irmãs, Lara e Luana,

Por se fazerem presentes mesmo de longe. Vocês são muito especiais para mim.
Obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Prof^ª Dr^ª Anna Carolina Miola,

Pelo cuidado nos detalhes, pelo companheirismo, pela eterna e inesgotável paciência, que compartilhou grandes ensinamentos pessoais e profissionais. Uma joia rara.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Hélio Amante Miot,

Pela gentileza, pelos ensinamentos, ideias mirabolantes. Por fazer parecer possível o impossível. É uma das minhas grandes inspirações profissionais. Foi um grande privilégio poder aprender um pouco do seu vasto conhecimento.

A minha mentora, M^a Paula Tavares Colpas,

Pelo incentivo, companheirismo e por todos os ensinamentos. A pessoa que tornou grande parte do estudo possível.

Aos meus queridos parceiros de jornada Paolla e Matheus, que dividiram grandes desafios comigo e me apoiaram durante várias turbulências.

Aos residentes e professores dos ambulatórios de dermatologia de PUC Campinas e da Unesp,

Pelo companheirismo e paciência durante o projeto. Pessoas incríveis que facilitaram minha jornada e deixaram tudo mais leve.

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários que participaram do estudo,
Por contribuírem com este trabalho e pela confiança que depositaram em mim.

Ao Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo (FUNADERSP),
Por acreditar neste projeto e permitir a chance de realizá-lo

RESUMO

Queratoses actínicas (QAs) são proliferações de queratinócitos com potencial para transformação maligna, especialmente em pacientes com campo de cancerização cutâneo (CCC) em atividade. Existem diversas opções de tratamento, como a colchicina e os *peelings* químicos. A colchicina vem sendo usada desde 1968 no tratamento de QAs, mostrando *clearance* completo entre 16 e 70% das lesões. Já os *peelings* químicos são utilizados devido à possibilidade de reepitelização após um dano cutâneo controlado. Até o momento, não há estudos utilizando os dois tratamentos associados. Portanto, este estudo, objetivou a avaliação da eficácia e segurança de *peeling* com solução de Jessner (SJ) seguido de colchicina creme 0,5% (COL) no tratamento do CCC. Foi realizado um ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego, autocontrolado, para avaliar a eficácia e segurança de quatro aplicações semanais de *peeling* de SJ seguido de creme de COL 0,5% no tratamento do CCC. Foram incluídos 20 pacientes com 3-10 QAs em cada antebraço. Após a inclusão, os participantes foram randomizados de forma que todos recebessem (SJ) seguida por creme de placebo (PLAC) em um antebraço e SJ seguida por COL em outro antebraço, em quatro sessões semanais consecutivas. As avaliações clínica e ultrassonográfica foram realizadas nos dias 0 e 90. O desfecho primário foi o *clearance* completo das QAs tratadas. Os desfechos secundários foram: *clearance* parcial (>50%) das QAs tratadas; redução percentual da contagem de QAs; redução percentual da Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA); melhora do Escore de gravidade de QAs (EGQA); efeitos adversos relacionados; melhora dos parâmetros ultrassonográficos das piores QAs e de um ponto central do antebraço. Todos os participantes fizeram parte da população *intention to treat*. Os dados foram comparados de acordo com o tempo e os grupos por modelo linear generalizado de efeitos mistos. Os dados foram tabulados e a análise estatística realizada através do IBM SPSS 29.0v, sendo a significância definida como valor $p < 0,05$. O *clearance* completo foi atingido em 5% do grupo COLC e 10% do grupo JESS. Já o *clearance* parcial foi atingido em 45% no grupo COLC 55% no grupo JESS. A contagem de QAs reduziu em 44% no grupo COLC e em 52% no grupo JESS. A somatória do EGQA dos antebraços também reduziu em ambos os grupos (55% no grupo COLC e 67% no grupo JESS). Todos esses desfechos não mostraram diferença estatística entre os grupos. Quanto aos eventos adversos, o eritema foi mais intenso no grupo COLC que no grupo JESS no D7 e no D14. Na análise ultrassonográfica houve redução do SLEB e aumento da densidade média de pixels da derme de forma significativa em ambos os grupos, sem diferença estatística. Na análise da pior QA o grupo COLC mostrou superioridade na redução do SLEB em relação ao grupo JESS. Portanto, a realização de *peelings* seriados de solução de Jessner seguida de colchicina não é diferente da realização de *peelings* seriados de Jessner com creme placebo para o tratamento de QAs, quanto à eficácia e o perfil de tolerabilidade.

Palavras-chave: Abrasão Química; Carcinoma de Células Escamosas; Ceratolíticos; Ceratose actínica; Colchicina; Dermatologia; Oncologia.

ABSTRACT

Actinic keratoses (AKs) are proliferations of keratinocytes with the potential for malignant transformation, especially in patients with active cutaneous cancerization (CCC). There are several treatment options, such as colchicine and chemical peels. Colchicine has been used since 1968 in the treatment of AKs, showing complete clearance in 16% to 70% of lesions. Chemical peels are used due to the possibility of re-epithelialization after controlled skin damage. To date, there are no studies using both treatments in combination. Therefore, this study aimed to evaluate the efficacy and safety of peeling with Jessner's solution (SJ) followed by colchicine cream 0.5% (COL) in the treatment of CCC. A randomized, parallel, double-blind, self-controlled clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of four weekly applications of SJ peeling followed by COL cream 0.5% in the treatment of CCC. Twenty patients with 3–10 AKs on each forearm were included. After inclusion, participants were randomized to receive (SJ) followed by placebo cream (PLAC) on one forearm and SJ followed by COL on the other forearm, in four consecutive weekly sessions. Clinical and ultrasound evaluations were performed on days 0 and 90. The primary outcome was complete clearance of treated AKs. Secondary outcomes were: partial clearance (>50%) of treated AKs; percentage reduction in AK count; percentage reduction in Forearm Photoaging Scale (FAS); improvement in AK Severity Score (ASS); related adverse events; improvement in ultrasound parameters of the worst AKs and of a central forearm point. All participants were part of the intention-to-treat population. Data were compared according to time and groups by generalized linear mixed-effects model. The data were tabulated and statistical analysis was performed using IBM SPSS 29.0v, with significance defined as $p < 0.05$. Complete clearance was achieved in 5% of the COLC group and 10% of the JESS group. Partial clearance was achieved in 45% of the COLC group and 55% of the JESS group. The AQ count was reduced by 44% in the COLC group and by 52% in the JESS group. The sum of the EGQA of the forearms also reduced in both groups (55% in the COLC group and 67% in the JESS group). None of these outcomes showed statistical differences between the groups. Regarding adverse events, erythema was more intense in the COLC group than in the JESS group on D7 and D14. In the ultrasound analysis, there was a significant reduction in SLEB and an increase in the mean pixel density of the dermis in both groups, with no statistical difference. In the analysis of the worst AK, the COLC group showed superiority in reducing SLEB compared to the JESS group. Therefore, performing serial peels with Jessner's solution followed by colchicine is no different from performing serial Jessner peels with placebo cream for the treatment of AKs, in terms of efficacy and tolerability.

Keywords: Chemical Abrasion; Squamous Cell Carcinoma; Keratolytics; Actinic Keratosis; Colchicine; Dermatology; Oncology.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracil
AG	Ácido glicólico
AHA	Alfa-hidroxiácido
AKASI	do inglês “ <i>Actinic Keratosis Area Severity Index</i> ”: índice de gravidade das queratoses actínicas
AK-FAS	do inglês “ <i>Actinic Keratosis Field Assessment Scale</i> ”: escala de avaliação de campo de queratoses actínicas.
ALA	Ácido aminolevulínico
ATA	Ácido tricloroacético
CCC	Campo de cancerização cutâneo
CEC	Carcinoma espinocelular
COLC	Grupo Colchicina
COX-2	Cicloxigenase-2
C-T	Citosina-timina
DI	Derme inferior
DS	Derme superior
DS/DI	Relação da derme superior com derme inferior
EFA	Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços
EGQA	Escala de gravidade de queratoses actínicas
JESS	Grupo Jessner
IMP	Intensidade média de pixels
LED	do inglês “ <i>Light Emitting Diode</i> ”: diodo emissor de luz
MAL	Metilaminolevulinato
MASCK	do inglês “ <i>Method of Assessing Skin Cancerization and Keratosis</i> ”: método de avaliação de cancerização cutânea e queratoses
MCR	Microscopia confocal de reflectância
QA	Queratose actínica
RUV	Radiação ultravioleta
SJ	Solução de Jessner
SLEB	do inglês “ <i>Subepidermal Low-Echogenicity Band</i> ”: Banda Subepidérmica de Baixa Ecogenicidade
TCO	Tomografia de coerência óptica
TFD	Terapia fotodinâmica
UAF	Ultrassom de alta frequência
UVB	Radiação ultravioleta do tipo B

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca registrada

SUMÁRIO

Revisão de Literatura.....	12
Campo de cancerização: conceitos e métodos de avaliação	12
Tratamento do campo de cancerização	21
Colchicina	26
<i>Peelings</i> químicos	27
Referências bibliográficas	29
Objetivos.....	38
Objetivos gerais	38
Objetivos específicos	38
Manuscrito	39
Resumo	41
Conclusão	60

REVISÃO DE LITERATURA

Campo de cancerização: conceitos e métodos de avaliação

Queratoses actínicas (QAs) são proliferações atípicas de queratinócitos com potencial para transformação em neoplasias malignas cutâneas, principalmente carcinomas espinocelulares (CECs) (1), representando o 4º diagnóstico mais frequente em consultas dermatológicas no Brasil (2), com uma prevalência de até 80% em indivíduos de fototipo I a III com mais de 60 anos (3).

Apesar de serem consideradas pré-malignas, alguns autores sugerem termos como neoplasia intraepidérmica queratinocítica ou CEC intraepidérmico queratótico solar, por apresentarem alterações citológicas semelhantes às do CEC desde a sua origem (1,4,5). A taxa de transformação maligna de QAs em CECs varia de 0,025 a 20% em lesões individuais, mas até 60 a 65% dos CECs surgem de QAs previamente diagnosticadas (6).

Além do maior risco de desenvolvimento de neoplasias, múltiplas QAs incidentes em uma mesma região caracterizam clinicamente um CCC em atividade. (7)

O conceito de “campo de cancerização” representa um conjunto de alterações pré-malignas e malignas em um determinado tecido, podendo ser apresentado clinicamente por lesões em diferentes estágios de evolução em um tecido aparentemente sadio. O termo foi descrito inicialmente em 1953 por Slaughter, que identificou alterações estruturais em tecidos epiteliais aparentemente normais que circundavam carcinomas orofaríngeos. (8,9).

O processo de formação do CCC pode ser explicado por um modelo biológico de carcinogênese em várias etapas, que se inicia com a mutação de uma célula tronco e, através da proliferação de células clonais, pode formar um campo suscetível à transformação maligna (figura 1), o que justifica a formação de vários tumores em uma mesma área, mesmo após a retirada de lesões clinicamente visíveis (10). Este processo pode ser deflagrado por fatores carcinogênicos que induzem mutações de células-tronco ou pelo processo de senescência celular (11).

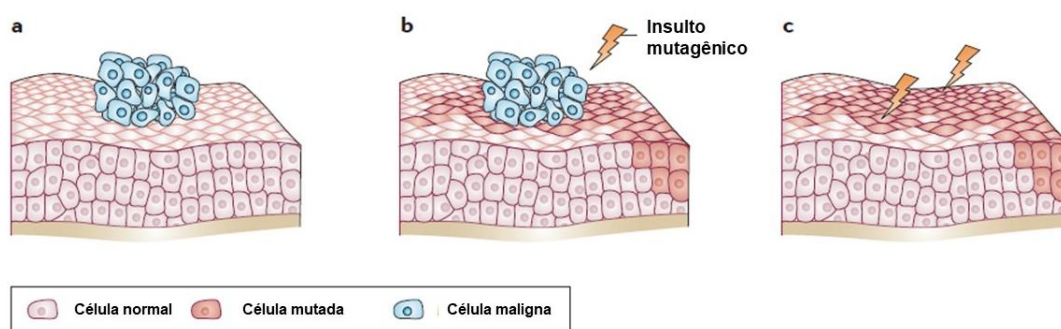


Figura 1. Campo de cancerização: a) Formação de um tumor esporádico em que as células adjacentes ao tumor não apresentam mutações tumorígenicas; b) Desenvolvimento de um tumor em um campo de cancerização a partir de uma célula maligna com mutações compartilhadas e fenótipo alterado concomitante com o tecido circundante, que levam à expansão de sua linhagem ancestral para formar um campo de cancerização; c) Um campo de cancerização pode ser iniciado independentemente por muitas células após um insulto mutagênico. Tal insulto pode fornecer às células um fenótipo facilitador como consequência do dano ao DNA dentro de um gene-chave e fornecer um microambiente propício para a formação de lesões neoplásicas e pré-malignas (Adaptado de: 10. Curtius K, Wright NA, Graham TA. 2017).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de QAs e do CC cutâneo (CCC) são similares, sendo a exposição solar à radiação ultravioleta (RUV), pele clara, idade avançada, sexo masculino e imunossupressão os principais relatados na literatura (7). Dentre eles, a RUV é a protagonista, sendo considerada a causa primária destas condições, por alterar vias regulatórias complexas relacionadas ao crescimento e diferenciação celulares. A radiação ultravioleta do tipo B (UVB) é absorvida pelo DNA celular e promove erros no reparo de dímeros de ciclobutano pirimidina e substituições de DNA do tipo citosina-timina (C-T), com consequentes mutações na proteína p53 e no gene da telomerase. Inflamação, estresse oxidativo, imunossupressão e alterações na apoptose são outros fatores contribuintes para o desenvolvimento das QAs e, consequentemente, do CCC (figura 2). (12).

Outros fatores relacionados não somente à gênese de QAs e do CCC, mas também ao fotoenvelhecimento cutâneo, são: inflamação, imunossupressão, estresse oxidativo, alterações do processo de remodelação tecidual, além da mutagênese (Figura 2) (12-14).

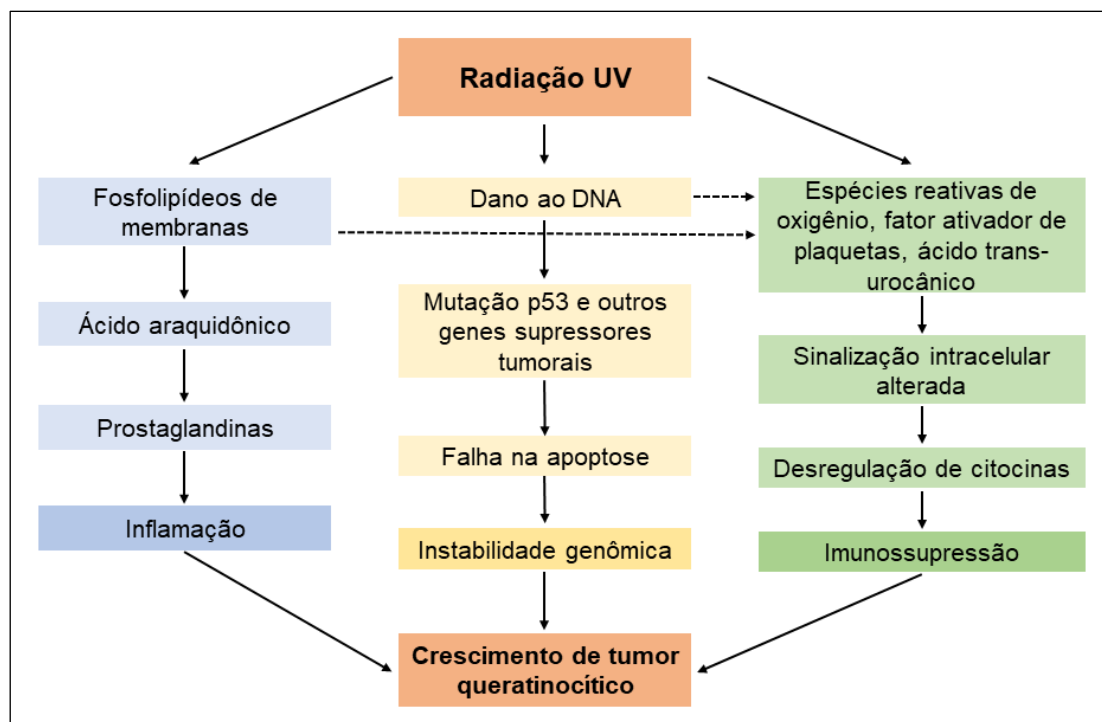


Figura 2. Mecanismos envolvidos da patogênese das QAs decorrentes da RUV (Adaptado de: 12. Berman B, Cockerell CJ. 2013).

Clinicamente, as QAs apresentam-se como máculas, pápulas ou placas eritematosas, que podem apresentar hiperqueratose, descamação ou ulceração de forma variável (figura 3) (3). Outras formas de apresentação específicas são o corno cutâneo, a queilite actínica e as formas pigmentada e liquenoide. Já o CCC pode se apresentar como um grupo de QAs múltiplas e mal delimitadas sobre uma área de pele com outros sinais de fotodano (figura 4), como melanoses solares, leucodermias gutatas, rírides e cicatrizes, não sendo possível a contagem exata das lesões (7,14,15).



Figura 3. Queratoses actínicas: lesões eritematosas, hiperqueratósicas no dorso da mão e uma lesão hiperkeratósica e infiltrada no punho. Tais áreas foram cronicamente danificadas pela exposição solar crônica (Fonte: Arquivo dos pesquisadores).



Figura 4. Campo de cancerização cutâneo: múltiplas queratoses actínicas nos antebraços de idoso exposto cronicamente ao sol. Em comparação, a pele do tórax, protegida pelo sol, não apresenta lesões evidentes (Fonte: Arquivo dos pesquisadores).

Na maioria dos casos, as QAs são diagnosticadas clinicamente, mas a contagem das lesões pode ser desafiadora e, como alguns estudos sugerem, imprecisas (7,14,16). Em casos de dúvida, algumas ferramentas podem ser utilizadas, principalmente com finalidade acadêmica, na tentativa de mensurar a atividade do CCC.

Para facilitar e tornar mais objetiva a avaliação clínica de gravidade de QAs e do CCC, duas ferramentas foram recentemente desenvolvidas. A primeira, denominada escala de gravidade de QAs (EGQA), avalia a gravidade individual de cada QA através da somatória dos valores dos parâmetros diâmetro, ulceração e eritema, sendo maior a gravidade o quão maior for o valor de EGQA. Após a análise de diversas variáveis clínicas associadas às QAs, a elaboração do EGQA incluiu os achados de hiperqueratose, diâmetro e presença de ulceração, devido à maior correlação entre a gravidade destes achados clínicos e o grau de atipia em estudos histopatológicos (17).

A segunda, denominada escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA), é um método de padronização de análise do fotoenvelhecimento cutâneo dos antebraços que possibilita comparações mais objetivas e apresenta boa reprodutibilidade. O método consiste na análise de vários aspectos da pele: presença de rugas, lentigo, QAs superficiais e hipertróficas, hipocromia, cicatrizes, veias aparentes, púrpuras, elastose e perda de elasticidade, numa escala que varia de 0 a 192, cujo valor aumenta de acordo com o aumento do grau de fotoenvelhecimento (15). Apesar de não avaliar o CCC especificamente, o fotoenvelhecimento ocorre de forma paralela à atividade do CCC, devido ao fato de ambos resultarem da exposição à RUV.

A variedade de métodos de análise reflete a dificuldade da análise objetiva e exata da gravidade dos CCC. Alguns grupos sugeriram novas ferramentas para avaliação mais objetiva de QAs e CCC, sendo as mais recentes o AKASI, o AK-FAS e o MASCK (16,18,19). As características avaliadas e os métodos utilizados por cada ferramenta estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Ferramentas de avaliação da atividade do campo de cancerização cutâneo e do fotoenvelhecimento

Nome da ferramenta	Itens avaliados	Vantagens	Desvantagens
AKASI (<i>Actinic Keratosis Area Severity Index</i>) ¹⁶	Eritema, hiperqueratose, distribuição e área afetada pelas QAs.	É um dos métodos mais objetivos, visto que adota valores de coeficientes de acordo com a área facial afetada.	Avalia apenas a face; considera apenas QAs; apresenta dificuldades na definição de impacto da área facial (ex. couro cabeludo).
AK-FAS (<i>Actinic Keratosis Field Assessment Scale</i>) ¹⁸	Porcentagem de área acometida por QAs, presença e intensidade de hiperqueratose, presença e intensidade de dano solar	Considera outros sinais além da presença de QAs na área afetada;	Não define de forma objetiva quais os critérios relacionados à presença e intensidade de dano solar na área afetada; avalia apenas face e couro cabeludo.
EFA (Escala de Fotoenvelhecimento antebraços) ¹⁵	Presença de QAs; presença de QAs hipertróficas; presença de rítmides fixas ou não, melanosos solares, cicatrizes atróficas estreladas e alterações na elasticidade	Por focar no fotoenvelhecimento, considera não apenas a presença de lesões pré-malignas como fator de impacto na área avaliada.	Avalia apenas os antebraços; alguns itens, como melanosos solares, podem apresentar alta variabilidade na contagem; baixo peso para o número de QAs no seu cálculo.
MASCK (<i>Method of Assessing Skin Cancerization and Keratoses</i>) ¹⁹	Número de QAs, intensidade da hiperqueratose e área acometida; presença de lesão suspeita de tumor cutâneo.	Considera a existência de lesões avançadas como fator de gravidade, bem como a formação de placas pela confluência de QAs.	Não avalia sinais de fotoenvelhecimento nas áreas afetadas.
EGQA (Escala de Gravidade de Queratoses Actínicas) ¹⁷	Diâmetro, Hiperqueratose, Ulceração.	Considera achados com correlação entre gravidade e alterações histológicas encontradas em QAs.	Não avalia sinais de fotoenvelhecimento nas áreas afetadas e foi estudado para classificação de QAs isoladas.

A dermatoscopia é um método não invasivo e de rápida execução que pode auxiliar no diagnóstico de QAs com alta sensibilidade e especificidade (98,7% e 95%, respectivamente). Os achados mais comuns incluem pseudorrede eritematosa ao redor de folículos, escamas, vasos ondulados e plugs queratóticos sobre aberturas foliculares, que em conjunto formam o chamado “padrão em morango” (Figura 5). (1) Por outro lado, o dermatoscópio não permite classificar a atividade de um CCC, visto que identifica sinais dermatoscópicos em lesões clinicamente visíveis.



Figura 5. Imagem dermatoscópica (FotoFinder®, x20) do padrão “em morango” observado em queratose actínica facial. (1. Reinehr, C. P. H., & Bakos, R. M. 2019).

Outros métodos não invasivos que podem ser utilizados são a microscopia confocal de reflectância (MCR) e a tomografia de coerência óptica (TCO). A MCR gera imagens em resolução semelhantes às imagens obtidas por exames histopatológicos através da reflectância de ondas infravermelhas de baixa potência, e permite avaliações horizontais ao nível da epiderme e derme superficial (20,21). Já a TCO utiliza a radiação infravermelha com uma técnica de interferometria, que possibilita a visualização de camadas da epiderme, estruturas anexiais e vasculares. (22) Porém, devido ao alto custo e limitação quanto à profundidade de penetração destas técnicas, o que teoricamente poderia levar a uma avaliação incompleta de certas lesões, há uma limitação no uso da MCR e da TCO na prática clínica (23).

Por outro lado, o ultrassom de alta frequência (UAF) tem mostrado grande relevância no estudo de QAs, CCC e fotoenvelhecimento (23-25) devido à capacidade de fornecer imagens de alta resolução de várias camadas da pele, facilidade, possibilidade de repetição do estudo e baixo custo em relação aos outros métodos de imagem descritos (Figura 6) (23).



Figura 6. Ultrassom de alta frequência LogicE GE® 22 MHz (GE Eletronics®, Boston, Massachusetts, Estados Unidos)

Os parâmetros mais utilizados para a avaliação de QAs são a espessura epidérmica (para frequências maiores, como 50MHz), espessura dérmica e espessura da banda hipoecogênica subepidérmica (*subepidermal low-echogenic band* ou SLEB) (26). O SLEB é um achado ecoestrutural consistentemente encontrado, mais comumente em peles envelhecidas ou fotoenvelhecidas, podendo também ser encontrado em outras dermatoses e, portanto, pode ser ferramenta de mensuração da eficácia do tratamento em diversas condições dermatológicas, como dermatite atópica, psoríase e micose fungoide, assim como queratoses actínicas, comumente encontradas na pele fotodanificada (26).

Em estudos com frequências de 20-22 MHz, a realização destas medidas pode ser desafiadora devido à menor definição gerada por essa faixa de frequência. Nestes casos, alguns estudos utilizam softwares de imagem para pixelização e avaliação por cores quanto à ecogenicidade de espessura das camadas (Figura 7) (26). Apesar de apresentar vários benefícios, o uso do US pode ser desafiador por depender da experiência do examinador, dependendo da subjetividade de técnicas utilizadas na obtenção de imagens.

Através do método de pixelização, diferentes análises podem ser realizadas e a medida das camadas torna-se mais assertiva. Com a coloração da imagem através de escalas com tons de cinza que variam de 0-255, consegue-se separar os pixels em Pixels de Baixa Ecogenicidade (PBE) (0-30), Pixels de Média Ecogenicidade (PME) (50-150) e Pixels de Alta Ecogenicidade (PAE) (200-255). Os PBE avaliam hidratação, elastose e

degeneração do colágeno, enquanto os PME e PAE avaliam colágeno, elastina e fibrilas de ancoragem (26).

Outros dados que podem ser encontrados são a Intensidade Média dos Pixels (IMP) por camada; a relação entre a densidade de pixels da derme superior e da derme inferior (DPDs/DPDi); e a Variabilidade da Intensidade dos Pixels (VIP) por camada (26).

A IMP representa a ecogenicidade do tecido sendo, teoricamente, diretamente proporcional à quantidade de fibras colágenas distribuídas paralelamente à pele, presentes na derme. Já a DPDs/DPDi representa a densidade e integridade da matriz extracelular. Por fim, a VIP identifica a homogeneidade do tecido. Quanto menor a VIP, mais homogêneo é o tecido e, conseqüentemente, mais homogênea a distribuição de fibras colágenas (26).

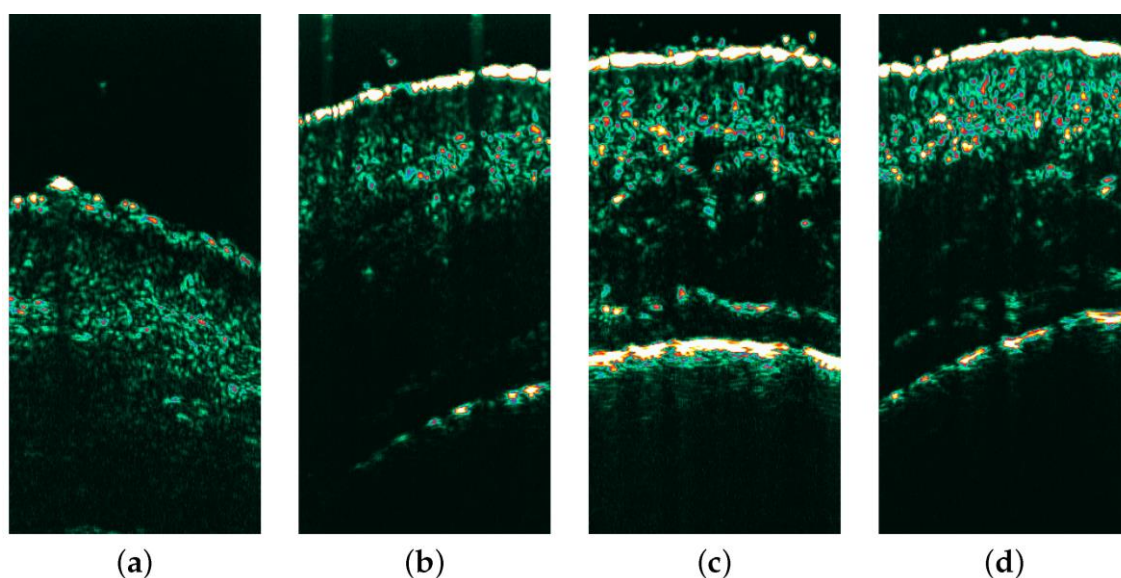


Figura 7. Análise de imagens ultrassonográficas através de software de imagem para avaliação de tratamento para queratoses actínicas. (a) antes do tratamento, (b) 4ª semana de seguimento, (c) 8ª semana de seguimento, (d) 12ª semana de seguimento. Nota-se uma redução no SLEB e aumento de pixels hiperecogênicos a cada visita. Fonte: 26. Korecka, K., Slian, A., Czajkowska, J., Dańczak-Pazdrowska, A., & Polańska, A. (2024).

Apesar da multiplicidade de métodos de avaliação de atividade do CCC, até o momento, não há ainda um método de alta precisão, objetivo e de fácil replicação, seja ele clínico, histopatológico ou por meio de exames de imagem.

Tratamento do campo de cancerização

O objetivo do tratamento das QAs e do CCC é diminuir o número de lesões pré-malignas na área afetada e, conseqüentemente, evitar o risco de progressão para lesões malignas. 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, tolerabilidade do tratamento e a posologia, que conseqüentemente influenciarão na aderência do paciente (27).

O tratamento das QAs pode ser direcionado a lesões únicas ou ao CCC. O tratamento de lesões únicas tem o objetivo de controlar lesões isoladas ou em pequena quantidade, sendo comumente empregadas as modalidades de terapia física, como criocirurgia com nitrogênio líquido, que pode tratar entre 39 e 83% de QAs dependendo do protocolo utilizado (28), mas há uma limitação destas terapias considerando campos de cancerização devido ao desconforto do paciente, tempo necessário para tratamento e potenciais eventos adversos. Nestes casos, o tratamento de campo pode ser uma melhor opção (29).

O tratamento do CCC com tópicos, *peelings* ou terapia fotodinâmica pode ser benéfico para extensas áreas, visto que facilita o tratamento de múltiplas QAs (29), e possivelmente beneficia os pacientes por reduzir o desenvolvimento de novas lesões, limitar a recorrência das QAs tratadas e agir sobre áreas do CCC com alterações estruturais subclínicas (29).

A fotoproteção é um dos pilares da terapia tópica para QAs e CCC, sendo fortemente recomendada para todos os pacientes, como adjuvante às outras estratégias de tratamento (27). Esta recomendação baseia-se principalmente em dois estudos que mostraram redução no número de QAs e no surgimento de novas lesões em pacientes que utilizaram fotoprotetor tópico (30,31). Um dos primeiros estudos com uso de fotoprotetor solar, realizado na Austrália, evidenciou um aumento médio de 1 QA por sujeito no grupo controle em um ano, enquanto houve diminuição média de 0,6 no grupo do protetor solar, com aparente relação com a quantidade de protetor solar aplicada (30).

A fotoliase é uma enzima que hipoteticamente age como reparadora do material genético e reduz a expressão de p53 e ki67 (32) e, apesar de ter reduzido o grau de alterações moleculares relacionadas à fotoexposição quando associada a fotoprotetor em estudo prévio (33), não apresentou diferença no tratamento de QAs e CCC comparando-se a mesma associação a um fotoprotetor sem a enzima (34).

As terapias com maior nível de evidência e forte recomendação para o controle de QAs e do CCC é o tratamento de campo com 5-fluorouracil (5-FU) ou imiquimode (27). O 5-FU, análogo de pirimidina (uracila), é uma droga antimetabólica com potencial de inibir a síntese de DNA por inativação irreversível da timidilato sintetase. Dessa forma, gera apoptose de células de alta proliferação, como os queratinócitos presentes nas QAs (35). Ademais, estudos *in vitro* sugerem que o 5-FU pode amplificar a expressão de p53, gene supressor de tumor (35-36). Quando utilizado duas vezes ao dia por quatro semanas pode levar a 38% de *clearance* total de QAs após seis meses do término do tratamento, mantendo uma resposta sustentada ao longo do tempo (37). Infelizmente, o produto saiu de comercialização no Brasil em 2024, tornando possível seu uso apenas na forma manipulada.

Há também a possibilidade de associação de outros tópicos ao 5-FU para o tratamento de lesões pré-malignas, com o intuito de reduzir efeitos colaterais e aumentar a eficácia, como o ácido salicílico a 10% (38) ou calcipotriol tópicos (39), com estudos mostrando boas respostas, mas com nível de evidência ainda baixo para fortes recomendações (27).

Já o imiquimode, um imunomodulador tópico agonista dos receptores *toll-like* tipo 7, age estimulando a imunidade celular local e leva à destruição da lesão por apoptose. (40) Apresenta taxa de *clearance* completo de QAs de 57,1% e parcial de 72,1%, *versus* placebo, com 2,2% e 4,3%, respectivamente. (41) É disponível na concentração de 5% no Brasil e pode causar eritema, edema e desconforto local variável, assim como o 5-FU. (42,43). Além disso, um ponto negativo é o alto custo para os pacientes, uma vez que a medicação não é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde. Há, também, limitações quanto à área máxima tratada devido possibilidade de absorção sistêmica da droga.

O diclofenaco é um anti-inflamatório inibidor da cicloxigenase-2 (COX-2), enzima com expressão aumentada nas QAs (44), responsável pela síntese de prostaglandinas induzida pela RUV (45). Na concentração de 3% em veículo de gel de ácido hialurônico, demonstrou, em ensaio clínico, redução de 47% na contagem de QAs, sendo superior ao placebo (46). Apesar de ter um baixo nível de evidência (27), pode ser uma alternativa para pacientes que não toleram outros tratamentos, devido ao seu perfil de efeitos colaterais mais leves (46).

A tretinoína, ou ácido retinoico, também pode ser utilizada na estabilização do CCC, pois promove a redução de atipias nos queratinócitos e aumenta o número de células de Langerhans na área de aplicação. Houve redução de 45% do número de QAs em estudo

feito com tretinoína 0,05%, *versus* redução de 23% no grupo placebo, com filtro solar (47,48).

Atualmente, a tirbanibulina tem sido estudada para o tratamento de CCC (27). Trata-se de um agente antiproliferativo em queratinócitos com ação nas vias de sinalização de proto-oncogene Src quinase e boa resposta para o tratamento de QAs em estudos de fase 3 (49,50).

Uma forma de tratamento que mescla terapia tópica com meios físicos é a terapia fotodinâmica (TFD), que envolve a administração de um agente fotossensibilizante, como o ácido aminolevulínico (ALA) ou o metilaminolevulinato (MAL), a presença de uma fonte luminosa e oxigênio. A reação química ativada pela luz é capaz de produzir espécies reativas de oxigênio, que irão destruir as lesões-alvo. (51,52).

A TFD com ALA ou com MAL é efetiva tanto se for usada luz de *light emitting diode* (LED) vermelha (625- 740nm) quanto com LED azul (440-485nm). Alguns ensaios clínicos observaram eliminação completa de lesões tratadas em 69%-91% dos pacientes três meses após o tratamento de TFD com ALA. (53). Quando comparada com o uso da colchicina 0,5% creme nos antebraços duas vezes por dia por 10 dias, uma sessão única de MAL-TFD promoveu diminuição da intensidade e da contagem de QAs, sem diferença entre os tratamentos. (54). As limitações desse procedimento são o alto custo e as reações locais. Atualmente, não é mais comercializado no Brasil.

Um sumário de estudos clínicos randomizados e controlados que empregaram diferentes estratégias tópicas no tratamento das QAs está disposto na tabela 2. Dentre os tratamentos tópicos, destacaremos a colchicina, elemento do nosso estudo, a seguir.

Tabela 2. Principais tratamentos tópicos disponíveis para queratoses actínicas e campo de cancerização cutâneo: ensaios clínicos randomizados.

Agente	Regime terapêutico (autor, ano)	Área de tratamento	Resultados
Fotoprotetor	Fotoprotetor FPS 17 diariamente por 6 meses <i>versus</i> placebo (Thompson, 1993)	Face, pescoço, antebraços e dorso das mãos	Redução de 25% na contagem de QAs Controle: redução de 18%
Fotoprotetor associado à fotoliase	Aplicação diária por 6 meses <i>versus</i> fotoprotetor comum (Carducci, 2015)	Face, couro cabeludo	Redução de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPD) de 61% <i>versus</i> 35% com fotoprotetor comum
5-fluorouracil	2x por dia por 3 semanas <i>versus</i> TFD 5-ALA única sessão (Kurwa, 1999)	Dorso das mãos (autocontrolado)	Redução da área lesionada de 70% <i>versus</i> 73% no grupo TFD*
	2x por dia, 2x na semana <i>versus</i> 2x por dia, 1x na semana	Face	90% de redução na contagem de QAs <i>versus</i> 88,6%*

(5FU)	(Labandeira, 2004)		
	2x por dia durante 4 semanas <i>versus</i> placebo (Pomerantz, 2015)	Face	<i>Clearance</i> completo de QAs de 38% <i>versus</i> 17% após seis meses
Imiquimod 5%	1x por dia, três vezes por semana por 16 semanas <i>versus</i> placebo (Szeimies, 2015)	Face	<i>Clearance</i> completo de QA: 57.1% <i>versus</i> 2.2% (placebo) <i>Clearance</i> parcial de QA: 72.1% <i>versus</i> 4.3% (placebo)
Terapia fotodinâmica (TFD)	TFD-MAL 2 sessões com intervalo de 1 semana <i>versus</i> TFD com placebo (Pariser, 2003)	Face e couro cabeludo	<i>Clearance</i> completo de 89% <i>versus</i> 38% com placebo*
Terapia fotodinâmica (TFD)	TFD-MAL 2 sessões com intervalo de 1 semana <i>versus</i> imiquimod 5% 3x por semana durante 4 semanas (Sotirou, 2015)	Face e couro cabeludo	Sem diferenças entre os grupos no surgimento de novas QAs nas áreas tratadas
Terapia fotodinâmica com a luz do dia (Daylight TFD)	TFD-MAL sessão única <i>versus</i> Daylight-TFD sessão única (Sotirou, 2018)	Face (autocontrolado)	<i>Clearance</i> total de 78% <i>versus</i> 81% com TFD-MAL em 3 meses e 71% <i>versus</i> 74% em 12 meses*
	TFD-MAL sessão única na luz azul <i>versus</i> Daylight-TFD sessão única (Assikar, 2020)	Face e couro cabeludo (autocontrolado)	Redução na contagem de QAs de 94% na TFD-MAL com luz azul <i>versus</i> 90% com Daylight-TFD*
Retinoides tópicos	Tretinoína 0,5% 1x ao dia durante 90 dias <i>versus</i> placebo (Euvrard, 1992)	Antebraços (autocontrolado)	Redução de 45% <i>versus</i> 23% no grupo placebo na contagem de QAs
Diclofenaco 3%	1x ao dia por 90 dias <i>versus</i> placebo (Wolf, 2001)	Fronte, face, couro cabeludo, antebraços e mãos	Redução de 47% na contagem de QAs <i>versus</i> 19% com placebo
Colchicina	Colchicina 1% <i>versus</i> 0,5% 2x por dia durante 10 dias ⁷¹ (Akar, 2001)	Face, couro cabeludo, antebraços e dorso das mãos	Redução de 74% na contagem de QAs com 1% <i>versus</i> 78% com 0,5%*
	Colchicina 1% 2x ao dia por 45 dias <i>versus</i> diclofenaco 3% ⁷² (Faghihi, 2016)	Face, couro cabeludo e dorso das mãos	50% de redução da média do tamanho das lesões em ambos os grupos*
	Colchicina 0,5% 2x ao dia por 10 dias <i>versus</i> MAL-TFD única sessão (Miola, 2018)	Antebraços (autocontrolado)	<i>Clearance</i> total de QAs 17% <i>versus</i> 19% com MAL-TFD e <i>clearance</i> parcial (>50%) de 44% <i>versus</i> 69%*
	Colchicina 0,5% 2x/dia por 7 dias <i>versus</i> 5-FU 5% 2x/dia 21 dias (Teixeira, 2024)	Antebraços (autocontrolado)	<i>Clearance</i> total de 17% <i>versus</i> 37% com 5-FU e <i>clearance</i> parcial de 78% <i>versus</i> 85% com 5-FU, sem diferença estatística
	ATA 35% <i>versus</i> ALA-TFD (Holzer, 2016)	Face e couro cabeludo	Redução na contagem de QAs de 32% <i>versus</i> 58% com ALA-TFD (p<0,05)
	ATA 70% + 5FU 5% quinzenais <i>versus</i> 5FU	Antebraços (autocontrolado)	Redução de 75% na contagem de QAs <i>versus</i> 85% com 5FU creme*

Peelings	creme 2x ao dia em ciclos quinzenais (Heuser, 2020)		
	Aplicação única de Solução de Jessner e ATA 35% x Aplicação de 5-Fluorouracil 5% em creme uma vez ao dia por 6 semanas (Alfaro Orozco 2012)	Face	<i>Clearance</i> completo de 18,8% do <i>Peeling</i> versus 43,8% do controle com 5-Fluorouracil
	Fenol puro 1 vez ao mês por até 8 meses, com aplicação até surgimento de <i>frosting</i> , sem controle (Kaminaka 2009)	Face, couro cabeludo extremidades e tronco	84.8% dos pacientes com resposta completa ao tratamento.
	Aplicação de Solução de Jessner seguida de ATA 35% x Aplicação de 5-fluorouracil 2x ao dia por 3 semanas 3 (Lawrence 1995)	Face	13% de <i>clearance</i> completo com Jessner e ATA versus 46% com 5-fluorouracil
	Quatro sessões de aplicação de Solução de Jessner seguida de 5-fluorouracil 5% em solução versus aplicação de 5-fluorouracil 5% em creme 2x ao dia por 4 semanas (Shwetz 2023)	Antebraços	13% de <i>clearance</i> completo após 4 sessões de <i>peeling</i> com Solução de Jessner e 5-fluorouracil 5% solução versus 26% no grupo com 5-fluorouracil 5% creme
	Aplicação de ácido glicólico 70% por 2 minutos, seguida de neutralização com água e aplicação de 5-fluorouracil 5% em solução x Aplicação de ácido glicólico 70% por 2 minutos, seguida de neutralização com água (Marrero 1998)	Face	<i>Clearance</i> de 91.94% das QAs com a associação versus 19,67% com ácido glicólico isolado
	5-Fluorouracil 5% aplicado 2x ao dia por 7 dias seguido por peeling com ácido glicólico a 70%, sem controle (Sandoval Osses 2009)	Cabeça e pescoço	<i>Clearance</i> de 93% das lesões em 6 semanas tratamento.
	Tretinoína 0,05% 3x por semana durante seis meses versus peelings de tretinoína 5% quinzenais (Sumita, 2018)	Antebraços (autocontrolado)	Redução de 60% na contagem de QAs em ambos os grupos*
Mebutato de ingenol (MI)	MI 1x/dia por três dias versus sessão única de MAL-TFD (Jansen, 2020)	Face e couro cabeludo	30% dos pacientes com <i>clearance</i> >75% sustentado versus 37% com MAL-TFD
Tirbanibulina	Tirbanibulina 1% 1x/dia por cinco dias versus placebo (Blauvelt, 2021)	Face e couro cabeludo	49% dos pacientes com <i>clearance</i> total (100%) e 72% com <i>clearance</i> parcial (>75%) versus 9 e 18% do placebo respectivamente

Colchicina

A colchicina é um alcaloide derivado da planta *Colchicum autumnale*, conhecida historicamente pelo seu uso no tratamento da gota e outras dores articulares (55). Ela se liga às proteínas microtubulares e interfere na formação dos fusos mitóticos, bloqueando a divisão em células com alta atividade mitótica e quimiotática, como macrófagos e células proliferativas (56). O uso para tratamento de QAs foi descrito em 1968 por Marshall e se fundamenta na ação antimitótica da droga (57).

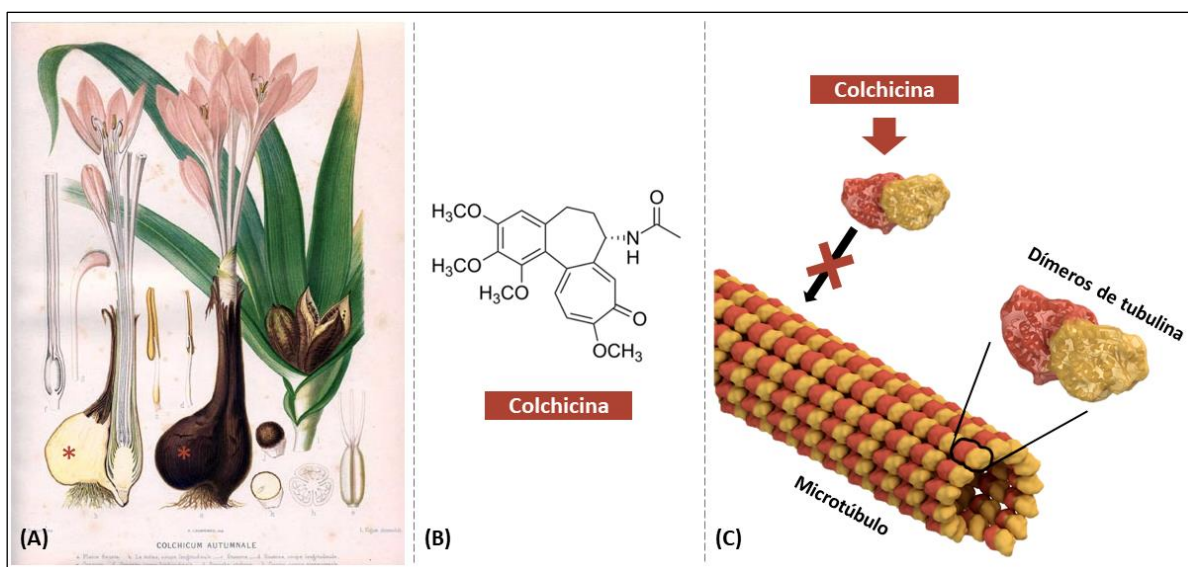


Figura 8. (A) *Colchicum autumnale*, (*) Corno da planta, de onde é extraída a colchicina (COL); (B) Estrutura química da COL; (C) A ligação da COL com dímeros de tubulina interfere na formação dos microtúbulos (Fontes: 57. Tsoucalas, 2017 | 58. Grimaître 2000).

O primeiro ensaio clínico utilizando colchicina tópica no tratamento das QAs foi realizado em 2000, com a aplicação de colchicina 1% creme, por até 10 dias, quando somente efeitos colaterais localizados, como eritema, crostas e erosões foram encontrados a partir do sétimo dia de uso, e com *clearance* completo das QAs do couro cabeludo de 70% dos pacientes após 60 dias (58).

Posteriormente, foi estudada nas concentrações de 0,5% e 1% em gel, sem diferenças estatísticas nos resultados e nos eventos adversos, além da boa tolerabilidade registrada (59).

O primeiro ensaio clínico comparativo autocontrolado da colchicina no tratamento das QAs e do CCC observou, com o uso de colchicina 0,5% creme duas vezes na semana por 10 dias, um *clearance* total de 17% com redução na contagem de QAs de 42%, sem diferença estatística em comparação a uma sessão única de terapia fotodinâmica com metilaminolevulinato (54). Outro ensaio clínico autocontrolado recente evidenciou *clearance* completo de 16% e redução na contagem de QAs de 43% nos antebraços tratados com colchicina em creme a 0,5%, sendo superior ao uso isolado de filtro solar FPS 30 e com eficácia semelhante ao uso de mebutato de ingenol 0,5%, mostrando consistência dos tratamentos tópicos com colchicina para CCC (60).

Um estudo recente comparou um ciclo de sete dias de colchicina 0,5% creme ao tratamento com 5-FU 0,5% tópico duas vezes ao dia por 21 dias, sem diferença entre os grupos quanto à eficácia do tratamento, reforçando o papel da colchicina no tratamento tópico destas lesões (61).

Outros estudos vêm sendo desenvolvidos com análogos de colchicina para o tratamento de tumores sólidos devido sua potente inibição de polimerização de tubulina e ação antiproliferativa, além de demonstrarem efeitos disruptivos sobre microvasos associados a tumores (62).

Uma dessas medicações estudadas é a tirbanibulina, um inibidor de microtúbulos e agente antiproliferativo em queratinócitos. Ela promove a parada do ciclo celular, regula positivamente a p53 e desencadeia a apoptose via estimulação da caspase-3 e clivagem da poli (ADP-ribose) polimerase. *In vitro*, a tirbanibulina suspende as vias de sinalização de proto-oncogene Src quinase, que estão suprarreguladas em QAs e CEC invasivo (49). A aplicação de pomada de tirbanibulina 1% uma vez ao dia por 5 dias levou ao *clearance* total de QAs em 44% dos pacientes tratados em dois ensaios clínicos fase 3, apresentando efeitos adversos locais discretos (50).

Peelings químicos

Além das terapias tópicas convencionais, os *peelings* químicos também são opções terapêuticas para o tratamento de QAs. Eles são procedimentos nos quais princípios ativos (mais comumente alfa-hidroxiácidos e beta-hidroxiácidos, entre outras

substâncias) são aplicados na área a ser tratada, com o objetivo de causar dano cutâneo controlado que estimule a reepitelização e, conseqüentemente, melhore a textura e a aparência da pele. Podem ser divididos pela profundidade da ação nas camadas cutâneas em: superficiais (destruição parcial ou completa da epiderme), médios (ação até a derme papilar) e profundos (lesão até a derme reticular média). (63,64)

Os *peelings* superficiais promovem queratocoagulação controlada epidérmica, podendo ser feitos com princípios ativos variados, como os alfa-hidroxiácidos (AHAs), beta-hidroxiácidos, ácido tricloroacético, resorcinol, tretinoína e a solução de Jessner, entre outros. (63,64)

A solução de Jessner é formulada por meio da combinação de resorcina 14%, ácido salicílico 14% e ácido láctico 14% em álcool 95°. Por agir apenas na epiderme, traz segurança para seu uso em praticamente todos os fototipos, com baixo risco de discromias locais, além de apresentar bom perfil de segurança, efeitos colaterais leves e de curta duração. Na dermatologia, pode ser utilizado para fins cosméticos, como adjuvante no tratamento para acne e no tratamento de fotoenvelhecimento leve. Ainda sobre seu efeito queratolítico potente, a solução de Jessner pode ser utilizada em associação com outros princípios ativos, como o ácido retinoico e o ácido tricloroacético, com o objetivo de facilitar a penetração e promover melhores resultados (63,64).

Devido ao seu efeito regenerativo na epiderme secundário ao efeito queratolítico, também é estratégia terapêutica no CCC, quando associado a outros princípios ativos. Recentemente, o *peeling* de ácido glicólico 70% associado com 5-FU 5% foi comparado com o uso isolado de 5-FU 5% creme no tratamento do CCC dos antebraços, apresentando uma redução na contagem de QAs de 75% com a associação e 85% com o tratamento isolado com 5-FU (65). Além disso, *peelings* semanais de Jessner com 5-FU 5% foram comparados ao uso isolado de 5-FU 5% creme no tratamento do CCC dos antebraços, com bons resultados e boa tolerabilidade, sem diferenças no *clearance* total entre si (13,3% e 26,7% respectivamente; $p=0,34$), fornecendo mais evidências quanto à possibilidade da realização desses procedimentos em pacientes com múltiplas QAs (66).

Além disso, o baixo custo do tratamento, a facilidade de aplicação e o maior controle do médico sobre o tratamento são atrativos para a sua realização no sistema público de saúde e maior aderência do paciente. Outro fator positivo em relação aos *peelings* é preferência dos pacientes pela melhor posologia e menores efeitos adversos (66).

Em 2020, uma revisão sistemática com metanálise sobre *peelings* como intervenção para QAs tentou identificar estudos robustos que justificassem a intervenção. Após análise de mais de 2700 artigos, apenas 8 foram elegíveis para análise quantitativa e, destes, metade foi incluída na metanálise (67).

Entre os estudos elegíveis, dois utilizaram solução de Jessner com ácido tricloroacético (ATA) a 35% (68,69); dois utilizaram ATA a 50% sem solução de Jessner (70,71); dois utilizaram ácido glicólico (AG) a 70% com 5-FU a 5% com posologias distintas (72,73); um utilizou fenol puro (100%) (74); e, por fim, o último realizou *peelings* com tretinoína a 5% (75).

Os estudos analisados eram metodologicamente distintos, com diferentes variáveis, protocolos e métodos de avaliações não padronizados, o que prejudicou a análise dos dados. Além disso, todos foram considerados como metodologicamente pobres (67).

Entre os pontos destacados, destaca-se que a análise dos estudos incluindo ATA mostrou resultados consistentemente inferiores em comparação aos outros métodos (PDT e 5-FU), com possibilidade de formação de cicatrizes, sugerindo que o risco-benefício do uso deste tipo de *peeling* pode ser desfavorável (67).

Já entre os estudos com *peelings* mais profundos, como com fenol puro e AG associado a 5-FU, observou-se maior taxa de *clearance* das lesões (90,6 e 92% respectivamente) (73,74).

Até o momento, não há estudos utilizando a colchicina como princípio ativo de *peeling* para o tratamento do CCC, apesar de haver ensaios clínicos com este tratamento na via tópica. Considerando-se o poder queratolítico da SJ e os resultados promissores prévios com a colchicina, espera-se uma resposta sinérgica utilizando-se as duas intervenções em um mesmo tratamento.

Referências bibliográficas

1. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. An. Bras. Dermatol. 2019;94(6): 637-57.

2. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, Luz FB et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An. Bras. Dermatol.* 2018;93(6):916–28.
3. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An. Bras. Dermatol.* 2012;87(3):425–34.
4. Heaphy MR, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: A critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1):138–50.
5. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1):S11–7.
6. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the veterans affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer.* 2009; 115(11):2523–30.
7. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):709–17.
8. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. “Field cancerization” in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963–8.
9. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 2003 Autumn;63(8):1727–30.
10. Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(1):19–32.
11. Wang Z, Wang X, Shi Y, Wu S, Ding Y, Yao G, et al. Advancements in elucidating the pathogenesis of actinic keratosis: present state and future prospects. *Front Med.* 2024 11:1330491.
12. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1):S10–9.
13. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Ver.* 2020;59:101036.
14. Whited JD, Horner RD, Hall RP, Simel DL. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):603–7.

15. Guimarães COZ, Bagatin E, Guadanhim LRS, Sternberg F, Picosse FR, Nunes G, et al. Development and Validation of a Clinical Scale for the Evaluation of Forearm Skin Photoaging. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(4):380–7.
16. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malveyh J, Stratigos AJ, Casari A, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1295–302.
17. Arruda GO, Miola AC, Miot HA, Schmitt JV. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surgic Cosmet Dermatol* 2022; 14: e20220083.
18. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, Nart I, Lear J, Peris K, et al. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(9):1108–13.
19. Baker C, James A, Supranowicz M, Spelman L, Shumack S, Cole J, et al. Method of Assessing Skin Cancerization and KeratosesTM (MASCKTM): development and photographic validation in multiple anatomical sites of a novel assessment tool intended for clinical evaluation of patients with extensive skin field cancerization. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(6):1144–53.
20. Nelson JS, Kelly KM, Zhao Y, Chen Z. Imaging Blood Flow in Human Port-wine Stain In Situ and in Real Time Using Optical Doppler Tomography. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):741–4.
21. Fraga-Braghiroli N, Sugerik S, Rodrigues A, Oliviero M, Rabinovitz HS. The skin through reflectance confocal microscopy — Historical background, technical principles, and its correlation with histopathology. *An Bras Dermatol* 2022;97(6):697–703.
22. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicines*. 2018;6(1):8.
23. Caetano L de VN, Soares JLM, Bagatin E, Miot HA. Reliable assessment of forearm photoageing by high-frequency ultrasound: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci*. 2015;38(2):170–7.
24. Zhu A, Wang L, Li X, Wang Q, Li M, Ma Y, et al. High-frequency ultrasound in the diagnosis of the spectrum of cutaneous squamous cell carcinoma: Noninvasively distinguishing actinic keratosis, Bowen's Disease, and invasive squamous cell carcinoma. *Skin Res Technol*. 2021;27(5):831–40.

25. Arisi M, Zane C, Polonioli M, Tomasi C, Moggio E, Cozzi C, et al. Effects of MAL-PDT, ingenol mebutate and diclofenac plus hyaluronate gel monitored by high-frequency ultrasound and digital dermoscopy in actinic keratosis – a randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1225–32.
26. Korecka K, Slian A, Czajkowska J, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Polańska A. The Application of High-Frequency Ultrasonography in Post-Therapeutic Assessment of Actinic Keratosis After Photodynamic Therapy. *Cancers*. 2024;16(22):3778–8.
27. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):209-33.
28. Arisi M, Guasco Pisani E, Calzavara-Pinton P, Zane C. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:357–65.
29. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:8–11.
30. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147–51.
31. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A Randomized Controlled Trial to Assess Sunscreen Application and Beta Carotene Supplementation in the Prevention of Solar Keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):451-5.
32. 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.
33. Carducci M, Pavone PS, De Marco G, Lovati S, Altabas V, Altabas K 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.
34. Alvares BA, Miola AC, Schimitt JV, Miot HA, Abbade LPF. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022;97(2):157-65.
35. Longley DB, Boyer J, Allen WL, Latif T, Ferguson PR, Maxwell PJ, et al. The role of thymidylate synthase induction in modulating p53-regulated gene

- expression in response to 5-fluorouracil and antifolates. *Cancer Res.* 2002;62(9):2644–9.
36. Ju J, Schmitz JC, Song B, Kudo K, Chu E. Regulation of p53 Expression in Response to 5-Fluorouracil in Human Cancer RKO Cells. *Clin Cancer Res.* 2007 Jul 15; 13(14):4245–51.
 37. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):952-60.
 38. Simon JC, R. Dominicus, Karl L, R. Rodríguez, Willers C, Dirschka T. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5- FU / SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. . *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;29(5):881–9.
 39. Mohny L, Singh R, Grada A, Feldman S. Use of Topical Calcipotriol Plus 5-Fluorouracil in the Treatment of Actinic Keratosis: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol.* 2021;21(1):60–5.
 40. Ulrich C. Topical treatment of field cancerization. *Cancer Treat Res.* 2009; 146: 439-46.
 41. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):547-55.
 42. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2069-79
 43. Dirschka T, Gupta G, Micali G, Stockfleth E, Basset-Séguin N, Del Marmol V et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(5):431- 42.
 44. Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol.* 2012;11(5):600-8.

45. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):94-100.
46. Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Internat J Dermatol*. 2001; 40 (11); 709-13.
47. Ianhez M, Fleury Jr LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 585-93.
48. Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, Dureau G, Cochat P, Czernielewski J. Topical retinoids for warts and keratosis in transplant recipients. *Lancet* 1992;340:48-9.
49. Dlott AH, Di Pasqua AJ, Spencer SA. Tirbanibulin: topical treatment for actinic keratosis. *Clin Drug Investig*. 2021;41(9):751-55.
50. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tying S, Forman S et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2021 11;384(6):512-20.
51. Vignion-Dewalle AS, Baert G, Thecua E, Lecomte F, Vicentini C, Abi-Rached H et al. Comparison of 10 efficient protocols for photodynamic therapy of actinic keratosis: How relevant are effective light dose and local damage in predicting the complete response rate at 3 months? *Lasers Surg Med*. 2018;50(5):576-89.
52. Torezan L, Niwa AB, Neto CF. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-59.
53. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol*. 1994;130(6):743-51.
54. Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, Schmitt JV, Abbade LPF, Miot HA. Effectiveness and safety of 0.5% colchicine cream vs. photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratosis and skin field cancerization of the forearms: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1081–7.
55. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-6.

56. Marshall J. Treatment of solar keratoses with topically-applied cytostatic agents. *Br J Dermatol.* 1968;80(8):540-2.
57. Tsoucalas G, Sgantzios M. Severus Iatrosophista, Theodosius the Philosopher and Jacobus Psychrestos, introducing Colchicum as an innovative treatment for podagra in the early Byzantine period. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(2):106-109
58. Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology.* 2000;200(4):346-8.
59. Akar A, Bülent Taştan H, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. 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.
60. Miola AC, Miot HA. Efficacy of oral Polypodium leucotomos, colchicine cream and ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An. Bras. Dermatol.* 2023; 98(2):232–6.
61. Teixeira AS, Martins IMC, Miola AC, Miot, HA. Efficacy and safety of 0.5% colchicine cream versus 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial.. *An. Bras. Dermatol.* 2024; 99(4):527–34.
62. Vairin R, Tamminga C, Shi Z, Borchardt C, Jambulapati J, Bai R, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-phenyl indole analogues of OXi8006 as colchicine site inhibitors of tubulin polymerization and vascular disrupting agents. *Bioorg Med Chem.* 2024;118:117981–1.
63. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):313–24.
64. Velasco MVR, Okubo FR, Ribeiro ME, Steiner D, Bedin V. Facial skin rejuvenation by chemical peeling: focus on phenol peeling. *An. Bras. Dermatol.* 2004;79(1):91–9.
65. Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, Zanella JFP, Winkelmann ER. Peeling with 70% glycolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the treatment of actinic keratoses on upper limbs: a randomized clinical trial. *Dermatol Ther* 2020;33(3):1-5. 41.
66. Shwetz ACA, Miola AC, Schmitt JV. Effectiveness and safety of 5-fluorouracil cream versus peeling with Jessner solution and 5-fluorouracil lotion in the

- treatment of skin cancerization field: a randomized clinical trial *Int J Dermatol*. 2023;62(11):604-6.
67. Steeb T, Koch EAT, Wessely A, Wiest L, Schmitz L, Berking C, et al. Chemical peelings for the treatment of actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):641–9.
 68. Alfaro OL, Alcala PD, Navarrete FG, Wiest LG, Schmitz L, Berking C et al. Effectiveness of Jessner's solution plus 35% trichloroacetic acid versus 5% 5-fluorouracil on multiple facial actinic keratosis. *Dermatol Rev Mex* 2012; 56: 38–46.
 69. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman R, Cruz P. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1995; 131: 176–81.
 70. Di Nuzzo S, Cortelazzi C, Boccaletti V, Zucchi A, Conti ML, Montanari P et al. Comparative study of trichloroacetic acid vs. photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for actinic keratosis of the scalp. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 233–8.
 71. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1155–61.
 72. Sandoval Osses M, Garcia-Huidobro Ramirez I, Molgo Novell M. Safety and effectiveness of the association of 5-fluorouracil and glycolic acid peeling for the treatment of multiple actinic keratoses. *Piel* 2010; 25: 4–8
 73. Marrero GM, Katz BE. The new fluor-hydroxy pulse peel: a combination of 5-fluorouracil and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1998; 24: 973–8.
 74. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Kishioka A, Kondo T, Furukawa F. Phenol peels as a novel therapeutic approach for actinic keratosis and Bowen disease: prospective pilot trial with assessment of clinical, histologic, and immunohistochemical correlations. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 615–25.
 75. Sumita JM, Miot HA, Soares JLM, Raminelli ACP, Pereira SM, Ogawa MM et al. Tretinoin (0.05% cream vs. 5% peel) for photoaging and field cancerization of the

forearms: randomized, evaluator-blinded, clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1819–26.

OBJETIVOS

Objetivos gerais

Avaliar a eficácia e segurança de quatro sessões semanais do *peeling* de solução de Jessner seguido pela aplicação de creme de colchicina 0,5% comparado ao *peeling* de solução de Jessner seguido pela aplicação de creme placebo no tratamento do CCC, após 90 dias das intervenções.

Objetivos específicos

1. Avaliar a melhora clínica das QAs a partir de sua quantificação e de seu escore de gravidade;
2. Avaliar e comparar o aspecto do CCC a partir de da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços, entre as intervenções realizadas;
3. Avaliar a ocorrência de efeitos adversos;
4. Avaliar e comparar a melhora dos padrões de envelhecimento ultrassonográficos do CCC, entre as intervenções realizadas.
5. Avaliar e comprar a melhora dos padrões ultrassonográficos da análise das piores queratoses actínicas de cada antebraço.

MANUSCRITO

Revista: Anais Brasileiros de Dermatologia

Seção: Artigo Original

Título: Eficácia e segurança do *peeling* com solução de Jessner seguido por creme de colchicina 0,5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado

Autores:

Daniel Eugênio Espíndola de Amurim - ORCID ID 0000-0002-7412-1943

Hélio Amante Miot- ORCID ID 0000-0002-2596-9294

Paula Tavares Colpas- ORCID ID 0000-0002-1389-0749

Marília Fomentini Scotton Jorge- ORCID ID 0000-0003-1667-5160

Anna Carolina Miola - ORCID ID 0000-0001-8926-734X

Locais de desenvolvimento do trabalho:

Ambulatório de Dermatologia - Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Ambulatório de Dermatologia – Pontifícia Universidade Católica de Campinas – PUCCAMP

Autor correspondente:

Anna Carolina Miola

Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por imagem e

Radioterapia Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n

Rubião Júnior, Botucatu/SP, Brasil, 18618-970

Email: daniel_amurim@outlook.com

Conflitos de interesse: Nenhum

Suporte Financeiro: FUNADERSP

Aprovação ética: Este protocolo de estudo foi aprovado pelos comitês de ética institucionais (# 6.837.886 e 5.862.009 - Anexos 1 e 2).

Agradecimentos: Pacientes que forneceram consentimento por escrito para a publicação de seus dados.

Disponibilidade de dados: Os dados estão disponíveis mediante solicitação ao autor correspondente.

Registro: O estudo foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) com o número RBR-6bn7y6z.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas; Ceratose actínica; Colchicina; Abrasão Química; Ceratolíticos; Dermatologia; Oncologia;

RESUMO

Fundamentos: Queratoses actínicas são proliferações atípicas de queratinócitos com potencial para transformação maligna, especialmente em pacientes com um campo de cancerização cutâneo (CCC) em atividade. Existem várias opções de tratamento, mas não há estudos utilizando creme de colchicina após a aplicação de *peeling* para o tratamento do CCC.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, paralelo, duplo-cego, autocontrolado, para avaliar a eficácia e segurança do *peeling* de solução de Jessner (SJ) seguido de creme de colchicina 0,5% no tratamento do CCC. Foram incluídos e randomizados 20 pacientes imunocompetentes com 3 a 10 QAs em cada antebraço de forma que recebessem SJ com placebo (JESS) em um antebraço e SJ com colchicina (COLC) em outro, semanalmente, por quatro semanas. Para cada paciente, o estudo teve duração de 90 dias, com avaliação clínica e ultrassonográfica nos dias 0 e 90. O desfecho primário foi a redução total das QAs tratadas.

Resultados: O *clearance* completo foi atingido em 5% do grupo COLC e 10% do grupo JESS, enquanto o *clearance* parcial (>50%) foi atingido em 45% grupo COLC e em 55% grupo JESS ($p>0.2$). A contagem de QAs reduziu em ambos os grupos, porém, sem diferença entre eles. O eritema foi mais intenso no grupo COLC que no grupo JESS no D7 e no D14, sem diferenças quanto a outros efeitos adversos. Na análise ultrassonográfica, houve redução da banda hipoeecogênica subepidérmica (SLEB) e aumento da intensidade de pixels da derme em ambos os grupos, sem diferença entre si. Na análise da pior QA o grupo COLC mostrou superioridade na redução da SLEB em relação ao grupo JESS ($p=0.03$).

Limitações: Amostra modesta composta por usuários do sistema público de saúde.

Conclusão: *Peelings* seriados de SJ seguidos de colchicina creme não é diferente da realização de *peelings* SJ com creme placebo para o tratamento de QAs.

Palavras-chave: Carcinoma de Células Escamosas; Ceratose actínica; Colchicina; Abrasão Química; Ceratolíticos; Dermatologia; Oncologia;

INTRODUÇÃO

Queratoses actínicas (QAs) são proliferações atípicas de queratinócitos com potencial para transformação em neoplasias malignas cutâneas, principalmente carcinomas espinocelulares (CECs) (1), especialmente em pacientes com multiplicidade de lesões, o que ocorre em pacientes com um campo de cancerização cutâneo (CCC) em atividade (2).

Enquanto as QAs apresentam-se clinicamente como máculas, pápulas ou placas eritematosas com hiperqueratose, descamação ou ulceração de forma variável (3), o CCC pode ser representado por uma área de pele com sinais de fotodano, como melanoses solares, leucodermias gutatas, rítides e cicatrizes, além da presença de QAs ou mesmo de lesões com suspeita diagnóstica de CEC (1,4,5).

Na maioria dos casos, as QAs são diagnosticadas clinicamente, mas a contagem das lesões pode ser desafiadora, havendo imprecisão (6,7,8). Existem ferramentas utilizadas academicamente com o objetivo de mensurar a atividade do CCC. Entre elas, estão a escala de gravidade de QAs (EGQA), a escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA), o “*Actinic keratosis area and severity index*” (AKASI), o “*Actinic Keratosis Field Assessment Scale*” (AK-FAS) e o “*Method of Assessing Skin Cancerization and Keratoses*” (MASCK) (8-12). A variedade de métodos de análise reflete a dificuldade da análise objetiva e exata da gravidade dos CCC.

Além das escalas, outros exames podem auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de QAs e CCCs, como a dermatoscopia (1), a microscopia confocal de reflectância (MCR) e a tomografia de coerência óptica (TCO) (13-15), e por, fim, o ultrassom de alta frequência (UAF), que tem mostrado grande relevância no estudo de QAs, CCC e fotoenvelhecimento (16-18), devido à capacidade de fornecer imagens de alta resolução de várias camadas da pele, possibilidade de repetição do estudo se necessário e baixo custo em relação aos outros métodos de imagem descritos (16).

Quanto ao tratamento do CCC, destacam-se a fotoproteção isolada, o uso de 5-fluorouracil (5FU), imiquimode, diclofenaco, tretinoína, tirbanibulina, colchicina, terapia fotodinâmica e o uso de *peelings* químicos (19).

A colchicina, derivada da planta *Colchicum autumnale* (20), tem capacidade de se ligar a proteínas microtubulares e interferir na formação dos fusos mitóticos e, consequentemente, da proliferação celular (21). Ela vem sendo usada desde 1968 no

tratamento de QAs (22), com estudos mostrando *clearance* completo entre 16 e 70% das QAs, além de redução de 43% nas contagens de QAs com uso de colchicina 0,5% a 1% em creme (23-25), sendo superior quando comparado ao uso isolado de FPS 30 e com eficácia semelhante ao mebutato de ingenol 0,5% (26) e ao 5-FU creme tópico 5% (27).

Já os *peelings* químicos vêm sendo utilizados para o tratamento de QAs e CCCs devido à possibilidade de reepitelização após um dano cutâneo controlado, podendo ser superficiais, médios ou profundos (28,29). Entre os estudos com metodologia mais robusta, encontram-se dois que utilizaram solução de Jessner (SJ) com ácido tricloroacético (ATA) a 35% (30,31); dois que utilizaram ATA a 50% sem SJ (32,33); dois que utilizaram ácido glicólico (AG) a 70% com 5-FU a 5% com posologias distintas (34,35); um que utilizou fenol puro (100%) (36); e, por fim, um que realizou *peelings* com tretinoína a 5% (37), com resultados mais favoráveis entre os *peelings* mais profundos, como o de fenol puro, ou com o uso de ácido glicólico seguido de 5-FU (taxa de *clearance* total das lesões de 90,6 e 93% respectivamente) (38).

Até o momento, não há estudos utilizando a colchicina tópica após *peeling* para o tratamento do CCC, justificando, portanto, este estudo, que teve como objetivo a avaliação da eficácia e segurança de quatro sessões de *peeling* semanal com SJ seguido pela aplicação de creme de colchicina 0,5% no tratamento do CCC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado nos ambulatórios de Dermatologia do Hospital PUC Campinas e da Faculdade de Medicina da UNESP entre julho de 2023 e outubro de 2024. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das duas instituições (n. 6.837.886 e 5.862.009 – Anexos 1 e 2) e todos os participantes assinaram os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexos 3 e 4).

Foram incluídos indivíduos imunocompetentes, maiores de 18 anos, com 3 a 10 lesões clinicamente compatíveis com QAs em ambos os antebraços. Não foram incluídos os pacientes: submetidos a algum tratamento para QAs e/ou CCC nos últimos seis meses; aparência atípica ou dermatoses inflamatórias ou neoplásicas nas áreas tratadas; com diagnóstico clínico atual ou prévio de comorbidades que expusessem o paciente a riscos aumentados ou interferissem na segurança e eficácia do tratamento proposto; com hipersensibilidade ou alergia a alguma das substâncias; em uso de retinoides orais;

imunossuprimidos; com distúrbios de coagulação; gestantes ou lactantes; portadores de doenças genéticas predisponentes a tumores cutâneos.

Após inclusão, os antebraços dos pacientes foram randomizados a partir de simulação computacional em bloco (Anexo 5), com alocação sequencial para receberem: *peeling* com SJ (combinação de resorcina 14%, ácido salicílico 14%, ácido láctico 14% em álcool 95°), associado a colchicina 0,5% creme ou *peeling* com SJ, associado a creme placebo.

Os cremes aplicados após a SJ foram identificados pela farmácia responsável como cremes 1 e 2 e embalados em tubos idênticos, manipulados no mesmo veículo, com a mesma consistência e cor, impossibilitando a identificação seja pelo aplicador, paciente ou avaliador.

Após assinatura do TCLE e avaliação clínica e ultrassonográfica, prosseguiu-se à realização sistemática do procedimento: limpeza da área com clorexidina alcoólica 0,5% e álcool 70°; aplicação de duas camadas da SJ, com intervalo de 2 minutos entre as aplicações, com *endpoint* de eritema brilhante; aplicação posterior de colchicina 0,5% creme em camada única (grupo COLC) ou placebo (grupo JESS) em cada antebraço, sem enfaixamento. O paciente foi orientado ficar ao menos seis horas sem lavar as áreas tratadas. O processo foi repetido por quatro semanas consecutivas. A aplicação sempre foi realizada pelo mesmo pesquisador. Todos os pacientes receberam filtro solar FPS 30 da mesma marca e linha (Nivea Protect & Hidrata®) e foram orientados a reaplicar a cada três horas em ambos os antebraços durante todo o período do estudo.

As áreas de contagem e avaliação foram padronizadas, tendo como limite distal uma linha que tange a articulação do punho, e como limite proximal uma linha que se estende da fossa antecubital ao epicôndilo lateral dos antebraços (Figura 1).



Figura 1. Área de avaliação, delimitada pelas linhas pontilhadas em amarelo.

Os pacientes foram avaliados, cegamente por dermatologista titulado, nos seguintes momentos: D0 – inclusão, randomização, avaliação clínica completa (contagem, EFA - Anexo 6 - EGQA – Anexo 7 – e UAF) e início dos tratamentos; D7, D14, D21 – continuação dos tratamentos e avaliação de efeitos adversos, através da presença de eritema, edema, dor, bolhas, crostas, descamação; D35 - avaliação de efeitos adversos; D90 - avaliação clínica completa (contagem, EFA, EGQA, UAF). Ao término do estudo, todas as QAs restantes foram tratadas com nitrogênio líquido.

A EFA considera em sua avaliação múltiplos parâmetros envolvidos no fotoenvelhecimento cutâneo, sendo eles: a presença e o grau de severidade de rugas, lentiginoses, QAs normo e hipertróficas, hipocromias, elastose e perda de elasticidade, além da presença ou ausência de púrpuras e pseudocicatrices estreladas; enquanto a EGQA foi um score proposto após avaliação de critérios clínicos mais relevantes para estimativa de gravidade histopatológica de QAs, sendo elencados o diâmetro, a presença de ulceração ou de hiperqueratose como os itens do score.

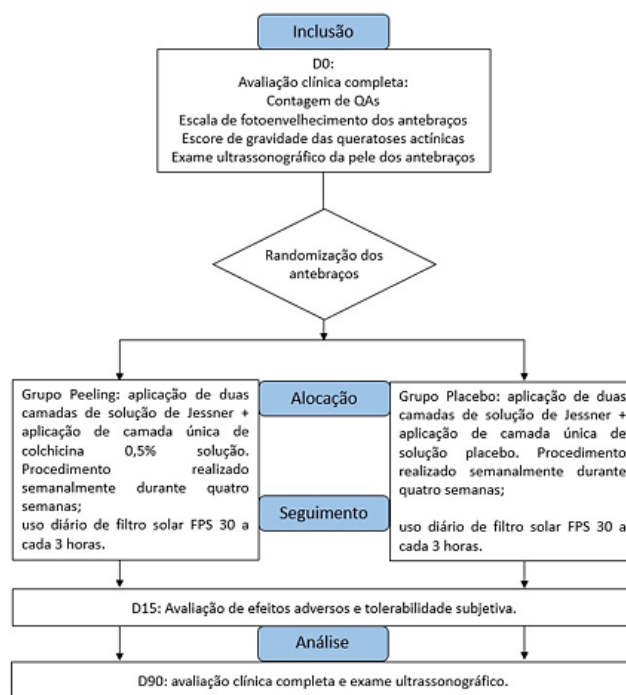


Figura 2. Fluxograma das atividades programadas

O estudo ultrassonográfico foi realizado no ponto central na área fotoexposta do antebraço, sem lesão clinicamente evidente de QA, a fim de identificar alterações em um ponto de pele íntegra relacionadas ao tratamento, e sobre a QA com pior pontuação no EGQA de cada antebraço, com intuito de avaliar o SLEB (*Subepidermal Low-Echogenic Band*) relacionado à QA e sua evolução com as intervenções.

Considerando-se a possibilidade de desaparecimento da pior QA identificada nos antebraços após as intervenções, fotografias foram realizadas com marcação da área a ser estudada com ultrassom. Desta forma, o mesmo ponto de pele foi analisado, mesmo com *clearance* da QA eleita para avaliação ultrassonográfica.

No ponto central do antebraço foram analisados a redução do SLEB, a variação da intensidade média dos pixels (IMP) da derme superior e da derme inferior, além da relação entre a espessura da derme superior (DS) e derme inferior (DI) e suas respectivas intensidades médias de pixels. Na pior QA de cada antebraço foi analisada a redução do SLEB.

O equipamento utilizado foi o Ultrassom de alta frequência LogicE (GE Eletronics®), com frequência padronizada de 22 MHz.

A análise ultrassonográfica do ponto médio dos antebraços teve como objetivo a avaliação de parâmetros associados ao fotoenvelhecimento antes e depois das

intervenções (Figura 3). Os resultados foram obtidos através da média simples da medida em três pontos distintos de cada camada avaliada.

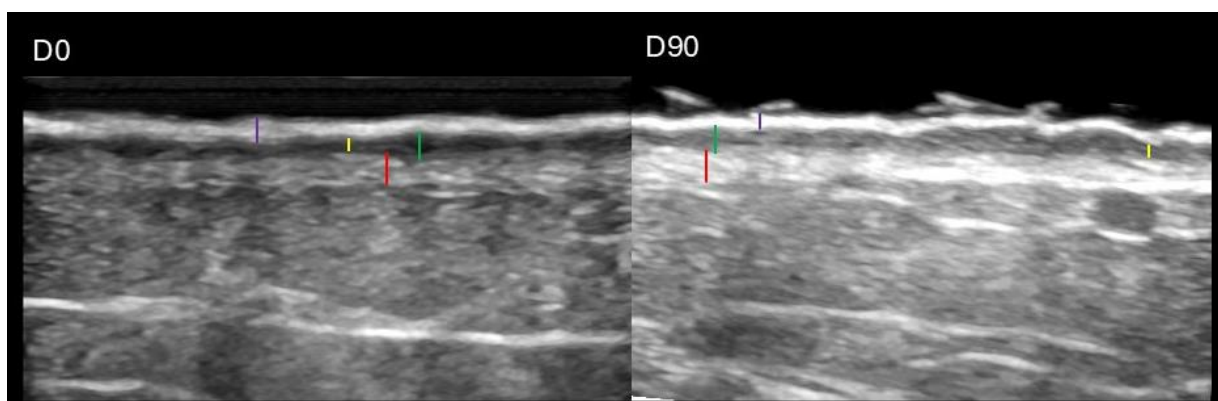


Figura 3. Avaliação do antebraço nos dias 0 e 90 com US de alta frequência (22MHz). Em roxo: Epiderme. Em amarelo: SLEB. Em verde: Derme superior. Em vermelho: Derme inferior.

O desfecho primário foi a redução total (*clearance* completo) das QAs tratadas com *peeling* de Jessner associado à colchicina 0,5% creme. Os desfechos secundários foram: *clearance* parcial (>50%) das QAs tratadas; redução percentual da contagem de QAs; redução percentual da EFA; melhora do EGQA; surgimento de tumores cutâneos; efeitos adversos relacionados; e melhora dos parâmetros ultrassonográficos das piores QAs identificadas no D0 e do fotoenvelhecimento em um ponto previamente marcado do antebraço, sempre comparando D0 com D90.

Os efeitos adversos avaliados foram dor, prurido, descamação, eritema e ulceração. Os sintomas subjetivos foram descritos pelos pacientes como ausentes, leves (+), moderados (++) ou intensos (+++); e os sinais objetivos foram identificados pelo examinador e classificados da mesma forma.

A amostra foi dimensionada a fim de detectar uma diferença de *clearance* completo maior que 30% entre os grupos. Adotou-se o poder de 0,8, alfa de 0,05, resultando 20 antebraços por grupo.

Todos os participantes incluídos fizeram parte da população *intention to treat* (ITT). A contagem de QA, ECQA e EFA foram compradas de acordo com o tempo e os grupos por modelo linear generalizado de efeitos mistos. Os dados foram tabulados em MSExcel 2013 e a análise estatística realizada através do IBM SPSS 29.0, sendo a significância definida como valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante o período entre julho de 2023 e outubro de 2024, 42 participantes foram considerados elegíveis, sendo incluídos 20 participantes (40 antebraços). Todos os pacientes tiveram ambos os antebraços randomizados e receberam a intervenção. O tempo de duração do estudo para cada paciente foi de 90 dias. Não houve *dropouts*, e apenas um apresentou desvio de protocolo, faltando a uma sessão de *peeling* por motivos pessoais, retornando normalmente para as outras sessões e reavaliações (figura 4).

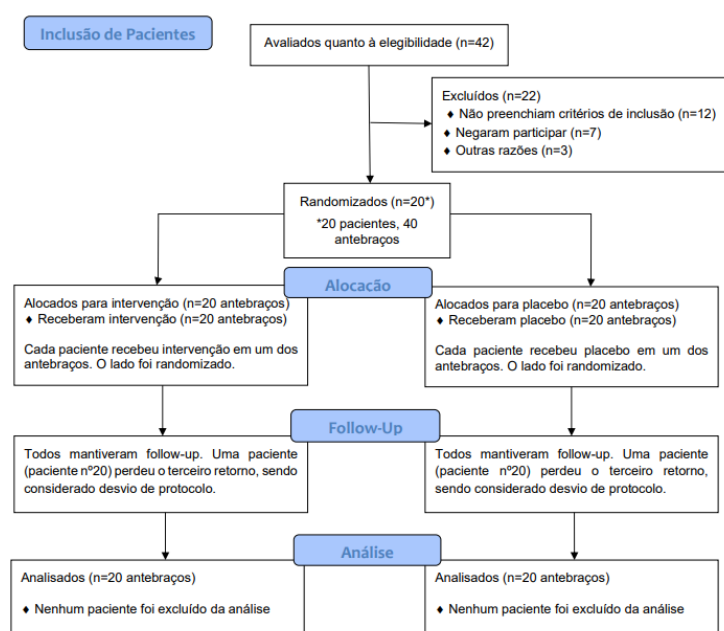


Figura 4. Fluxograma da inclusão de pacientes.

Os principais dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos no estudo estão na tabela 1. Não houve diferença entre os antebraços de cada intervenção previamente ao início do estudo, segundo cada desfecho ($p>0.40$).

Tabela 1: Principais características clínicas e demográficas dos participantes ($n = 20$).

Variáveis	Valores	
Sexo, n(%)	Feminino	14 (70)
	Masculino	6 (30)
Idade em anos, média (dp)		71(8,5)
Fototipo, n(%)	I	2 (10)
	II	15 (75)

	III	3 (15)
Tabagismo atual, n(%)		4 (20)
História de câncer de pele, n(%)		12 (60)
Antecedente de exposição solar intensa prévia		17 (85)

O *clearance* completo foi atingido em um antebraço do grupo COLC (5%) e dois antebraços do grupo JESS (10%), sem diferença entre si ($p>0,90$). Já o *clearance* parcial (50%) foi atingido em nove antebraços do grupo COLC (45%) e em 11 no grupo JESS (55%), também sem diferença ($p=0,75$).

Os principais desfechos clínicos da análise estão dispostos na tabela 2. Após 90 dias, ambos os grupos melhoraram todos os desfechos, mas sem diferença entre si.

Tabela 2: Principais desfechos clínicos no D0 e D90 dos grupos COLC e JESS.

Variáveis	COLC	JESS	p-valor (COLC vs. JESS)
Contagem QA (média,dp)			0,31
D0	7,7 (2,27)	8,25 (2,22)	
D90	4,3 (2,25)	4,25 (3,08)	
EGQA (média,dp)			0,25
D0	10 (4,79)	11,45 (5,41)	
D90	4,45 (4,42)	4,2 (4,31)	
EFA (média,dp)			0,46
D0	93,8 (21,33)	93,5 (21,57)	
D90	64,5 (20,83)	75,65 (22,07)	

QA: queratose actínica; EFA: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços; EGQA: Escore de gravidade das Queratoses Actínicas, FPS: fator de proteção solar;

A contagem de QAs (Figura 5) reduziu em 44% ($p<0,01$) no grupo COLC e em 52% no grupo JESS ($p<0,01$) após 90 dias do início dos tratamentos, porém, sem diferença entre os grupos ($p=0,31$). A somatória do EGQA dos antebraços também reduziu em ambos os grupos (55% no grupo COLC e 67% no grupo JESS, $p<0,01$), com diferença de 12% entre os grupos, porém sem diferença estatística ($p=0,25$).

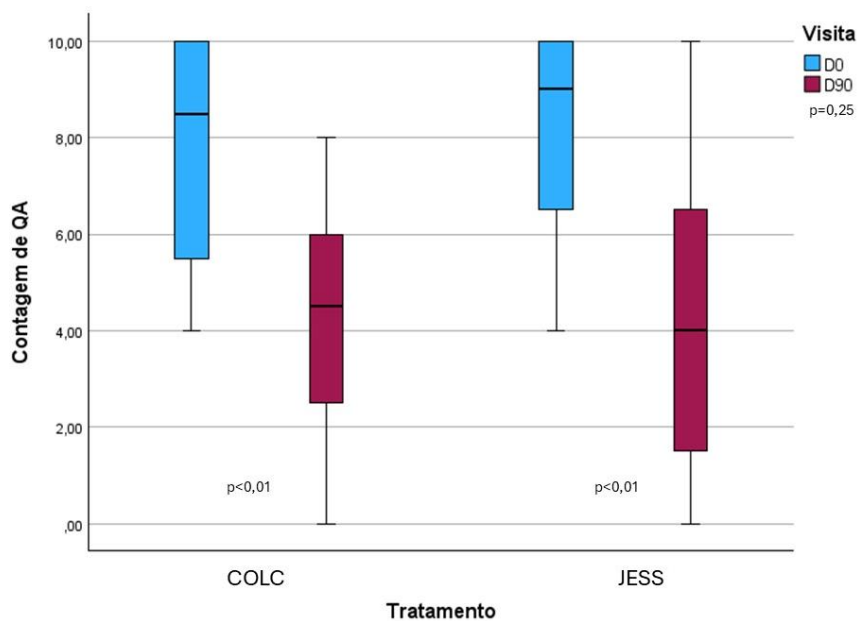


Figura 5. Contagem de QAs antes (D0) e após (D90) as intervenções em cada grupo. G1: COLC; G2: JESS

A espessura do SLEB reduziu em ambos os grupos após 90 dias do início das intervenções, sendo 10,8% no grupo COLC e 16,2% no grupo JESS ($p < 0,01$), sem diferença estatística entre os grupos ($p = 0,56$) (Figura 6).

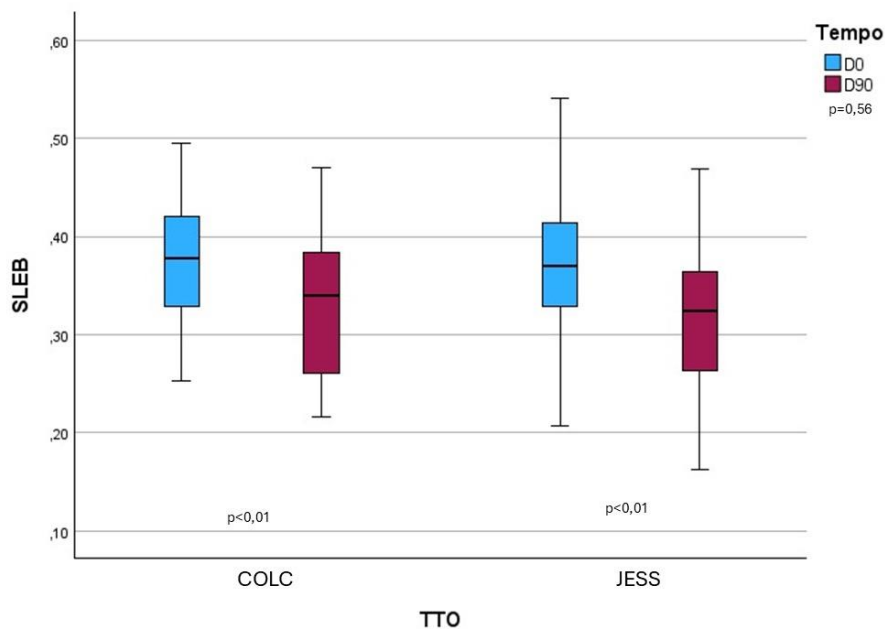


Figura 6. Espessura do SLEB do ponto central do antebraço, em milímetros, antes (D0) e após (D90) as intervenções em cada grupo. G1: COLC; G2: JESS

A intensidade média de pixels (IMP) da derme superior (DS) teve aumento significativo (Figura 7), sendo de 30,18% para o grupo COLC e 30,77% no grupo JESS ($p<0,001$), sem diferença entre os grupos ($p=0,925$).

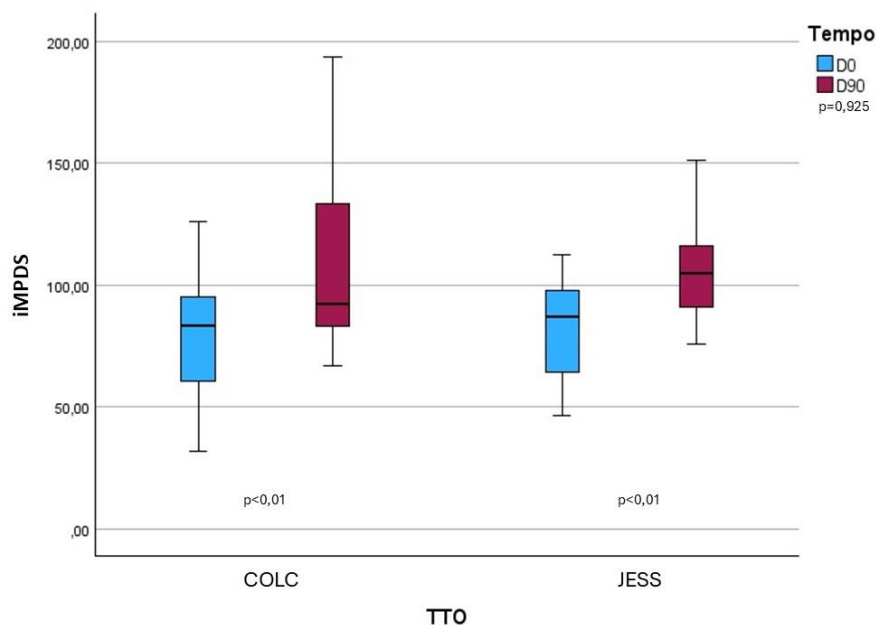


Figura 7. Intensidade média de pixels da derme superior do ponto central do antebraço, antes (D0) e após (D90) as intervenções em cada grupo. G1: COLC; G2: JESS

Resultado semelhante foi observado na variação da IMP da derme inferior (DI), sendo de 33,85% no grupo COLC e 36,25% no grupo JESS ($p<0,01$), também sem diferença entre os grupos ($p=0,56$).

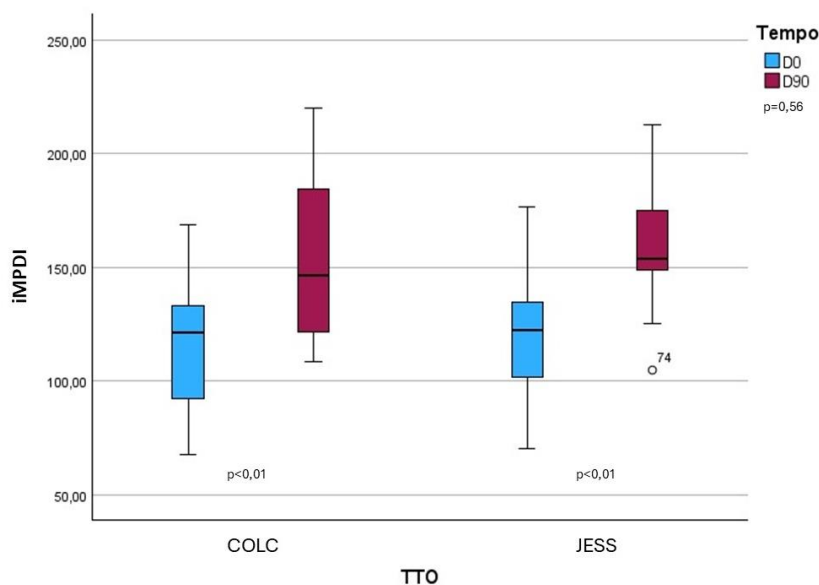


Figura 8. Intensidade média de pixels da derme inferior do ponto central do antebraço, antes (D0) e após (D90) as intervenções em cada grupo. G1: COLC; G2: JESS

Não houve alteração na espessura de nenhuma das duas porções da derme e tampouco na relação entre DS/DI quanto à espessura e IMP.

O valor médio da SLEB da pior QA de cada antebraço apresentou redução significativa no grupo COLC, de 0,46mm no D0 para 0,40mm no D90 ($p=0,003$), demonstrando uma maior redução no SLEB do que no grupo JESS ($p=0,014$), que apresentava SLEB média de 0,39mm no D0 e 0,38mm no D90, não havendo diferença estatística entre D0 e D90 (Figura 9).

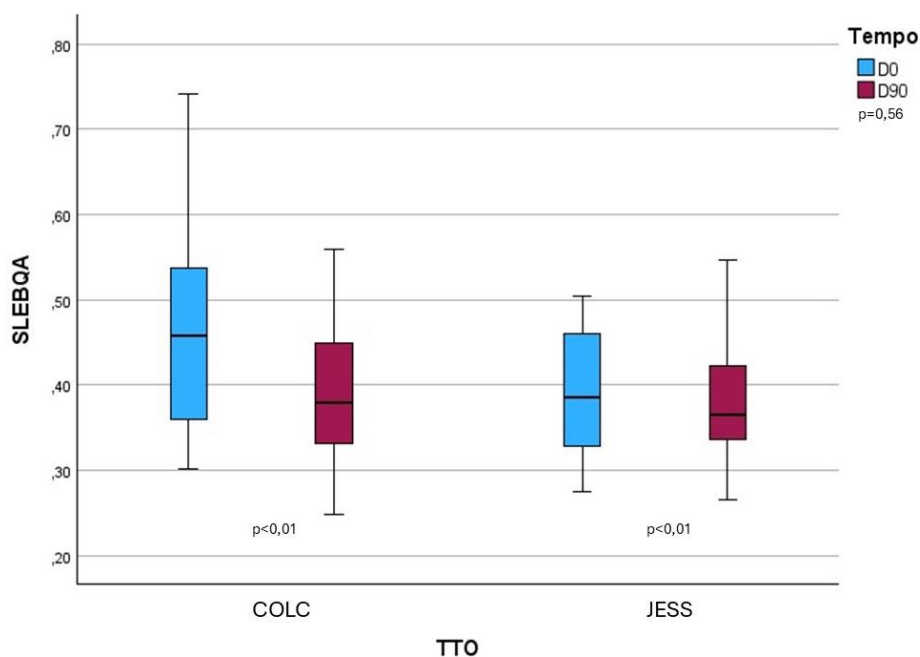


Figura 9. Espessura do SLEB da pior QA, em milímetros, antes (D0) e após (D90) as intervenções em cada grupo. G1: COLC; G2: JESS

Quanto aos eventos adversos, o eritema foi mais intenso no grupo COLC que no grupo JESS no D7 e no D14 ($p<0,05$). Não houve diferenças quanto à descamação ($p=0,28$), prurido ($p=0,12$), formação de crostas ($p=0,99$) e dor ($p=0,94$) entre os grupos.

Nenhum efeito adverso foi relatado como grave. Todos os pacientes toleraram bem as aplicações. Nenhum paciente desenvolveu neoplasias malignas de pele nos antebraços durante o seguimento do estudo.

DISCUSSÃO

A sequência de quatro sessões de *peeling* com SJ seguido da aplicação de colchicina creme 0,5% não foi superior à realização de *peelings* de placebo, na mesma frequência, no tratamento das QAs e do campo de cancerização cutâneo. Entretanto, alguns pontos devem ser discutidos.

Todos os pacientes receberam e utilizaram protetor solar FPS 30 em ambos os antebraços durante todo o período do estudo, o que pode justificar a redução na contagem de QAs e na EGQA em ambos os grupos ao término do estudo, visto que alguns estudos mostraram a eficácia de fotoprotetores isolados na redução de QAs ao longo do tempo. O primeiro, realizado em 1993 na Austrália, mostrou redução de 24% no número de QAs no grupo que utilizou FPS 17 *versus* 18% no grupo placebo, com efeito dose-resposta conforme adesão. (39)

Em outro ensaio clínico mais recente, apesar de não ter sido observada diferença entre o uso de fotoprotetor FPS 99 isolado ou associado à fotoliase na redução da contagem de QAs, escala de fotoenvelhecimento e gravidade de QAs dos antebraços, houve melhora significativa desses parâmetros após 90 dias do início do uso dos fotoprotetores, o que corrobora com o conceito de que fotoprotetores podem tratar QA ao longo do tempo de uso *per se*. (40)

Ademais, QAs são lesões instáveis, em que modificações na homeostase da epiderme, como fotoproteção e emolientes, podem levar à redução da sua atividade. Estudos anteriores mostram que cerca de 20 a 25% das QAs podem envolver espontaneamente dentro de 12 meses.(41)

Alguns estudos já mostraram a eficácia da colchicina para o tratamento de QAs e CCC quando formulada em creme 0,5 a 1% e aplicada de forma tópica, com duas aplicações diárias de 7 a 10 dias (23,24). Ademais, estudos comparativos entre a colchicina creme e outros tratamentos padronizados para QAs e CCC também mostraram resultados promissores, o que diverge dos resultados no nosso estudo. No entanto, nenhum estudo para avaliar a eficácia da colchicina como princípio ativo de sessões de *peeling* havia sido realizado anteriormente.

Uma possível justificativa para tais divergências é a provável meia-vida baixa da droga na via tópica, ainda não avaliada em estudos farmacológicos, visto que a meia-vida plasmática da colchicina é de cerca de 60 minutos (42), o que justificaria a evidência obtida nos estudos anteriores, nos quais foi administrada de forma repetida em intervalos menores e em tratamentos com maior duração. Novos estudos devem ser conduzidos

explorando a colchicina sob oclusão, após o *peeling*, para verificar a eficácia de maiores concentrações do fármaco na epiderme.

De maneira adicional, observamos que estudos prévios que utilizaram solução de Jessner seguida de ATA para o tratamento de QAs encontraram boas respostas, apesar do baixo nível de evidência. A SJ possui efeitos queratolíticos e facilita a penetração dos agentes, promovendo melhores resultados tanto na eficácia como nos eventos adversos quando utilizada em conjunto com o ATA (28,29); no entanto, ainda não há estudos avaliando se a ação queratolítica da SJ isolada poderia ser efetiva no tratamento das QAs, ou mesmo possuir efeito sinérgico ao uso de filtros solares.

Grande parte dos estudos considerou apenas a contagem de QAs como parâmetro para avaliação de eficácia das drogas testadas. Apesar do número e gravidade das QAs ser um dos principais parâmetros para a avaliação de atividade do CCC, a presença de outros achados clínicos, como lentiginoses, rírides, cicatrizes ou leucodermias, bem como seus comportamentos frente aos tratamentos, devem ser considerados na avaliação da resposta às terapias testadas.

Observamos, ainda, que as duas intervenções promoveram redução do SLEB e aumento na ecogenicidade da derme em sua totalidade, caracterizando, assim, uma melhora nos aspectos ultrassonográficos do fotoenvelhecimento cutâneo (43) em concordância com a redução na escala de fotoenvelhecimento dos antebraços observada nos pacientes.

Já quanto à redução do SLEB das piores QAs dos antebraços, houve superioridade do grupo COLC. Apesar de não mostrar superioridade na redução do número de QAs na área tratada, mostrou superioridade na redução da gravidade das piores QAs na análise ultrassonográfica. Este achado pode ser justificado pela ação antiproliferativa da colchicina (21,44), com possível potencialização da ação em lesões com maior atividade proliferativa, o que ajuda a aventar a hipótese do uso da colchicina na estabilização do CCC, cujas células são proliferativas; no entanto, estudos histopatológicos e imunohistoquímicos devem ser realizados com o intuito de testar essa hipótese.

Neste contexto, o ultrassom de alta frequência torna-se uma ferramenta promissora na análise de resposta dos tratamentos de campo de cancerização e fotoenvelhecimento cutâneo, por ser uma ferramenta não invasiva com potencial valor diagnóstico, uma vez que os resultados ultrassonográficos foram condizentes com os resultados clínicos e o UAF conseguiu identificar discretas alterações na gravidade de QAs. No entanto, é importante salientar que, em casos de dúvida diagnóstica quanto à

progressão para CEC ou persistência da QA, os estudos histopatológico e imunoistoquímico ainda são o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo.

O estudo da associação de *peelings* de Jessner seriados, intercalados com a aplicação domiciliar de colchicina, deve ser explorado para verificar a potencial adição do efeito com a somatória dos regimes.

Ressaltamos, ainda, que o grupo COLC apresentou mais eritema do que o grupo JESS nos primeiros 7 a 14 dias após o início do tratamento, o que deve ser considerado em futuros estudos na avaliação do risco-benefício deste tipo de tratamento.

Apesar de não haver superioridade da realização de *peelings* seriados de Solução de Jessner com aplicação de colchicina 0,5% creme quando comparados ao placebo, este estudo abre portas ao estudo de novas posologias e associações para o uso da colchicina, bem como para o potencial da Solução de Jessner como possível ferramenta aditiva no tratamento do CCC.

Este estudo apresenta limitações relacionadas à dimensão amostral modesta composta por usuários do sistema público de saúde, o que não permite extrapolar os resultados para outras populações.

Em conclusão, *peelings* seriados de solução de Jessner seguida de creme de colchicina 0,5% não tem eficácia diferente da realização de peelings seriados de Jessner com creme placebo para o tratamento de queratoses actínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An. Bras. Dermatol.* 2019;94(6):637-57.
2. Miot HA, Penna G de O, Ramos AMC, Penna MLF, Schmidt SM, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An. Bras. Dermatol.* 2018;93(6):916–28.
3. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An. Bras. Dermatol.* 2012;87(3):425–34.
4. Heaphy MR, A. Bernard Ackerman. The nature of solar keratosis: A critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(1):138–50.

5. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1):S11–7.
6. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):709–17.
7. Whited JD, Horner RD, Hall RP, Simel DL. The influence of history on interobserver agreement for diagnosing actinic keratoses and malignant skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(4):603–7.
8. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, Malveyh J, Stratigos AJ, Casari A, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1295–302.
9. Guimarães COZ, Bagatin E, Guadanhim LRS, Sternberg F, Picosse FR, Nunes G, et al. Development and Validation of a Clinical Scale for the Evaluation of Forearm Skin Photoaging. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(4):380–7.
10. Guilherme, Miola AC, Hélio Amante Miot, Schmitt JV. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surg. cosmet. dermatol.* 2022; 14:e20220083.
11. Dréno B, Cerio R, Dirschka T, Nart I, Lear J, Peris K, et al. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(9):1108–13.
12. Baker C, James A, Supranowicz M, Spelman L, Shumack S, Cole J, et al. Method of Assessing Skin Cancerization and Keratoses™ (MASCK™): development and photographic validation in multiple anatomical sites of a novel assessment tool intended for clinical evaluation of patients with extensive skin field cancerization. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47(6):1144–53.
13. Nelson JS, Kelly KM, Zhao Y, Chen Z. Imaging Blood Flow in Human Port-wine Stain In Situ and in Real Time Using Optical Doppler Tomography. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):741–4.
14. Fraga-Braghiroli N, Sugerik S, Rodrigues A, Oliviero M, Rabinovitz HS. The skin through reflectance confocal microscopy — Historical background, technical principles, and its correlation with histopathology. *An. Bras. Dermatol.* 2022;97(6):697–703.

15. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicines*. 2018;6(1):8.
16. Caetano L de VN, Soares JLM, Bagatin E, Miot HA. Reliable assessment of forearm photoageing by high-frequency ultrasound: a cross-sectional study. *Int J Cosmet Sci*. 2015;38(2):170–7.
17. Zhu A, Wang L, Li X, Wang Q, Li M, Ma Y, et al. High-frequency ultrasound in the diagnosis of the spectrum of cutaneous squamous cell carcinoma: Noninvasively distinguishing actinic keratosis, Bowen's Disease, and invasive squamous cell carcinoma. *Skin Res Technol*. 2021;27(5):831–40.
18. Arisi M, Zane C, Polonioli M, Tomasi C, Moggio E, Cozzi C, et al. Effects of MAL-PDT, ingenol mebutate and diclofenac plus hyaluronate gel monitored by high-frequency ultrasound and digital dermoscopy in actinic keratosis – a randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(6):1225–32.
19. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e209-e233.
20. Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-6.
21. Marshall J. Treatment of solar keratoses with topically-applied cytostatic agents. *Br J Dermatol*. 1968;80(8):540-2.
22. Tsoucalas G, Sgantzios M. Severus Iatrosophista, Theodosius the Philosopher and Jacobus Psychrestos, introducing Colchicum as an innovative treatment for podagra in the early Byzantine period. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(2):106-109
23. Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000;200(4):346-8.
24. Akar A, Bülent Taştan H, Erbil H, Arca E, Kurumlu Z, Gür AR. 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
25. Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, et al. Effectiveness and safety of 0.5% colchicine cream vs. photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratosis and skin field cancerization of the forearms: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1081–7.

26. Miola AC, Hélio Amante Miot. Efficacy of oral *Polypodium leucotomos*, colchicine cream and ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An. Bras. Dermatol.* 2023; 98(2):232–6.
27. Teixeira AS, Miranda, Miola AC, Miot, Hélio Amante. Efficacy and safety of 0.5% colchicine cream versus 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An. Bras. Dermatol.* 2024; 99(4):527–34.
28. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: Superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):313–24.
29. Velasco MVR, Okubo FR, Ribeiro ME, Steiner D, Bedin V. Facial skin rejuvenation by chemical peeling: focus on phenol peeling. *An. Bras. Dermatol.* 2004 Feb 1;79(1):91–9.
30. Alfaro OL, Alcala PD, Navarrete FG, Gonzales GM, Peralta Pedrero ML. Effectiveness of Jessner's solution plus 35% trichloroacetic acid versus 5% 5-fluorouracil on multiple facial actinic keratosis. *Dermatol Rev Mex* 2012; 56: 38–46.
31. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1995; 131: 176– 81.
32. Di Nuzzo S, Cortelazzi C, Boccaletti V, Zucchi A, Conti ML, Montanari P, et al. Comparative study of trichloroacetic acid vs. photodynamic therapy with topical 5-aminolevulinic acid for actinic keratosis of the scalp. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 233– 8.
33. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2017; 176: 1155–61.
34. Sandoval Osses M, Garcia-Huidobro Ramirez I, Molgo Novell M. Safety and effectiveness of the association of 5-fluorouracil and glycolic acid peeling for the treatment of multiple actinic keratoses. *Piel* 2010; 25: 4–8.

35. Marrero GM, Katz BE. The new fluor-hydroxy pulse peel: a combination of 5-fluorouracil and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1998; 24: 973–8.
36. Kaminaka C, Yamamoto Y, Yonei N, Kishioka A, Kondo T, Furukawa F. Phenol peels as a novel therapeutic approach for actinic keratosis and Bowen disease: prospective pilot trial with assessment of clinical, histologic, and immunohistochemical correlations. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 615–25.
37. Sumita JM, Miot HA, Soares JLM, Raminelli ACP, Pereira SM, Ogawa MM, et al. Tretinoin (0.05% cream vs. 5% peel) for photoaging and field cancerization of the forearms: randomized, evaluatorblinded, clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1819–26.
38. Steeb T, Koch EAT, Wessely A, Wiest L, Schmitz L, Berking C, et al. Chemical peelings for the treatment of actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):641–9.
39. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of Solar Keratoses by Regular Sunscreen Use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147–51.
40. Alvares BA, Miola AC, Schmitt JV, Miot HA, Abbade LPF. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022;97(2):157- 65.
41. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-18.
42. IPCS; Poisons Information Monograph (PIM) 141: Colchicine. (October 1995). Available from, as of August 25, 2009: <https://www.inchem.org/documents/pims/pharm/colchic.htm>
43. Korecka K, Slian A, Czajkowska J, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Polańska A. The Application of High-Frequency Ultrasonography in Post-Therapeutic Assessment of Actinic Keratosis After Photodynamic Therapy. *Cancers*. 2024;16(22):3778–8.
44. Vairin R, Tamminga C, Shi Z, Borchardt C, Jayaram Jambulapati, Bai R, et al. Design, synthesis and biological evaluation of 2-phenyl indole analogues of OXi8006 as colchicine site inhibitors of tubulin polymerization and vascular disrupting agents. *Bioorg Med Chem*. 2024 Nov 7;118:117981–1.

CONCLUSÃO

Quatro sessões semanais do *peeling* de solução de Jessner seguido pela aplicação de creme de colchicina 0,5%, apesar de seguras, não foram superiores ao *peeling* de solução de Jessner seguido pela aplicação de creme placebo no tratamento do CCC, após 90 dias das intervenções. Não houve superioridade na melhora clínica das QAs, no aspecto do fotoenvelhecimento dos antebraços e nos padrões ultrassonográficos de avaliação do campo de cancerização cutâneo.

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da PUC Campinas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Peeling de Colchicina versus placebo para queratoses actínicas

Pesquisador: RENAN LAGE

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 64109922.2.0000.5481

Instituição Proponente: Sociedade Campineira de Educação e Instrução

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.862.009

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2000615.pdf	22/12/2022 06:16:36		Aceito
Outros	Alteracoes_TCCC.docx	21/12/2022 21:56:26	RENAN LAGE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	21/12/2022 21:56:09	RENAN LAGE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anexo_2_TCLE_Corrigido.docx	19/12/2022 18:39:18	RENAN LAGE	Aceito
Orçamento	Anexo_6_Orcamento_estimado.pdf	14/12/2022 19:18:37	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Carta_supervisor.pdf	16/11/2022 10:16:10	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Carta_coordenador.pdf	16/11/2022 10:15:04	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	04/10/2022 20:01:41	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Autorizacao_banco_de_dados.pdf	04/10/2022 19:59:10	RENAN LAGE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Compromisso_utilizacao_de_dados.pdf	04/10/2022 19:58:44	RENAN LAGE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_compromisso_investigador_principal.pdf	04/10/2022 19:58:31	RENAN LAGE	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_instalacoes.pdf	04/10/2022 19:58:10	RENAN LAGE	Aceito
Declaração de Instituição e	Declaracao_infraestrutura.pdf	04/10/2022 19:58:01	RENAN LAGE	Aceito

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 º Bloco A02 º Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.862.009

Infraestrutura	Declaracao_infraestrutura.pdf	04/10/2022 19:58:01	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Termo_pesquisa_seres_humanos.pdf	04/10/2022 19:57:31	RENAN LAGE	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	04/10/2022 19:42:43	RENAN LAGE	Aceito
Cronograma	Anexo_7_Cronograma_de_Atividades.pdf	13/09/2022 15:50:00	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Anexo_5_Formulario_de_avaliacao_ultrassonografica.pdf	16/08/2022 18:49:53	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Anexo_4_Escala_de_fotoenvelhecimento_dos_antebraços.pdf	16/08/2022 18:46:08	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Anexo_3_Escore_de_gravidade.pdf	16/08/2022 18:45:10	RENAN LAGE	Aceito
Outros	Anexo_1_Randomizacao_dos_antebraços.pdf	16/08/2022 18:44:49	RENAN LAGE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 24 de Janeiro de 2023

Assinado por:
Sérgio Luiz Pinheiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euríclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Link para arquivo completo: [Atalho PDF Parecer do CEP PUC Campinas](#)

ANEXO 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Unesp

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER E LOÇÃO DE COLCHICINA NO TRATAMENTO DAS QUERATOSES ACTÍNICAS

Pesquisador: Anna Carolina Miola

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61190822.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.837.886

Apresentação do Projeto:

As informações descritas nos campos „Apresentação do Projeto“, „Objetivo da Pesquisa“ e „Avaliação dos Riscos e Benefícios“ foram retiradas dos documentos e arquivo - Informações Básicas da Pesquisa com data de 10/05/2024.

Introdução (breve):

Queratose actínica (QA) é a lesão pré-maligna mais comum da humanidade e está relacionada à exposição crônica ao sol. Apresenta-se clinicamente como lesão maculo-papular e hiperqueratósica em áreas fotoexpostas. QAs apresentam um risco anual de progressão para carcinoma espinocelular (CEC) que pode variar de 0,025 a 20%, sendo maior proporcionalmente à quantidade de QAs em um mesmo paciente, o que costuma ser comum. Dentro dessa variedade de lesões múltiplas em uma mesma área cutânea, pode-se aplicar o conceito do campo de cancerização cutâneo, que define uma área com alterações subclínicas e multifocais compostas por células alteradas geneticamente pela radiação ultravioleta (RUV), consequentes à exposição solar crônica. Um campo de cancerização em atividade justifica o surgimento de novas lesões pré-malignas e malignas e explica a recorrência de tumores completamente excisados ou o surgimento de novas neoplasias na mesma região. Atualmente, QAs são consideradas a principal manifestação clínica da atividade do campo de cancerização. Existem vários tratamentos consagrados para QA, que estendem seu efeito ao campo de

Endereço: Chácara Bulgnotti, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.837.886

cancerização e, dentre eles, os peelings superficiais e a colchicina, objetos desse estudo. Apesar do baixo custo e bons perfis de eficácia e segurança, há poucos estudos relacionando colchicina no tratamento do campo de cancerização e nenhum estudo utilizando-a como princípio ativo da realização de um peeling, instituindo relevância ao estudo. Seus resultados poderão causar impacto na definição de condutas terapêuticas, constituindo nova opção para o paciente e para o sistema de saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário:

Avaliar a eficácia e segurança de quatro aplicações semanais de peeling de solução de Jessner seguido pela aplicação de loção de colchicina 0,5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo.

Objetivo secundário:

1. Avaliar a melhora clínica das QAs, através de sua quantificação e de seu escore de gravidade; 2. Avaliar o aspecto do campo de cancerização através da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços, entre os tratamentos realizados; 3. Avaliar a tolerabilidade através da preferência subjetiva dos pacientes e presença de possíveis efeitos adversos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- risco de evoluir com dor local temporária durante o procedimento, ardência, eritema, formação de bolhas e crostas nas áreas tratadas; - risco de não melhorar após a sequência de tratamentos; - risco de dificuldades de cicatrização local após a realização do peeling.

Benefícios:

Estratégias terapêuticas tópicas e sistêmicas no tratamento e na estabilização do campo de cancerização cutâneo devem ser exploradas, com o intuito de fornecer alternativas que permitam uma terapia individualizada, com melhor aderência e melhores resultados. Peelings são procedimentos simples e de baixo custo, podendo ser implementados em ambulatorios ligados ao Sistema Único de Saúde, bem como ser incluídos em arsenal terapêutico no consultório do dermatologista geral, aumentando o valor agregado em consulta, bem como o rol de procedimentos ambulatoriais. Dada a incidência de RUV no Brasil, situado entre os trópicos, com uma população com descendência europeia, havendo pacientes com fototipo

Endereço: Chácara Bulgnolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.837.886

baixo em praticamente todas as regiões brasileiras, traz a necessidade de definir estratégias terapêuticas para o campo de cancerização cutâneo e, consequentemente, reduzir a incidência e morbimortalidade de tumores cutâneos, altamente prevalentes na nossa população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ensaio clínico randomizado, paralelo autocontrolado, duplo-cego, controlado por placebo. O projeto será submetido à Comissão local de Ética em Pesquisa e os pacientes concordantes deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. Os antebraços dos pacientes incluídos serão randomizados a partir de simulação computacional em bloco, para receberem: peeling com solução de Jessner (combinação de resorcina 14%, ácido salicílico 14%, ácido láctico 14% em álcool 95°), associado a colchicina 0,5% loção ou peeling com solução de Jessner, associado a loção placebo. Os peelings serão aplicados da seguinte forma: limpeza da área com clorexidina alcoólica 0,5%; aplicação de duas camadas da solução de Jessner, com intervalo de 2 minutos entre as aplicações; aplicação posterior de colchicina 0,5% loção em camada única, ou placebo no antebraço randomizado para tal. O paciente deverá ficar ao menos seis horas sem lavar as áreas tratadas. O procedimento será repetido semanalmente, durante quatro semanas. Para cada paciente, o estudo terá duração de 90 dias; durante esse tempo, serão orientados ao uso de filtro solar de amplo espectro (UVA e UVB) nos antebraços, fornecido pelos pesquisadores.

Local do estudo: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

O custo será de R\$9.550,00, com financiamento próprio.

Período de recrutamento/coleta de dados do estudo de 01/06/2024 a 30/06/2024.

Cronograma de execução na PB: 01/06/2024 a 31/12/2024 (coleta de dados deverá ser iniciada após aprovação do CEP).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados:

Informações Básicas do Projeto

Folha de Rosto

Termo de Anuência da FMB

Termo de Anuência do HCFMB

Termo de Anuência e Ciência do Gestor de Área

Endereço: Chácara Bulgnolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.837.886

TCLE

Carta Resposta

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVAÇÃO do PROJETO de Pesquisa apresentado.

Pendências anteriores:

1. Título da pesquisa: PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER E LOÇÃO DE COLCHICINA NO TRATAMENTO DAS QUERATOSES ACTÍNICAS, assim está na plataforma o nome do projeto e abaixo o nome que consta do TCLE: EFICÁCIA, SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DO PEELING COM SOLUÇÃO DE JESSNER

SEGUIDO PELA LOÇÃO DE COLCHICINA 0,5% NO TRATAMENTO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLOCEGO E PLACEBO CONTROLADO, desta forma recomenda-se mudar no TCLE.

Resposta: Foi realizada a alteração, com destaque em amarelo no arquivo em que consta somente o TCLE.

Análise: pendência atendida.

2. Necessário colocar o endereço do CEP E horário de funcionamento.

Resposta: Foi realizada a alteração, com destaque em amarelo no arquivo em que consta somente o TCLE.

Análise: pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, o PROJETO de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO.

O projeto de pesquisa deverá ter início somente após aprovação deste CEP.

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

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.837.886

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1984503.pdf	10/05/2024 12:28:31		Aceito
Outros	Termo_de_Anuencia_Institucional.pdf	10/05/2024 12:27:53	Anna Carolina Miola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	10/05/2024 12:27:27	Anna Carolina Miola	Aceito
Outros	Carta_Resposta.pdf	10/05/2024 12:26:24	Anna Carolina Miola	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1984503.pdf	09/05/2024 17:25:02		Aceito
Folha de Rosto	Nova_Folha_De_Rosto_Assinada.pdf	09/05/2024 17:24:46	Anna Carolina Miola	Aceito
Folha de Rosto	Nova_Folha_De_Rosto_Assinada.pdf	09/05/2024 17:24:46	Anna Carolina Miola	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Anna_Carolina_Miola_FINAL.pdf	09/05/2024 10:25:49	Anna Carolina Miola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_Anna_Carolina_Miola_FINAL.pdf	09/05/2024 10:25:49	Anna Carolina Miola	Postado
Outros	Anuencia.pdf	09/05/2024 10:25:10	Anna Carolina Miola	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	09/05/2024 10:25:10	Anna Carolina Miola	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/05/2024 10:24:27	Anna Carolina Miola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/05/2024 10:24:27	Anna Carolina Miola	Postado
Declaração de Instituição e	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	02/08/2022 15:24:18	Anna Carolina Miola	Aceito

Endereço: Chácara Bulgnolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU (FMB)



Continuação do Parecer: 6.837.886

Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	02/08/2022 15:24:18	Anna Carolina Miola	Aceito
----------------	-----------------------------------	------------------------	---------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 21 de Maio de 2024

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

Endereço: Chácara Bulignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Unesp
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 – CNS-MS)

Você foi atendido(a) no ambulatório de Dermatologia da UNESP e convidado a participar do projeto de pesquisa chamado **PEELING DE COLCHICINA VERSUS PLACEBO PARA QUERATOSES ACTÍNICAS**, que pretende avaliar o efeito do *peeling* de Jessner com colchicina, na melhora das queratoses actínicas, que são lesões pré-malignas causadas pela exposição crônica ao sol.

A pesquisa consta em avaliar seus antebraços, submetendo cada antebraço a um dos seguintes tratamentos: *peeling* de Jessner com solução de colchicina a 0,5% ou *peeling* de Jessner com solução placebo. Dessa forma, um de seus antebraços não receberá tratamento efetivo durante o estudo. Por outro lado, após o término do estudo, todas as lesões remanescentes serão tratadas adequadamente e sem ônus ao paciente.

A avaliação consistirá em uma avaliação clínica, realizada pelo pesquisador, para diagnosticar as possíveis lesões pré-malignas (queratoses actínicas), o que será feito através da observação dos antebraços e da aplicação de escalas padronizadas, o que pode tomar um pouco mais de tempo que uma consulta comum. Além disso, será realizado um exame de ultrassom nos antebraços, sem custos extras para você. O ultrassom de pele é um exame indolor, para avaliar os efeitos dessas lesões pré-malignas na parte mais profunda da pele. Apesar de ser um exame indolor e rápido, a sua realização também pode exigir um pouco mais de tempo para a realização da consulta.

Para os *peelings*, cada antebraço receberá duas camadas de solução de Jessner, com intervalo de aplicação de dois minutos entre si. Após as duas camadas, um dos antebraços receberá a solução de colchicina a 0,5% e o outro receberá a mesma solução sem o princípio ativo, e a área tratada não deve ser lavada por quatro horas após o procedimento. Serão realizadas quatro sessões de *peeling*, com intervalos de duas semanas. Esse procedimento causa dor, ardência ou incômodo durante a aplicação da solução, que se resolve em alguns minutos.

Nos dias seguintes, as áreas tratadas devem evoluir com vermelhidão, inchaço e pequenos ferimentos nas áreas doentes, que se resolverão em média em sete dias. Durante 80 dias após o início do tratamento, você irá usar um filtro solar com fator de proteção 30, que será fornecido pelos pesquisadores durante todo o tempo do estudo.

Você será reavaliado após trinta dias da primeira sessão de *peeling*, para a investigação de efeitos adversos, e após 90 dias da primeira sessão, de forma semelhante à primeira avaliação, para comparação dos resultados.

Ressaltamos que um dos antebraços não receberá o tratamento estudado, mas ao final do seguimento, todas as lesões encontradas serão tratadas com nitrogênio líquido, atamento este efetivo para tais lesões. chances de desenvolvimento de câncer de pele são praticamente nulas. As lesões remanescentes do antebraço.

Além disso, como o tempo de estudo é curto e o uso de filtro solar garante tratamento parcial para as lesões, as chances de desenvolvimento de câncer de pele são praticamente nulas. As lesões remanescentes do antebraço tratado com o *peeling* de

colchicina também serão tratadas com nitrogênio líquido, de forma que todas as lesões de ambos os antebraços serão tratadas.

Você será reavaliado tanto nas aplicações do peeling, quanto após 15 e 90 dias, para verificar se tudo está correndo bem, se não apresentou efeitos colaterais, com realização do exame de ultrassonografia já mencionado e contagem de lesões para avaliar se o tratamento funcionou.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico. Caso você não queira receber um dos tratamentos, pode optar pelo outro tratamento. Caso não se sinta à vontade, você pode desistir desta pesquisa quanto quiser, sem sofrer nenhuma penalização ou interferência no seu atendimento na dermatologia ou em futuros agendamentos de consultas ou cirurgias, garantindo sempre seu sigilo e privacidade. Todo o tratamento e as avaliações são gratuitos, e seu único gasto será decorrente de seu deslocamento até o ambulatório para as avaliações. Caso tenha custos com alimentação, transporte e acompanhante, você poderá solicitar ressarcimento de custos, desde que apresente recibos relacionados aos gastos e que estes não sejam considerados abusivos. Caso você sinta que tenha sofrido algum dano à sua pele durante a pesquisa, haverá assistência especializada para isso, sem ônus, pelo tempo que for necessário. Caso, ainda assim, você se sinta prejudicado, é seu direito procurar auxílio jurídico para indenização caso ocorram eventuais danos.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dra. Anna Carolina Miola, no ambulatório de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3811-6167, e-mail: anna.c.miola@unesp.br.

O projeto em questão foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNESP. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, através dos fones: (14) 3880-1608/3880-1609. Endereço: na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Horário de funcionamento: de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 12.00 e das 13.30 às 17 horas.

Este termo foi redigido em duas vias idênticas, sendo uma via para o sujeito e a outra para o pesquisador, devidamente assinadas.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

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

Data:...../...../..... Assinatura do pesquisador:.....

ANEXO 4 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – PUC Campinas
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12 – CNS-MS)

Você foi atendido(a) no ambulatório de Dermatologia da PUC-Campinas e convidado a participar do projeto de pesquisa chamado **PEELING DE COLCHICINA VERSUS PLACEBO PARA QUERATOSES ACTÍNICAS**, que pretende avaliar o efeito do *peeling* de Jessner com colchicina, na melhora das queratoses actínicas, que são lesões pré-malignas causadas pela exposição crônica ao sol.

A pesquisa consta em avaliar seus antebraços, submetendo cada antebraço a um dos seguintes tratamentos: *peeling* de Jessner com solução de colchicina a 0,5% ou *peeling* de Jessner com solução placebo. Dessa forma, um de seus antebraços não receberá tratamento efetivo durante o estudo. Por outro lado, após o término do estudo, todas as lesões remanescentes serão tratadas adequadamente e sem ônus ao paciente.

A avaliação consistirá em uma avaliação clínica, realizada pelo pesquisador, para diagnosticar as possíveis lesões pré-malignas (queratoses actínicas), o que será feito através da observação dos antebraços e da aplicação de escalas padronizadas, o que pode tomar um pouco mais de tempo que uma consulta comum. Além disso, será realizado um exame de ultrassom nos antebraços, sem custos extras para você. O ultrassom de pele é um exame indolor, para avaliar os efeitos dessas lesões pré-malignas na parte mais profunda da pele. Apesar de ser um exame indolor e rápido, a sua realização também pode exigir um pouco mais de tempo para a realização da consulta.

Para os *peelings*, cada antebraço receberá duas camadas de solução de Jessner, com intervalo de aplicação de dois minutos entre si. Após as duas camadas, um dos antebraços receberá a solução de colchicina a 0,5% e o outro receberá a mesma solução sem o princípio ativo, e a área tratada não deve ser lavada por seis horas após o procedimento. Serão realizadas quatro sessões de *peeling*, com intervalo semanal. Esse procedimento pode causar dor, ardência ou incômodo durante a aplicação da solução, que se resolve em alguns minutos.

Nos dias seguintes, as áreas tratadas podem evoluir com vermelhidão, inchaço e pequenos ferimentos nas áreas doentes, que se resolverão em média em sete dias. Durante 90 dias após o início do tratamento, você irá usar um filtro solar com fator de proteção 30, que será fornecido pelos pesquisadores durante todo o tempo do estudo.

Você será reavaliado após 15 dias da última sessão de *peeling*, para a investigação de efeitos adversos, e após 90 dias da primeira sessão, de forma semelhante à primeira avaliação, para comparação dos resultados.

Ressaltamos que um dos antebraços não receberá o tratamento estudado, mas ao final do seguimento, todas as lesões encontradas serão tratadas com nitrogênio líquido, atamento este efetivo para tais lesões.

Além disso, como o tempo de estudo é curto e o uso de filtro solar garante tratamento parcial para as lesões, as chances de desenvolvimento de câncer de pele são praticamente nulas. As lesões remanescentes do antebraço tratado com o peeling de colchicina também serão tratadas com nitrogênio líquido, de forma que todas as lesões de ambos os antebraços serão tratadas.

Você será reavaliado tanto nas aplicações do peeling, quanto após 15 e 90 dias, para verificar se tudo está correndo bem, se não apresentou efeitos colaterais, com realização do exame de ultrassonografia já mencionado e contagem de lesões para avaliar se o tratamento funcionou.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico. Caso você não queira receber um dos tratamentos, pode optar pelo outro tratamento. Caso não se sinta à vontade, você pode desistir desta pesquisa quanto quiser, sem sofrer nenhuma penalização ou interferência no seu atendimento na dermatologia ou em futuros agendamentos de consultas ou cirurgias, garantindo sempre seu sigilo e privacidade. Todo o tratamento e as avaliações são gratuitos, e seu único gasto será decorrente de seu deslocamento até o ambulatório para as avaliações. Caso tenha custos com alimentação, transporte e acompanhante, você poderá solicitar ressarcimento de custos, desde que apresente recibos relacionados aos gastos e que estes não sejam considerados abusivos. Caso você sinta que tenha sofrido algum dano à sua pele durante a pesquisa, haverá assistência especializada para isso, sem ônus, pelo tempo que for necessário. Caso, ainda assim, você se sinta prejudicado, é seu direito procurar auxílio jurídico para indenização caso ocorram eventuais danos.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Renan Lage ou Daniel Amurim, no ambulatório de dermatologia da PUC-Campinas, fone (19) 3343-8600, e-mail: daniel.amurim@icloud.com

O projeto em questão foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas, telefone de contato (19) 3343-6777, e-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br, endereço Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1.516, prédio A02, térreo, Parque Rural Fazenda Santa Cândida, CEP 13087-571 - Campinas - SP, horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 08h00 às 17h00, que poderá ser contatado para quaisquer esclarecimentos quanto à avaliação de caráter ético do projeto.

Este termo foi redigido em duas vias idênticas, sendo uma via para o sujeito e a outra para o pesquisador, devidamente assinadas.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

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

Data:...../...../..... Assinatura do pesquisador:.....

ANEXO 5 – Randomização de Antebraços

Inclusão	Randomização	Antebraço D	Antebraço E
1	0.66	1	2
2	0.98	1	2
3	0.50	1	2
4	0.64	1	2
5	0.83	1	2
6	0.46	2	1
7	0.79	1	2
8	0.35	2	1
9	0.42	2	1
10	0.01	2	1
11	0.15	2	1
12	0.41	2	1
13	0.54	1	2
14	0.55	1	2
15	0.15	2	1
16	0.61	1	2
17	0.46	2	1
18	0.26	2	1
19	0.22	2	1
20	0.78	1	2

ANEXO 6 – Escala de Fotoenvelhecimento dos Antebraços (EFA)

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

ANEXO 7 – Escore de Gravidade de QAs (EGQA)

Escore clínico de graduação de queratoses actínicas.

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

* Escore clínico = Hiperqueratose + Diâmetro + Ulceração