



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

Amanda Soares Teixeira

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE COLCHICINA 0,5%
VERSUS CREME DE 5-FLUOROURACIL 5% NO TRATAMENTO
DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO
CLÍNICO RANDOMIZADO**

Botucatu - SP

2023

Amanda Soares Teixeira

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE COLCHICINA 0,5%
VERSUS CREME DE 5-FLUOROURACIL 5% NO TRATAMENTO DO
CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO**

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

Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Orientador

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

Botucatu – SP

2023

T266e	Teixeira, Amanda Soares Eficácia e segurança do creme de colchicina 0,5% versus creme de 5-fluorouracil 5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado / Amanda Soares Teixeira. -- Botucatu, 2023 76 p. : il., tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu Orientador: Hélio Amante Miot Coorientadora: Anna Carolina Miola 1. Campo de cancerização. 2. Colchicina. 3. 5-fluorouracil. 4. Queratose actínica. 5. Carcinoma espinocelular. I. Título.
-------	---

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	5
AGRADECIMENTOS	6
EPÍGRAFE.....	7
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	8
LISTA DE SÍMBOLOS.....	9
RESUMO	10
ABSTRACT.....	12
1. REVISÃO DE LITERATURA	14
Queratoses actínicas.....	14
Campo de cancerização.....	19
Tratamentos	21
5-fluorouracil.....	25
Colchicina	27
Referências	30
2. OBJETIVOS	35
OBJETIVO GERAL.....	35
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
3. MANUSCRITO	36
4. CONCLUSÕES	53
APÊNDICE A: Ficha de Inclusão (D0)	54
APÊNDICE B: Ficha de Avaliação (D14).....	56
APÊNDICE C: Ficha de Avaliação (D90).....	57
APÊNDICE D: Folheto de orientação aos pacientes incluídos.....	59
APÊNDICE E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
ANEXO 1: Escala de Fotoenvelhecimento dos Antebraços	62
ANEXO 2: Escala de Gravidade das Queratoses Actínicas.....	63
ANEXO 3: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	64
ANEXO 4: Produção durante o mestrado I	66
ANEXO 5: Produção durante o mestrado II.....	73

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os mestres que tive na vida, que inculcaram em mim o amor pelo ensino e pesquisa. O meu desejo é honrar seus ensinamentos e ter a felicidade de transmitir para outros esse amor.

Dedico, também, aos pacientes, que confiam a nós suas vulnerabilidades. O que me cabe é retribuir buscando sempre fazer o melhor por vocês.

AGRADECIMENTOS

Costumo dizer, sem uma gota de falsa modéstia, que, tendo os pais que tive, fazer o bem ao próximo e entregar meu máximo em cada trabalho não é mais que uma obrigação. Tudo o que sou e cada conquista que tive foi graças aos dois seres humanos maravilhosos que tenho a imensa honra de chamar de pais. Pai e mãe, obrigada por serem meus grandes exemplos de vida, por me inspirarem e darem todo o apoio para eu viver plenamente minhas escolhas. Amo vocês com todo meu coração. Agradeço, aliás, à toda minha família, em especial minha tia Chica, meu irmão Amaury, minha cunhada Thaissa, meus lindos sobrinhos Joaquim e Olívia. Vocês são motivo para eu querer acordar e dar o meu melhor todos os dias.

Não poderia deixar de agradecer, também, aos grandes amigos que cultivei ao longo da vida, todos me ajudaram de alguma forma, às vezes até sem saber. Registro aqui, particularmente, meu obrigada à Ingrid, com quem dividi as angústias e alegrias da jornada do mestrado. Também Camila e Fabíola, dermatologistas e amigas queridas que me inspiram como pessoa e profissional, obrigada! E enfim (mas nunca menos importante) meu agradecimento às minhas 3i, amigas que são um passado cheio de boas memórias, presente de apoio incessante e a certeza de um futuro sempre unidas.

Já dizia Fernando Pessoa que “o valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem”, e hoje sou obrigada a concordar. Agradeço ao meu namorado Diogo, por todo o incentivo, injeções de ânimo e parceria na reta final do mestrado.

Ao meu orientador, Dr Hélio Miot, e minha coorientadora, Dr^a Anna Carolina Miola, obrigada pela disponibilidade, ajuda, excelência, humildade e, principalmente, por serem exemplos. Não há nada mais forte que o exemplo. Que sonho seria se todos os orientandos do mundo pudessem ter orientadores como vocês... com certeza mais pessoas seguiriam o caminho acadêmico. Espero chegar a ser, ao menos em parte, exemplo para outrem como vocês são para mim.

Este estudo foi realizado com suporte financeiro do FUNADERM (Fundo de Apoio à Dermatologia), ao qual agradeço por tornar possível a execução deste trabalho, por valorizar a ciência em tempos que muitos a desvalorizam e por fomentar a pesquisa em Dermatologia.

“Para ser grande, sê inteiro: nada teu exagera ou exclui. Sê todo em cada coisa. Põe quanto és no mínimo que fazes. Assim em cada lago a lua toda brilha, porque alta vive.”

Ricardo Reis (pseudônimo de Fernando Pessoa)

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-ALA	Ácido 5-aminolevulínico;
5-FU	5-fluorouracil;
6-4 PP	Fotoproducto 6-4 pirimidina-pirimidona;
AINE	Anti-inflamatório não esteroide;
AKSS	do inglês “ <i>Actinic Keratosis Severity Scale</i> ” (Escala de Gravidade das Queratoses Actínicas);
ATP	Adenosina trifosfato;
CCC	Campo de cancerização cutâneo;
CEC	Carcinoma espinocelular;
CIN	do inglês “ <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> ” (Neoplasia Intraepitelial Cervical);
COL	Colchicina;
COX-2	Ciclo-oxigenase-2;
CPB	Ciclobutano de pirimidina;
CPNM	Câncer de pele não melanoma;
D0	Dia da inclusão do paciente no estudo;
D14	Dia da avaliação de efeitos adversos 14 dias após inclusão;
D90	Dia da avaliação de desfechos 90 dias após inclusão;
DNA	do inglês “ <i>deoxyribonucleic acid</i> ” (ácido desoxirribonucleico);
EFA	Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços;
EGQA	Escala de gravidade das queratoses actínicas;
ERO	Espécie reativa de oxigênio;
FPS	do inglês “ <i>Forearm Photoaging Scale</i> ” (Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços);
IC	Intervalo de confiança;
ITT	do inglês “ <i>intention to treat</i> ” (avaliação por intenção de tratamento);
KIN	do inglês “ <i>keratinocytic intraepithelial neoplasia</i> ” (Neoplasia Intraepitelial Queratinocítica);
MAL	Metilaminolevulinato;
ML	Mililitro
QA	Queratose actínica;
RNA	do inglês “ <i>ribonucleic acid</i> ” (ácido ribonucleico);
RUV	Radiação ultravioleta;
TFD	Terapia fotodinâmica;
UV	Ultravioleta;
UVA	Ultravioleta tipo A;
UVB	Ultravioleta tipo B.

LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca registrada.

RESUMO

Fundamentos: O tratamento das queratoses actínicas (QAs) e do campo de cancerização cutâneo (CCC) visa prevenir a ocorrência de neoplasias, como o carcinoma espinocelular. 5-Fluorouracil (5-FU) é droga de primeira linha para tratar CCC e a colchicina (COL) tópica revelou-se promissora, apesar de poucos ensaios clínicos disponíveis.

Objetivo: Avaliar a eficácia do creme de COL 0,5% *versus* creme de 5-FU 5% no tratamento do CCC.

Método: Ensaio clínico randomizado, aberto e autocontrolado. Quarenta e cinco pacientes (90 antebraços), com três a dez QAs em cada antebraço, utilizaram creme de COL 0,5% duas vezes ao dia por 7 dias em um antebraço, e creme 5-FU 5% duas vezes ao dia por 21 dias no antebraço contralateral. Ambos os antebraços receberam filtro solar FPS 30. A avaliação clínica foi realizada pela contagem de QAs, sua escala de gravidade (EGQA) e escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA). Os pacientes foram avaliados após 14 dias do início do tratamento quanto a efeitos colaterais e os desfechos foram avaliados 90 dias após a inclusão, sendo o desfecho primário o *clearance* completo de QAs e os desfechos secundários o *clearance* parcial (redução $\geq 50\%$ na contagem de QAs), o percentual de redução na contagem de QAs, redução na EFA, na EGQA, e avaliação de efeitos adversos. A amostra foi dimensionada a fim de detectar uma diferença de 30% ou mais na taxa de *clearance* completo de QAs (D90) entre os grupos (p.ex. 16% versus 46%). Adotou-se o poder de 0,85; alfa de 0,05 e estimativa de *dropout* de até 20%, resultando 45 pacientes (90 antebraços). Todos os pacientes incluídos no estudo e randomizados fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). As contagens de QA, EGQA e EFA foram comparados de acordo com o tempo e para os grupos (ao longo do tempo) pelo modelo linear generalizado de efeitos mistos, estrutura de covariância robusta, covariância matriz autorregressiva tipo 1, comparação *post hoc* de Sidak, e ajuste de probabilidade gama ou binomial negativa, quando indicado. Os casos faltantes tiveram seus valores imputados pelo modelo misto. A significância foi definida como valor de $p < 0,05$. O tamanho do efeito entre os grupos foi estimado pelo *bootstrap* (1000 reamostragens).

Resultados: A idade média dos participantes foi de 67,3 anos e 62% eram mulheres. Após 14 dias, COL foi associado a mais dor, edema e descamação, enquanto 5-FU

ocasionou mais crostas. Em D90, houve *clearance* completo das QAs em 37% (IC 95% 24%–49%) e *clearance* parcial em 85% (IC 95% 76%–93%) dos antebraços tratados com 5-FU, *versus* 17% (IC 95% 7%–27%) e 78% (IC 95% 66%–88%) para COL. Todavia, na comparação, o p valor foi 0,077 para *clearance total* e 0,508 para *clearance parcial*. Em relação à redução percentual das QAs, 5-FU levou a redução de 75% (IC 95%: 66%–83%) enquanto COL reduziu em 64% a contagem de QAs (IC 95%: 55%–72%), mas sem diferenças entre si ($p=0,069$). Quanto aos demais desfechos, houve melhora com o tempo em ambos os grupos, sem diferenças quanto à EFA ($p=0,654$) e com superioridade do 5-FU em relação a COL na análise da EGQA ($p=0,012$).

Limitações: Estudo unicêntrico.

Conclusões: 5-FU e COL são eficazes para tratamento do CCC, sem superioridade na redução da contagem das QAs. 5-FU foi superior em reduzir a gravidade das QAs. COL provocou mais dor, edema e descamação, contudo, 5-FU ocasionou mais crostas.

Palavras-chave: Campo de cancerização; Queratose actínica; Carcinoma espinocelular; 5-fluorouracil; Colchicina; Oncologia; Dermatologia.

ABSTRACT

Background: The treatment of actinic keratoses (AK) and the skin field cancerization (SFC) aims to prevent the occurrence of neoplasms such as cutaneous squamous cell carcinoma. 5-Fluorouracil (5-FU) cream is a first-line therapy to SFC and topical colchicine (COL) has shown promising results, despite the paucity of clinical trials available.

Objective: To evaluate the effectiveness of 0.5% COL cream versus 5% 5-FU cream in the treatment of SFC.

Method: Randomized, open, self-controlled clinical trial. Forty-five patients (90 forearms), with three up to ten AK on each forearm, received 0.5% COL cream twice daily for 7 days on one forearm and 5% 5-FU cream twice daily during 21 days on the other forearm. Both forearms received sunscreen with SPF 30. Clinical assessment was performed by AK count, their severity scale (AKSS) and forearm photoaging scale (FPS). Patients were assessed 14 days after initiation of treatment for side effects, and outcomes were assessed 90 days after enrollment. The primary outcome was complete AK clearance and secondary outcomes were partial clearance (at least 50% reduction in AK count), the percentage reduction in AK count, reduction in FPS, reduction in AKSS, and adverse effects assessment. The sample was sized to detect a difference of 30% or more of complete AK clearance between the groups, with a power of 0.85, an alpha of 0.05, and a dropout estimate of 20%, which resulted in 90 forearms. All patients included in the study and randomized were part of the ITT (intention to treat) population. The AK count, AKSS and FPS scores were compared according to time and groups (over time) by the generalized linear mixed effects model, robust covariance structure, type-1 autoregressive matrix covariance, Sidak post hoc comparison, and gamma probability adjustment or negative binomial, when indicated. The missing cases had their values imputed by the mixed model. Significance was defined as a p -value <0.05 . The effect size between groups was estimated by bootstrap (1000 resamplings).

Results: The mean age of participants was 67.3 years and 62% were women. After 14 days, COL was associated with more pain, swelling, and scaling, while 5-FU caused more crusting. At D90, there was complete clearance of AKs in 37% (95% CI 24%–49%) and partial clearance in 85% (95% CI 76%–93%) of forearms treated with 5-FU, versus 17% (CI 95% 7%–27%) and 78% (95% CI 66%–88%) for COL. However, in the

comparison, the *p* value was 0.077 for total clearance and 0.508 for partial clearance. 5-FU led to a 75% percent reduction in AK count (95% CI: 66%–83%) and COL led to 64% (95% CI: 55%–72%), but with no differences between them (*p*=0.069). As for FPS and AKSS, there was an improvement over time in both groups, with no differences regarding FPS (*p*=0.654) and with the superiority of 5-FU over COL in the analysis of AKSS (*p*= 0.012).

Limitations: Single-center study.

Conclusions: 5-FU and COL are effective for the treatment of SFC, with no superiority in AK count reduction. 5-FU was superior in reducing AK severity. COL caused more pain, swelling, and scaling, but 5-FU caused more crusting.

Keywords: Skin field cancerization; Actinic keratosis; Squamous cell carcinoma; 5-fluorouracil; Colchicine; Oncology; Dermatology.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Queratoses actínicas

Queratoses actínicas (QA) são proliferações atípicas de queratinócitos induzidas por radiação, em especial ultravioleta, decorrente de exposição solar crônica¹. Classicamente, são consideradas lesões pré-malignas, com potencial de evolução para carcinoma espinocelular (CEC) de 0 a 0,075% ao ano para uma lesão individual². Para além da análise de lesões individuais, pacientes com QAs apresentam uma incidência acumulada de CEC muito superior à dos pacientes sem QAs (17,1% em pacientes com QA e 5,7% em pacientes controle após 10 anos de acompanhamento)³.

As QAs estão entre as causas mais frequentes de consulta dermatológica^{4,5}, com maior ocorrência em populações predominantemente caucasianas residentes em locais com índice ultravioleta elevado⁶. A prevalência de QA aumenta progressivamente com a idade, além de ser mais comum em pacientes com antecedente de fotoexposição crônica, sexo masculino e fototipos baixos (I e II)^{4,7-9}. Pacientes imunossuprimidos, particularmente transplantados de órgãos sólidos, e portadores de genodermatoses que levam a defeitos de reparo no DNA (como xeroderma pigmentoso e Síndrome de Rothmund-Thomson) têm maior risco de desenvolver QAs mais precocemente e em maior número¹⁰⁻¹².

A exposição excessiva à radiação ultravioleta (RUV) é o principal fator envolvido no surgimento de QAs, isso porque induz várias cascatas de sinalização celular que culminam em diferenciação atípica, inflamação, imunossupressão e falha no processo de apoptose¹³. Raios ultravioleta B (UVB) têm o DNA como cromóforo e, assim, causam efeitos mutagênicos diretos, caracteristicamente levando à formação de dímeros de ciclobutano pirimidina (CPB) e fotoprodutos 6-4 pirimidina-pirimidona (6-4 PPs)¹³. A mutação de assinatura promovida pela radiação UVB é a transição citosina-timina (C-T) em sítios de dímero de pirimidinas¹⁴. Essas lesões ao DNA promovem mutações na proteína p53, no gene da telomerase e elevação de citocinas pró-inflamatórias⁴.

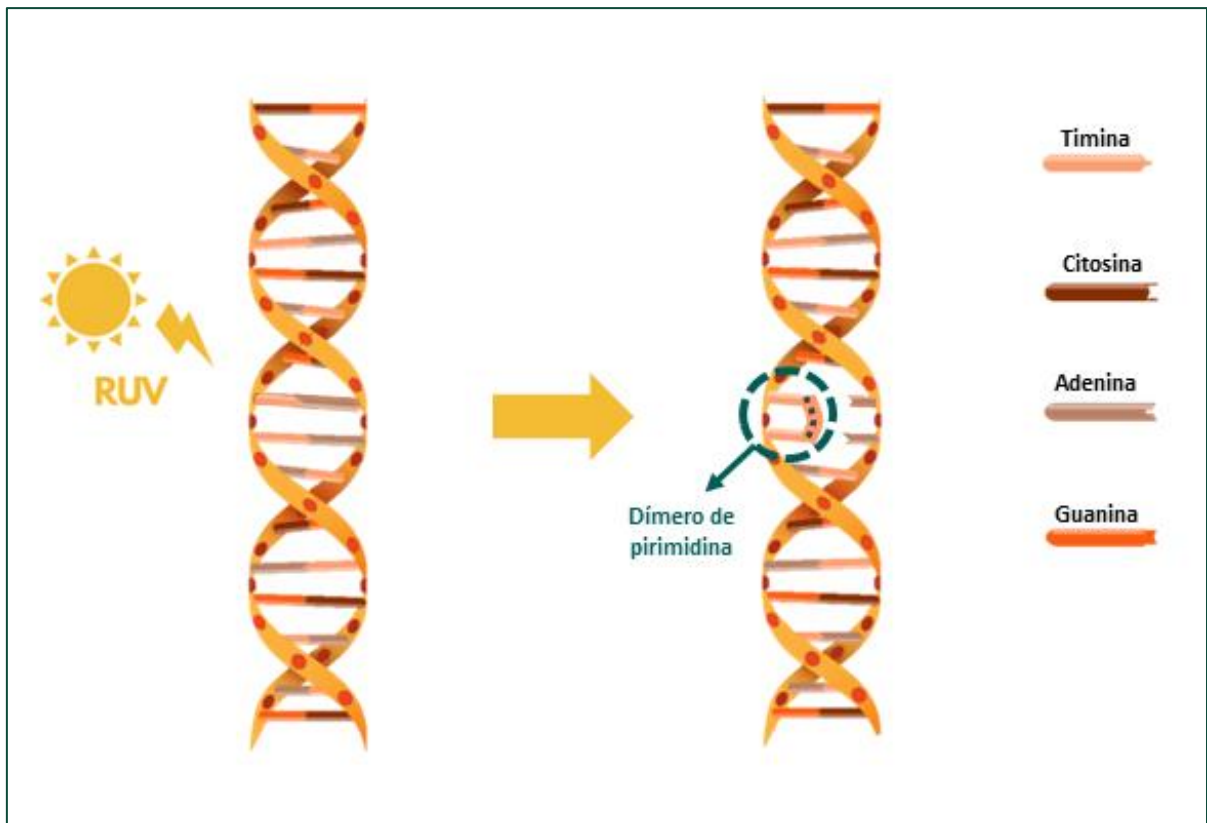


Figura 1. Radiação UVB caracteristicamente leva à formação de dímeros de pirimidina, compostos orgânicos formados por duas bases pirimidínicas sucessivas ou espacialmente próximas numa sequência de DNA, unidas por uma ligação covalente relativamente estável. Caso este dano ao material genético não seja reparado, há prejuízo à replicação do DNA. (Fonte: Sage E et al. Unravelling UVA-induced mutagenesis. Photochem Photobiol Sci. 2012).

A radiação ultravioleta A (UVA) representa mais de 90% da RUV que chega à superfície terrestre e, apesar de promover menos efeitos diretos ao DNA, penetra mais profundamente que UVB e produz espécies reativas de oxigênio (EROs), causando dano oxidativo aos ácidos nucleicos, lipídeos de membrana e proteínas. Este dano oxidativo altera as vias normais de transdução de sinais e interações celulares, levando à proliferação anormal^{13,14}.

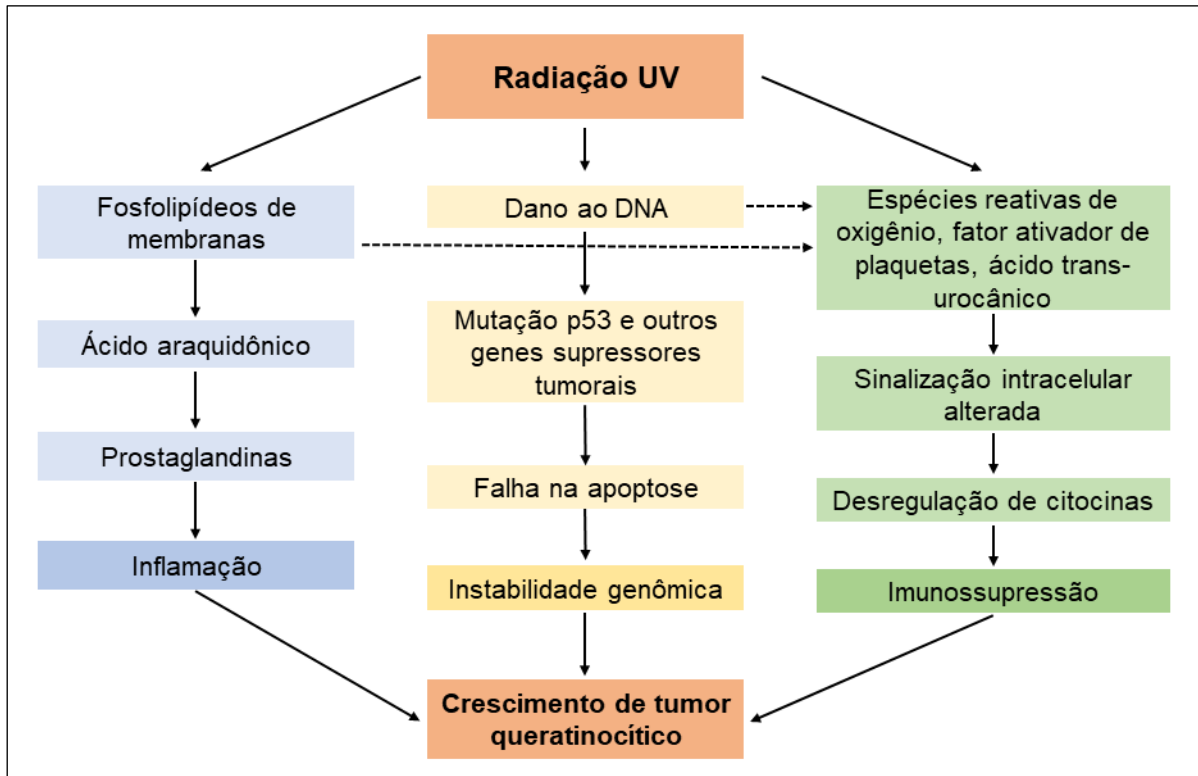


Figura 2. Mecanismos envolvidos da patogênese das QAs decorrentes da RUV (Fonte: Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. J Am Acad Dermatol. 2013).

As QAs apresentam-se clinicamente como máculas, pápulas ou placas, com limites mal definidos, geralmente eritematosas e cobertas por escamas aderentes. Podem ser pigmentadas e exibir graus variados de hiperqueratose, eventualmente sendo mais palpáveis que visíveis. Em geral, são lesões assintomáticas, que ocorrem predominantemente em áreas de pele expostas à radiação solar^{1,2,4,15}. Mais de 90% das QAs ocorrem na face, couro cabeludo e áreas fotoexpostas dos braços, mãos, tronco e pernas¹⁶.

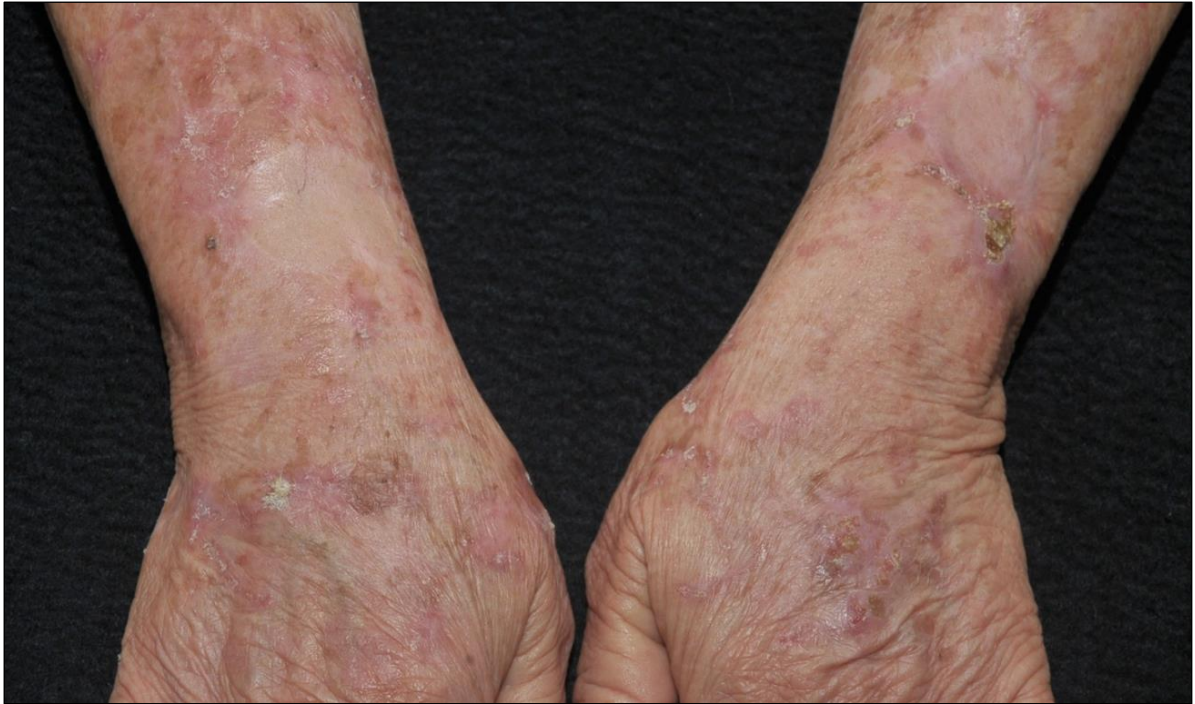


Figura 3. Queratoses actínicas nas mãos e antebraços: numerosas placas eritematosas, com hiperqueratose de espessura variável e limites mal definidos (Fonte: Arquivo dos pesquisadores).

A dermatoscopia é um método auxiliar validado no diagnóstico clínico das QAs, com sensibilidade de 95,6% e especificidade de 95,0%¹⁷. Ademais, sinais dermatoscópicos facilitam a identificação da progressão de QA para CEC (tabela 1)^{18,19}. As QAs faciais têm achados dermatoscópicos mais bem estabelecidos na literatura, dentre os quais: (1) eritema, que se traduz como uma pseudorrede rósea-avermelhada ao redor dos folículos; (2) escamas brancas a amareladas superficiais; (3) vasos lineares finos e ondulados ao redor dos óstios foliculares; (4) aberturas foliculares preenchidas por tampão queratósico amarelado e/ou cercados por um halo esbranquiçado. Estes quatro achados combinados conferem um “padrão em morango”, que é típico da QA facial^{20,21}. No que concerne às QAs não faciais, os estudos são mais escassos, mas as estruturas dermatoscópicas mais frequentes são escamas brancas opacas (97,3%) e eritema (57,4%)²².

Tabela 1. Achados dermatoscópicos correlacionados aos estágios de progressão de QAs para CEC (Fonte: Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2019).

Diagnóstico clínico	Achados dermatoscópicos
QA	“Padrão em morango”
QA progredindo para CEC <i>in situ</i>	“Padrão em explosão estelar”
CEC <i>in situ</i>	Estruturas amarelas opacas e vasos em ponto
CEC <i>in situ</i> progredindo para CEC invasivo	Áreas brancas sem estrutura, vasos em grampo e vasos em pontos
CEC minimamente invasivo	Massa central de queratina e vasos em grampo
CEC invasivo	Massa central de queratina, ulceração, vasos lineares irregulares

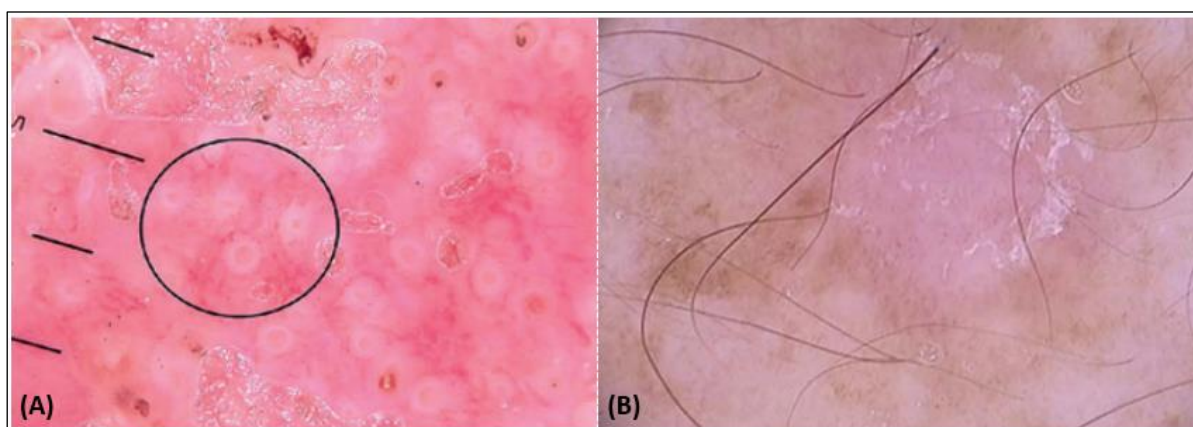


Figura 4. Dermatoscopia das queratoses actínicas. **(A)** QA facial, com evidente “padrão em morango”: tampões queratóticos amarelados nos óstios foliculares, cercados por halo esbranquiçado, com eritema (pseudorrede avermelhada) de fundo. É possível visualizar (círculo) vasos finos e ondulados ao redor do halo esbranquiçado. **(B)** QA em antebraço, exibindo escamas, eritema e vasos em ponto, em área de pele com alterações lentiginosas (Fonte: Zalaudek I et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. Br J Dermatol. 2006 | Reinehr CPH et al. Dermatoscopic patterns of nonfacial actinic keratosis: characterization of pigmented and nonpigmented lesions. Dermatol Surg. 2017).

O diagnóstico das QAs é eminentemente clínico, entretanto o exame anatomopatológico faz-se necessário nos casos duvidosos ou para fins de pesquisa^{1,4}. A perda da maturação ordenada da epiderme e a presença de queratinócitos atípicos são os achados histopatológicos característicos. Tipicamente, os queratinócitos dos folículos pilosos e dos ductos écrinos são poupados enquanto a atopia predomina na epiderme interanexial, gerando o padrão peculiar de

ortoqueratose e paraqueratose alternadas. Elastose solar e infiltrado linfocítico perivascular ou liquenoide são achados frequentes na derme subjacente²³.

Há diversos sistemas de classificação para QAs, tanto clínicos quanto histopatológicos²⁴. A classificação clínica mais utilizada é a de Olsen, que, avaliando a espessura e grau de hiperqueratose, diferencia as QAs em 3 escalas: 1 – leve (lesão mais palpável que visível), 2 – moderada (facilmente vista e sentida) e 3 – severa (bastante espessa, hiperqueratósica)^{24,25}. Mais recentemente, foi publicada escala de gravidade para QAs que, além da espessura e hiperqueratose, considera diâmetro e presença de exulceração como critérios clínicos a serem avaliados²⁶.

A classificação histológica criada por R wert-Huber et al e recomendada pela Diretriz Europeia de 2015 considera as QAs como CECs *in situ* precoces e as estratifica em três gradações, de acordo com extensão da presença de queratinócitos atípicos na epiderme: I – leve (queratinócitos atípicos nas camadas basal e suprabasal da epiderme); II – moderada (at pia restrita aos dois terços inferiores da epiderme); e III – severa (at pia ocupando além dos dois terços inferiores)^{27,28}. Em 2000, Cockerell havia publicado classificação similar, cunhando o termo KIN (*keratinocytic intraepithelial neoplasia* – neoplasia queratinoc tica intraepidérmica)   semelhança da terminologia utilizada para neoplasias de cérvix uterino (CIN - *cervical intraepithelial neoplasia*). Isto posto, KIN I corresponde a QAs em que a at pia se restringe ao terço inferior da epiderme, KIN II aos dois terços inferiores, e KIN III a toda a espessura da epiderme. Diferentemente da classificação de R wert-Huber et al, entretanto, Cockerell propunha achados clínicos associados a cada grau histopatol gico²⁹.

Não há correlação direta entre as gradações clínicas e histopatológicas, portanto não   possível prever o grau de at pia a partir da aparência clínica das lesões. Por conseguinte,   recomendável tratar todas as QAs, uma vez que estão associadas à maior incidência de CEC e   morbimortalidade consequente a este diagn stico^{3,24}.

1.2. Campo de cancerização cutâneo

Um estudo pioneiro realizado por Slaughter et al em 1953 demonstrou que, dentre os 783 pacientes com CEC da mucosa orofaríngea avaliados, todos apresentavam at pia histopatológica no ep t lio benigno contíguo ao tumor e, em muitos pacientes, houve ocorrência de múltiplos tumores³⁰. Esta observação permitiu

a proposição do conceito de campo de cancerização. Trata-se de uma área de células submetida a um agente carcinógeno em comum que, agindo sobre ela por tempo e intensidade de exposição suficientes, leva à formação de uma base clonal de células geneticamente alteradas³⁰⁻³².

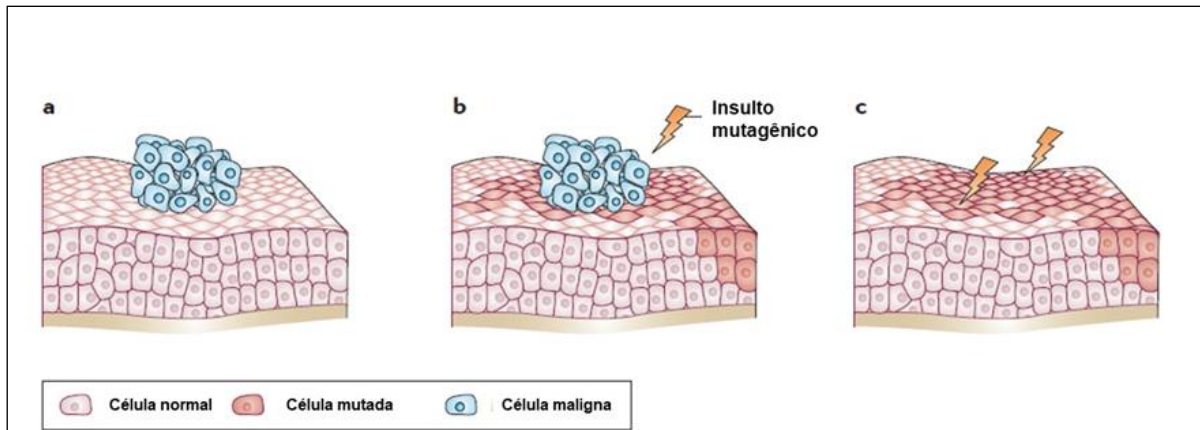


Figura 5. Campo de cancerização. **a)** Tumor esporádico: as células adjacentes ao tumor não apresentam mutações carcinogênicas; **b)** Tumor em campo de cancerização: células contíguas ao tumor podem compartilhar de algumas de suas mutações carcinogênicas, apesar de não apresentarem alterações morfológicas; **c)** Campo de cancerização: após insulto mutagênico na região, as células sofrem dano ao DNA. Estas células com alterações genéticas podem se expandir clonalmente, gerando um tecido contínuo de células predispostas ao câncer. (Fonte: Curtius K et al. An evolutionary perspective on field cancerization. Nat Rev Cancer. 2018).

Ao longo dos anos o conceito foi extrapolado para outros sítios, incluindo a pele, caracterizando o campo de cancerização cutâneo (CCC). Em áreas de pele fotoexposta, todas as células são submetidas ao insulto mutagênico provocado pela RUV, o que leva a proliferações clonais com mutação em p53. O CCC, então, é definido como atipia clínica multifocal, caracterizada por QAs e/ou CEC *in situ* com ou sem outras neoplasias malignas invasivas, ocorrendo em área cronicamente exposta a RUV³¹.

Materializando esta definição para a prática dermatológica, da mesma forma que o paciente com CCC manifesta múltiplas QAs, também as áreas de pele aparentemente sãs possuem células com alterações que favorecem a carcinogênese; logo, toda a região do CCC é foco de surgimento de neoplasias malignas, como CEC, carcinoma basocelular, entre outras. Deste modo, estes pacientes têm maior risco de múltiplos tumores cutâneos ao longo da vida^{3,31}. Como as QAs são o principal

marcador clínico do CCC e apresentam risco de transformação para CEC, estas neoplasias serão o foco de discussão neste texto.



Figura 6. Campo de cancerização cutâneo: múltiplas queratoses actínicas nos antebraços de idoso exposto cronicamente ao sol. Em comparação, sua pele do tórax protegida do sol não apresenta lesões evidentes (Fonte: Arquivo dos pesquisadores).

O CEC é o segundo mais frequente câncer de pele não melanoma e, por este motivo, apesar de ter um prognóstico relativamente favorável, tem grande relevância para a saúde pública^{33,34}. Uma vez que o paciente com CCC é sujeito à ocorrência de múltiplos CECs no decorrer da vida e o tratamento de escolha é a excisão cirúrgica, comumente estes pacientes são submetidos a numerosas abordagens cirúrgicas, o que impacta negativamente em sua qualidade de vida e traz altos custos em serviços de saúde³⁵. A taxa estimada de metástase nodal relacionada ao CEC é de 4% e a mortalidade associada a este diagnóstico específico é de 1,5%³⁶.

1.3. Tratamento das QAs e CCC

O tratamento das QAs e do CCC visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, erradicar lesões, prevenir CEC e evitar recidivas³⁷. Ao estabelecer um

plano de tratamento, é importante considerar: fatores de risco do paciente, número e localização das QAs, estratégias para minimizar exposição solar, mecanismo de ação, metabolização e perfil de efeitos adversos da terapia proposta³⁸.

No manejo das QAs, a proteção solar é uma recomendação consensual para todos os pacientes, abrangendo o uso habitual de protetor solar de amplo espectro, evitar exposição à RUV e uso de roupas com fotoproteção³⁹. O uso regular de fotoprotetores demonstrou reduzir a incidência de novas QAs em três ensaios clínicos controlados distintos⁴⁰⁻⁴², além de prevenir o surgimento de tumores queratinocíticos e reduzir custos em saúde⁴³.

Quanto às opções terapêuticas, elas podem ser direcionadas para o tratamento de lesões individuais (terapias destrutivas) ou do CCC^{4,15,39}.

Criocirurgia com nitrogênio líquido, curetagem, cirurgia, laser ablativo e eletrocoagulação são alternativas de tratamento para lesões isoladas, e podem ser realizadas no mesmo momento da consulta, sendo, então, boas opções para o tratamento de poucas QAs e, em especial QAs hiperqueratósicas. Entretanto, não tratam atipias da pele clinicamente normal e, por consequência, não previnem CEC oriundo destas células com alterações subclínicas. Assim, mesmo nos casos com indicação de terapias destrutivas pontuais, é conveniente a combinação com tratamentos do CCC⁴⁴.

Entre as modalidades terapêuticas e preventivas dirigidas ao CCC, existem opções tópicas e sistêmicas. Derivados sintéticos da vitamina A, os retinoides orais têm sido usados nas últimas décadas para a quimioprevenção de cânceres de pele não melanoma (CPNM) em pacientes de alto risco, como aqueles com genodermatoses que predispõem a CPNM e transplantados de órgãos sólidos^{4,45}. Etreinato, acitretina e isotretinoína já foram estudados para este propósito e, dentre eles, a acitretina é o medicamento com maior grau de evidência⁴⁶. Como o efeito dos retinoides é sobretudo preventivo e não curativo, sua administração deve ser contínua, e os efeitos adversos podem ser um obstáculo à manutenção do tratamento. Contudo, podem ser minimizados com orientação e acompanhamento adequados⁴⁷. Apesar de não haver definição conclusiva, os mecanismos de ação que justificam o uso dos retinoides para o CCC são: imunomodulação, indução de apoptose, controle do ciclo celular, inibição da ornitina descarboxilase, inibição da proliferação e queratinização celular e promoção da diferenciação celular^{48,49}.

A nicotinamida (vitamina B3 na forma amida), é cofator para produção de ATP, com efeitos fotoprotetores demonstrados *in vitro* e em modelos animais. Induz melhora da reparação do DNA, reduz a imunossupressão induzida por RUV, modula a produção de citocinas inflamatórias e a função de barreira da pele, além de restaurar os níveis de energia celular após exposição UV⁵⁰. A administração de 500mg de nicotinamida duas vezes ao dia por 12 meses foi associada a incidência 23% menor de CPNM em comparação ao grupo placebo em um ensaio clínico randomizado fase 3⁵¹. Ensaio clínico mais recente não evidenciou redução de QAs após 120 dias do uso de nicotinamida 500mg duas vezes ao dia em comparação ao placebo⁵². Dessa forma, mais estudos são necessários para corroborar a reprodutibilidade dos efeitos benéficos encontrados, bem como estabelecer padronização no regime de tratamento⁴.

Há considerável pluralidade de opções terapêuticas tópicas para o CCC, dentre as quais, 5-FU e imiquimode possuem o maior nível de evidência e recomendação^{4,27,39}. Configuram também como alternativas locais para manejo do CCC: diclofenaco, terapia fotodinâmica (TFD) com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou metilaminolevulinato (MAL), colchicina, tirbanibulina, entre outras^{4,39}. Nenhum evento adverso grave ou sistêmico é atribuído às terapias locais, enquanto reações cutâneas locais ocorrem frequentemente, em especial com 5-FU e imiquimode⁵³.

Imiquimode é uma amina imidazoquinolina com propriedades antivirais e antitumorais devido sua capacidade de induzir a produção de várias citocinas que, por sua vez, estimulam braços inatos e adquiridos do sistema imunológico⁵⁴. No Brasil, está disponível apenas na concentração de 5%, mas mundialmente o creme a 3,75% demonstrou ser eficaz e apresentar menos efeitos adversos locais⁵⁵. A aplicação tópica do creme de imiquimode a 5% três vezes por semana por 16 semanas levou a *clearance* completo das lesões em 57,1% dos pacientes (*versus* 2,2% no grupo placebo) e a *clearance* parcial ($\geq 75\%$) em 72,1% (*versus* 4,3% para o placebo), na avaliação após 8 semanas de término de tratamento⁵⁶.

O diclofenaco é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) amplamente utilizado via oral desde 1973. O mecanismo de ação proposto para seu uso no CCC é a inibição da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), que levaria à redução de prostaglandinas, inibição da angiogênese e indução de apoptose^{57,58}. A formulação tópica de diclofenaco sódico 3%, em combinação com ácido hialurônico 2,5%, é o único AINE aprovado nos Estados Unidos e na Europa para o tratamento de QAs. A administração

duas vezes ao dia por 60 dias demonstrou superioridade ao placebo em ensaio clínico envolvendo 195 pacientes (*clearance* completo de 33% *versus* placebo 10%)⁵⁹. Em comparação com 5-FU e imiquimode, desencadeia menos efeitos adversos, mas o período de tratamento é mais prolongado⁵⁸.

Tabela 2. Principais tratamentos tópicos de uso domiciliar para o tratamento de QAs e CCC: ensaios clínicos placebo-controlados

Agente	Posologia	Área de tratamento	Resultados
Fotoprotetor	Fotoprotetor FPS 17 diariamente por 6 meses ⁴⁰	Cabeça, pescoço, antebraços e mãos	Redução média de $0,6 \pm$ QAs por sujeito vs. aumento de $1,0 \pm 0,3$ no grupo placebo, após 6 meses da inclusão
5-fluorouracil	5-FU 5% em creme 2x/dia por 4 semanas ⁷⁴	Face e orelhas	38% de <i>clearance</i> total vs. 17% no grupo placebo, após 6 meses de término de tratamento
Imiquimode	Imiquimode 5% em creme 3x/sem por 16 semanas ⁵⁶	Face ou couro cabeludo	57,1% de <i>clearance</i> total vs. 2,2% no grupo placebo, após 8 semanas após término de tratamento
Diclofenaco sódico	Diclofenaco sódico 3% + ácido hialurônico 2,5% em gel 2x/dia por 60 dias ⁵⁹	Face, couro cabeludo, dorso das mãos	33% de <i>clearance</i> total vs. 10% no grupo placebo, após 60 dias do início do tratamento
Tirbanibulina	Tirbanibulina 1% em pomada 1x/dia por 5 dias ⁶⁵	Face e couro cabeludo	44% de <i>clearance</i> total vs. 5% no grupo placebo, após 57 dias do início do tratamento

A TFD consiste na interação entre um fotossensibilizador, o comprimento de onda apropriado e o oxigênio. A reação gera EROs nas células, que absorvem o fotossensibilizador, causando sua morte por necrose ou apoptose, enquanto poupa o tecido circundante⁶⁰. O 5-ALA e o MAL são os dois agentes fotossensibilizantes mais utilizados, mas sua disponibilidade difere de país para país. A TFD pode ser executada por meio de fontes artificiais que geram comprimentos de onda específicos de luz visível ou através de luz solar (*daylight photodynamic therapy*), sendo esta última

menos dolorosa para o paciente⁶¹. Estudo recente demonstrou que a taxa de incidência de CEC após um ano de tratamento foi maior com TFD em comparação a 5-FU e imiquimode⁶².

Atualmente, a tirbanibulina tem sido estudada para o tratamento de CCC⁶³. Trata-se de um inibidor de microtúbulos e novo agente antiproliferativo em queratinócitos. 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 invasivo⁶⁴. 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 discretos⁶⁵.

A busca por novos medicamentos para o tratamento de QAs e CCC se justifica pela necessidade de drogas que tenham melhor tolerância, esquema posológico mais cômodo, maior eficácia e maior segurança do que os tratamentos já estabelecidos.

1.4. 5-Fluorouracil

O 5-FU é um análogo de pirimidina (uracila), com um átomo de flúor na posição C-5, no lugar do hidrogênio⁶⁶. A ação antitumoral do 5-FU foi descrita primariamente em 1957⁶⁷, e há mais de 50 anos tem sido usado para tratamento lesões cutâneas pré-malignas e malignas^{68,69}.

Após entrar na célula, o 5-FU sofre ribosilação e fosforilação e o produto final destas reações liga-se à timidilato sintase, que é inibida e deixa de converter nucleotídeos de desoxiuridina em nucleotídeos de timidina. A depleção de timidina leva à redução da síntese de DNA, redução do crescimento celular e morte celular⁷⁰. O desbalanço de nucleotídeos naturais e o excesso de subprodutos do 5-FU leva à incorporação incorreta de nucleotídeos ao DNA⁷¹. Metabólitos do 5-FU também são amplamente incorporados ao RNA, impedindo sua função e processamento normais, o que provoca profundos efeitos sobre o metabolismo e viabilidade celular⁶⁶. Além de interferir no processamento de ácidos nucleicos, estudos *in vitro* sugerem que o 5-FU aumenta a expressão de p53, gene supressor de tumor^{72,73}.

Como o 5-FU interfere no processo de replicação celular, células com alto índice mitótico são mais suscetíveis ao seu efeito citotóxico, enquanto a pele normal aparenta ser bem menos sensível a estes efeitos⁷⁰.

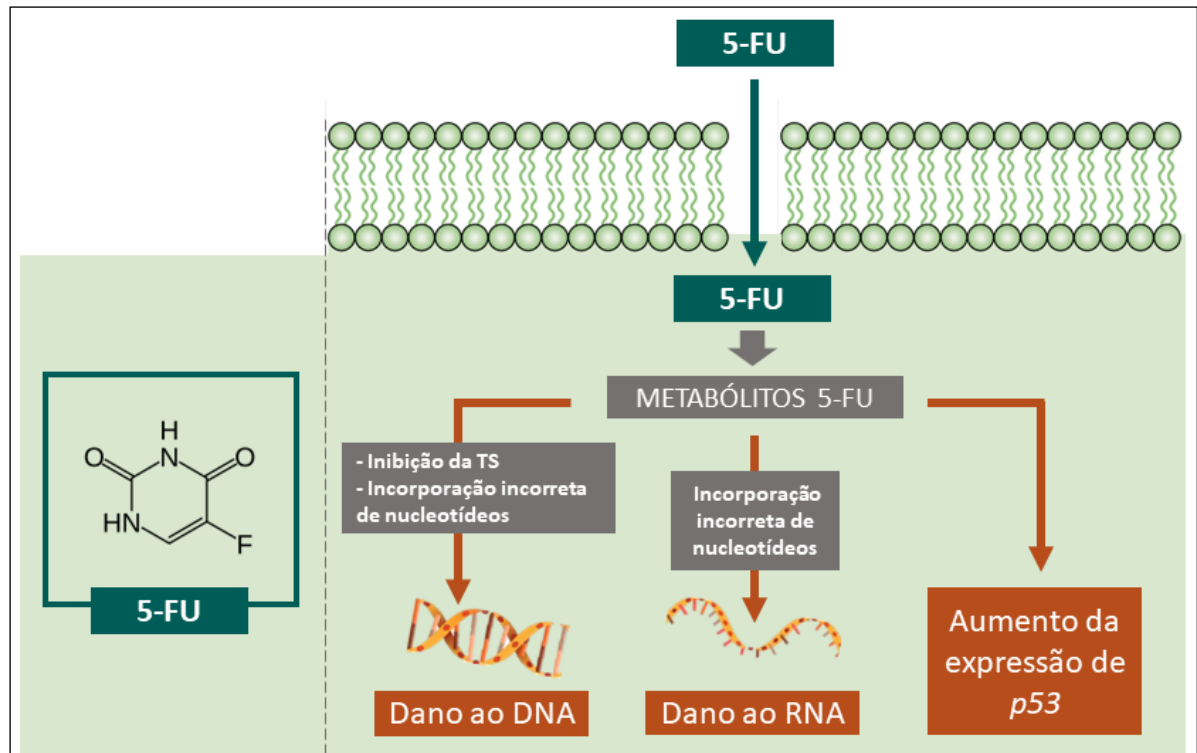


Figura 7. Mecanismo de ação do 5-FU em células hiperproliferativas. TS = timidilato sintase. (Adaptado de: Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. J Dermatolog Treat. 2012)

As concentrações de 5-FU variam de 0,5% a 5% para o tratamento de QAs e CCC, mas no Brasil apenas o creme de 5% está disponível comercialmente. Para pacientes imunocompetentes, seu nível de recomendação é forte^{4,39}, tendo sido constatado 38% de *clearance* total de QAs após seis meses do término do tratamento com 5-FU 5% duas vezes ao dia por quatro semanas⁷⁴. Outrossim, recente ensaio clínico com 602 pacientes comparou a efetividade de 5-FU, imiquimode, TFD-MAL e mebutato de ingenol na redução da contagem de QAs após 12 meses do término dos tratamentos, evidenciando superioridade do 5-FU⁷⁵.

Entre as terapias tópicas mais frequentemente prescritas para CCC, 5-FU tem o melhor custo-benefício⁷⁶, e seu uso reduz os gastos com o manejo do CCC ao longo dos anos³⁹. As reações adversas locais são um empecilho à aderência completa ao tratamento. Em um estudo que avaliou a ocorrência de efeitos adversos em pacientes

tratados com 5-FU 5% duas vezes ao dia por quatro semanas, foram evidenciados os seguintes achados, em ordem decrescente de frequência: eritema intenso (46,7%), prurido (28,9%), sensação de queimação (21,5%), crostas (19,3%) e descamação (18,5%)⁷⁷. Com a devida orientação aos pacientes e a utilização de medidas auxiliares para minimizar as reações adversas, como vaselina e/ou corticoides tópicos, há melhor adaptação ao tratamento⁷⁸.

Em vista do exposto, 5-FU pode ser considerado primeira linha de tratamento para o campo de cancerização e, assim sendo, é frequentemente utilizado para comparação na investigação de novas drogas⁷⁹.

1.5. Colchicina

A colchicina é uma das drogas mais antigas ainda em uso na atualidade. É um alcaloide natural extraído do corno da planta *Colchicum autumnale* (e outras espécies do gênero *Colchicum*) e seu uso como planta medicinal para dores articulares remonta a 1550 a.C., conforme consta no Papiro Ebers⁸⁰. Foi isolada pela primeira vez em 1820 e hoje permanece como tratamento convencionado para gota e febre familiar do Mediterrâneo⁸¹. O uso para tratamento de QAs foi descrito em 1968 por Marshall e se fundamenta na ação antimitótica da droga⁸².

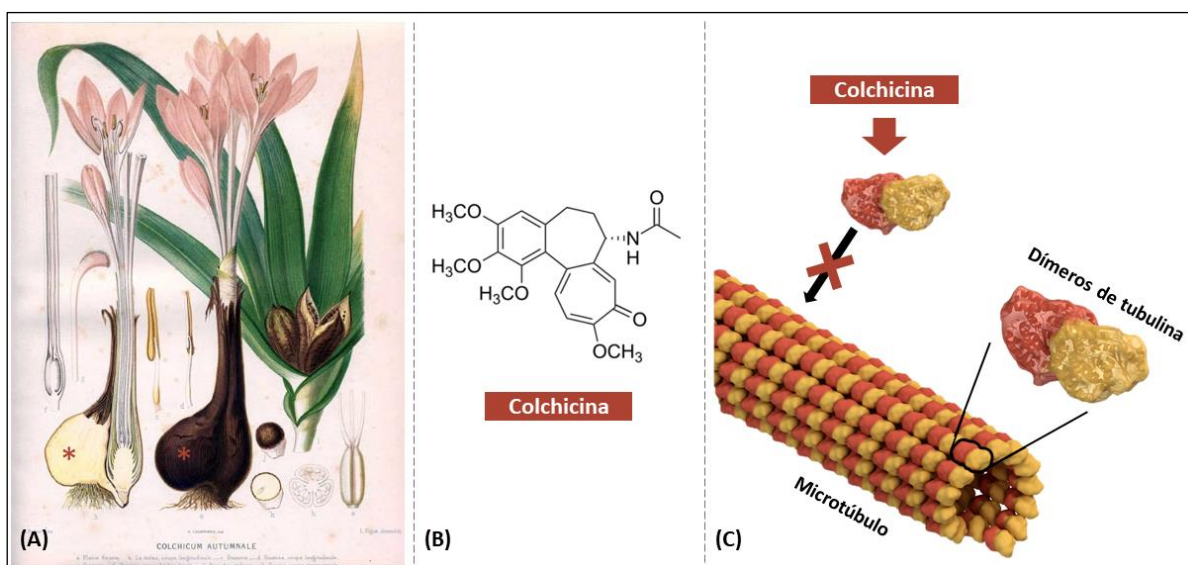


Figura 8. (A) *Colchicum autumnale*, (*) Corno da planta, de onde é extraída a colchicina (COL); **(B)** Estrutura química da COL; **(C)** A ligação da COL com dímeros de tubulina interfere na formação dos microtúbulos (Fontes: Tsoucalas G, Sgantzios M. Severus latrosophista, Theodosius the Philosopher and Jacobus Psychrestos, introducing Colchicum as an innovative treatment for podagra in the early

Byzantine period. *Mediterr J Rheumatol*. 2017 | Grimaître M et al. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000).

Os microtúbulos são estruturas proteicas constituintes do citoesqueleto celular, formados pela polimerização de dímeros de tubulina, que se organizam em forma de um cilindro oco. Além da função estrutural, têm papel vital no transporte celular e na formação do fuso mitótico. Ao ligar-se a dímeros de tubulina, a colchicina compromete a composição dos microtúbulos e a divisão celular, interrompendo a mitose em metáfase, além de interferir na mobilidade celular⁸³.

Em 2000, o primeiro ensaio clínico que avaliou a eficácia da COL para tratamento das QAs envolveu 20 pacientes, sendo que 10 utilizaram placebo e os outros 10 aplicaram gel de COL a 1% duas vezes ao dia por 10 dias na fronte e couro cabeludo, evidenciando *clearance* total das QAs em 70% dos pacientes tratados após 60 dias⁸³. Outro ensaio clínico comparou duas concentrações distintas de creme de COL, a 0,5% e 1%. Os dois grupos apresentaram taxas semelhantes de resolução completa das QAs, sem diferença estatística entre as duas concentrações avaliadas⁸⁵.

O primeiro ensaio clínico autocontrolado comparativo com COL, comparou a COL 0,5% em creme duas vezes ao dia por 10 dias *versus* uma sessão de TFD-MAL nos antebraços, com redução na contagem de QAs em ambos os grupos, sem diferença estatística (*clearance* completo 17% COL *versus* 19% TFD-MAL)⁸⁶. Ensaio clínico mais recente comparando COL *versus* mebutato de ingenol ou filtro solar, associados ou não a *Polypodium leucatomos* via oral, evidenciou *clearance* completo de 14,7% com uso de COL (*versus* 16,1% para mebutato de ingenol e 2,8% para filtro solar), o que demonstra a consistência dos resultados da COL como uma opção de tratamento do CCC⁸⁷.

Não há apresentações tópicas industrializadas de COL, sendo possível, entretanto, obter formulações de uso tópico contendo COL através de farmácias de manipulação. Em relação à solubilidade, 1 g de COL dissolve-se em 22 ml de água, 220 ml de éter, 100 ml de benzeno, livremente em álcool ou clorofórmio e é praticamente insolúvel em éter de petróleo ou vaselina⁸⁸. A COL escurece quando exposta à luz e deve ser armazenada em recipientes resistentes à luz⁸⁹.

Não há nenhum estudo publicado comparando COL a 5-FU e são escassos estudos comparativos com quaisquer outras opções terapêuticas para CCC. Esse

modelo de estudo é pertinente para tornar mais sustentado o posicionamento da COL como tratamento de QAs e CCC.

REFERÊNCIAS

- 1) Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87:425-34.
- 2) Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):502-18.
- 3) Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, et al. Ten-year follow-up of persons with sun-damaged skin associated with subsequent development of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):559-65.
- 4) Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-57.
- 5) Dermatologia SB, Miot HA, Penna GO, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):916-28.
- 6) Lucas R, Prüss-Üstün A, World Health Organization. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment; 2006.
- 7) Eder J, Prillinger K, Korn A, et al. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1415-21.
- 8) Ferrándiz C, Plazas MJ, Sabaté M, et al. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(8):674-80.
- 9) Akdeniz M, Hahnel E, Ulrich C, et al. Prevalence and associated factors of skin cancer in aged nursing home residents: A multicenter prevalence study. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215379.
- 10) Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161:78-84.
- 11) O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):253-61.
- 12) Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:564-73.
- 13) Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1 Suppl 1):S10-9.
- 14) Sage E, Girard PM, Francesconi S. Unravelling UVA-induced mutagenesis. *Photochem Photobiol Sci.* 2012 Jan;11(1):74-80.
- 15) de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, et al. Actinic keratosis - review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400-7.
- 16) Weber A, Tizek L, Biedermann T, et al. High-risk body sites for actinic keratosis in outdoor and indoor workers: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):655-7.
- 17) Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1159-64.
- 18) Rstom S, Abdalla B, Blumetti T, et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy in actinic keratosis, intraepithelial carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma. *J Drugs Dermatol.* 2022;21(3):259-68.
- 19) Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):589-97.
- 20) Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63(3):361-74.

- 21) Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):951-6.
- 22) Reinehr CPH, Garbin GC, Bakos RM. Dermatoscopic patterns of nonfacial actinic keratosis: characterization of pigmented and nonpigmented lesions. *Dermatol Surg*. 2017;43(11):1385-91.
- 23) Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol*. 2007;157 Suppl 2:18-20.
- 24) Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1303-7.
- 25) Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):738-43.
- 26) Arruda GO, Miola AC, Miot HA, et al. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surg Cosmet Dermatol*. 2022;14:e20220083.
- 27) Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis - international league of dermatological societies in cooperation with the european dermatology forum - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2069-79.
- 28) Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early *in situ* squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl 3:8-12.
- 29) Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11-7.
- 30) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-8.
- 31) Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, et al. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):709-17.
- 32) Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(1):19-32.
- 33) Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):237-47.
- 34) Bander TS, Nehal KS, Lee EH. Cutaneous squamous cell carcinoma: updates in staging and management. *Dermatol Clin*. 2019;37(3):241251.
- 35) Yoon J, Pibbs CS, Chow A, Weinstock MA; Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial Group. Impact of topical fluorouracil cream on costs of treating keratinocyte carcinoma (nonmelanoma skin cancer) and actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):501-7.
- 36) Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):957-66.
- 37) Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):677-684.
- 38) Stockfleth E. The paradigm shift in treating actinic keratosis: a comprehensive strategy. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(12):1462-7.
- 39) Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e209-33.
- 40) Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1147-51.

- 41) Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A Randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139:451-5.
- 42) Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995;131:170-5.
- 43) Gordon L, Olsen C, Whiteman DC, et al. Prevention *versus* early detection for long-term control of melanoma and keratinocyte carcinomas: a cost-effectiveness modelling study. *BMJ Open*. 2020;10(2):e034388.
- 44) Dirschka T, Gupta G, Micali G, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(5):431-442.
- 45) Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, et al. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(4):456-64.
- 46) Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005414.
- 47) Otley CC, Stasko T, Tope WD, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: practical dosing and management of adverse effects. *Dermatol Surg*. 2006;32(4):562-8.
- 48) Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin Therapy Lett*. 2010;15(7):1-4.
- 49) Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(8):1363-74.
- 50) Damian DL. Nicotinamide for skin cancer chemoprevention. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):174-80.
- 51) Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1618-26.
- 52) Ferreira ER, Miola AC, Lima TRR, et al. Efficacy of intermittent topical 5-fluorouracil 5% and oral nicotinamide in the skin field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2021;96(6):784-7.
- 53) Rajkumar JR, Armstrong AW, Kircik LH. Safety and tolerability of topical agents for actinic keratosis: A systematic review of phase 3 clinical trials. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(10):s4-s14.
- 54) Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol*. 2003;149 Suppl 66:5-8.
- 55) Alomar A, Stockfleth E, Dirschka T, et al. Efficacy and Safety of Imiquimod 3.75% from Lmax in Actinic Keratosis According to Fitzpatrick Skin Type. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(3):285-9.
- 56) Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, 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.
- 57) Thomas GJ, Herranz P, Cruz SB, et al. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12800.
- 58) 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.
- 59) Rivers JK, Arlette J, Shear N, et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):94-100.
- 60) Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin*. 2014;32(3):415-25.
- 61) Morton CA, Braathen LR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):647-56.

- 62) Cheng B, Veerabagu S, Miller CJ, et al. A comparison of invasive squamous cell carcinoma greater than 1 year after treatment with 5-fluorouracil, imiquimod, or photodynamic therapy with aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(3):592-6.
- 63) Chen A, Kwong A, Hu JC. Field cancerization in dermatology: updates on treatment considerations and emerging therapies. *Cutis.* 2022;109(5):245-7.
- 64) Dlott AH, Di Pasqua AJ, Spencer SA. Tirbanibulin: topical treatment for actinic keratosis. *Clin Drug Investig.* 2021;41(9):751-5.
- 65) Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2021;384(6):512-20.
- 66) Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(5):330-8.
- 67) Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957;179(4561):663-6.
- 68) Klein E, Helm F, Milgrom H, et al. Tumors of the skin. II. Keratoacanthoma; local effect of 5-fluorouracil. *Skin (Los Angeles).* 1962;1:153-6.
- 69) Goldman L. The response of skin cancer to topical therapy with 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Rep.* 1963;28:49-52.
- 70) Moore AY. Clinical applications for topical 5-fluorouracil in the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(6):328-35.
- 71) Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(2):83-9.
- 72) Longley DB, Boyer J, Allen WL, 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.
- 73) Ju J, Schmitz JC, Song B, et al. Regulation of p53 expression in response to 5-fluorouracil in human cancer RKO cells. *Clin Cancer Res.* 2007 Jul;13(14):4245-51.
- 74) Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):952-60.
- 75) Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2019;380(10):935-46.
- 76) Jansen MHE, Kessels JPHM, Merks I, et al. A trial-based cost-effectiveness analysis of topical 5-fluorouracil vs. imiquimod vs. ingenol mebutate vs. methyl aminolaevulinate conventional photodynamic therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):738-44.
- 77) Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, et al. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2021;185(5):1050-2.
- 78) Maarouf M, Kromenacker BW, Brucks ES, et al. Reducing unpleasant side effects of topical 5-Fluorouracil treatment for actinic keratosis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(2):175-9.
- 79) Wu Y, Tang N, Cai L, et al. Relative efficacy of 5-fluorouracil compared with other treatments among patients with actinic keratosis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12822.
- 80) Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):350-6.
- 81) Konda C, Rao AG. Colchicine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(2):201-5.
- 82) Marshall J. Treatment of solar keratoses with topically-applied cytostatic agents. *Br J Dermatol.* 1968;80(8):540-2.

- 83) Grimaître M, Etienne A, Fathi M, et al. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000;200(4):346-8.
- 84) 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):106-9.
- 85) Akar A, Bülent Taştan H et al. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatolog Treat*. 2001;12(4):199-203.
- 86) 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.
- 87) Miola AC, Miot AH. Eficácia do *Polypodium leucatomos* oral, colchicina creme e mebutato de ingenol no tratamento de queratoses actínicas e campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado. *An Bras Dermatol*. 2022;S0365-0596(22)00296-3.
- 88) O'Neil MJ, editor. *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, 2006.
- 89) American Society of Health System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2009*. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2009.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do creme de colchicina 0,5% *versus* creme de 5-FU 5% no tratamento do CCC em pacientes imunocompetentes com múltiplas QAs nos antebraços.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar o *clearance* completo e parcial dos tratamentos;
2. Avaliar a redução percentual na contagem das QAs na área tratada;
3. Comparar a atividade do CCC antes e após ambos os tratamentos, através da escala de gravidade das QAs (EGQA);
4. Comparar a melhora dos sinais de envelhecimento associados ao CCC, através da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA)
5. Avaliar a tolerabilidade de ambos os tratamentos;
6. Identificar perfil epidemiológico dos pacientes tratados.

3. MANUSCRITO

Periódico: Anais Brasileiros de Dermatologia

Tipo de artigo: Artigo Original

Título: Eficácia e segurança do creme de colchicina 0,5% *versus* creme de 5-fluorouracil 5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado

Autores:

Amanda Soares Teixeira

Médica Dermatologista

E-mail: amandateixeira.dermato@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9072-8913

Abreviatura: Teixeira, AS

Anna Carolina Miola

Professora Assistente do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: anna.c.miola@unesp.br

ORCID: 0000-0001-8926-734X

Abreviatura: Miola, AC.

Hélio Amante Miot

Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: heliomiot@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2596-9294

Abreviatura: Miot, H.A.

Word count: 3201

Tables: 3

Figures: 2

Autor correspondente:

Amanda Soares Teixeira

Departamento de Dermatologia

Instituto Lauro de Souza Lima - ILSL

Rod. Cmte. João Ribeiro de Barros, s/n

Distrito Industrial Marcus Vinícius Feliz Machado, Bauru/SP, 17039-800

Email: amandateixeira.dermato@gmail.com

Resumo

Fundamentos: O tratamento das queratoses actínicas (QAs) e campo de cancerização cutâneo (CCC) visa prevenir a ocorrência de neoplasias como o carcinoma espinocelular. 5-Fluorouracil (5-FU) é droga de primeira linha para tratar CCC e a colchicina (COL) tópica revelou-se promissora, apesar de poucos ensaios clínicos disponíveis.

Objetivo: Avaliar a eficácia do creme de COL 0,5% *versus* creme de 5-FU 5% no tratamento do CCC.

Método: Ensaio clínico randomizado, aberto e autocontrolado. Quarenta e cinco pacientes (90 antebraços), com 3 a 10 QAs em cada antebraço, utilizaram creme de COL 0,5% duas vezes ao dia por 7 dias em um antebraço e creme 5-FU 5% duas vezes ao dia por 21 dias no outro antebraço. Os efeitos adversos foram avaliados após 14 dias e os desfechos 90 dias após a inclusão, sendo o desfecho primário o *clearance* completo de QAs e os desfechos secundários o *clearance* parcial ($\geq 50\%$), redução percentual na contagem de QAs, avaliação da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA), da escala de gravidade das QAs (EGQA) e de efeitos adversos.

Resultados: A idade média dos participantes foi de 67,3 anos e 62% eram mulheres. Após 14 dias, COL foi associado a mais dor, edema e descamação, enquanto 5-FU ocasionou mais crostas. Em D90, houve *clearance* completo das QAs em 37% (IC 95% 24%–49%) e *clearance* parcial em 85% (IC 95% 76%–93%) dos antebraços tratados com 5-FU, *versus* 17% (IC 95% 7%–27%) e 78% (IC 95% 66%–88%) para COL. Todavia, na comparação entre as intervenções, não foram encontradas diferenças quanto ao *clearance* total ($p=0,077$) nem *clearance* parcial ($p=0,508$). Houve redução percentual de 75% na contagem de QAs dos antebraços submetidos

a 5-FU (IC 95%: 66%–83%) e de 64% nos tratados com COL (IC 95%: 55%–72%), também sem diferenças entre si ($p=0,069$). Quanto à EFA e EGQA, houve melhora com o tempo em ambos os grupos, sem diferenças quanto à EFA ($p=0,654$) e com superioridade do 5-FU sobre a COL na análise da EGQA ($p= 0,012$).

Limitações: Estudo unicêntrico.

Conclusões: 5-FU e COL são eficazes para tratamento do CCC, sem superioridade de um sobre o outro na redução de contagem de QAs. 5-FU foi superior em reduzir a gravidade das QAs. COL provocou mais dor, edema e descamação, contudo, 5-FU ocasionou mais crostas.

Texto Principal

Introdução

Queratoses actínicas (QAs) são proliferações atípicas de queratinócitos induzidas por radiação, em especial ultravioleta, decorrente de exposição solar crônica¹. Classicamente, são consideradas lesões pré-malignas, com potencial de evolução para carcinoma espinocelular (CEC) de até 0,075% ao ano para uma lesão individual². Para além da análise de lesões individuais, pacientes com múltiplas QAs apresentam uma incidência acumulada de CEC muito superior à dos pacientes sem QAs³. O campo de cancerização cutâneo (CCC) é caracterizado por múltiplas QAs e/ou CEC *in situ*, ocorrendo em área cronicamente exposta à radiação ultravioleta⁴.

O tratamento das QAs e do CCC visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, erradicar lesões, prevenir a emergência de malignidades cutâneas e evitar recidivas⁵. As opções terapêuticas podem ser direcionadas para o tratamento de lesões individuais (terapias destrutivas) ou do CCC^{6,7}. Uma vez que as atipias que predis põem o surgimento de neoplasias malignas ocorrem mesmo em áreas sem lesões clinicamente visíveis, é recomendável tratar todo o CCC e, neste contexto, os tratamentos tópicos são as opções mais utilizadas.

5-FU é um análogo de pirimidina com ação antitumoral descrita primariamente em 1957⁸, e há mais de 50 anos é usado para tratamento lesões cutâneas pré-malignas e malignas⁹. Sua ação decorre principalmente da inibição da timidilato sintase e, como interfere no processo de replicação celular, células com alto índice mitótico são mais suscetíveis ao seu efeito citotóxico, enquanto células normais aparentam ser bem menos sensíveis a estes efeitos¹⁰. As reações adversas locais

são um empecilho à aderência completa ao tratamento, que costuma durar de 14 a 28 dias¹¹.

A colchicina (COL) é uma das drogas mais antigas ainda em uso na atualidade. É um alcaloide natural extraído do corno da planta *Colchicum autumnale* e outras espécies do gênero *Colchicum*¹². O uso para tratamento de QAs foi descrito em 1968 por Marshall e se fundamenta na ação antimitótica da droga, uma vez que compromete a composição dos microtúbulos e a divisão celular. Em 2000, o primeiro ensaio clínico que avaliou a eficácia da COL para tratamento das QAs evidenciou *clearance* total de 70% nas QAs do couro cabeludo de pacientes tratados com COL após 60 dias¹³.

A busca por novas opções de tratamento, que possam oferecer maior tolerância, aderência, eficácia e/ou segurança que as existentes, é desejável. Apesar de décadas terem se passado desde os primeiros relatos do seu uso para tratamento de QAs, há poucos ensaios clínicos publicados que permitam estabelecer a eficácia e segurança da COL para tratamento de QAs e CCC. Além disso, não há estudo comparando COL a 5-FU no tratamento para CCC. Este estudo, então, tem por objetivo avaliar a eficácia do creme de COL 0,5% *versus* creme de 5-FU 5% no tratamento do CCC em pacientes imunocompetentes com múltiplas QAs nos antebraços.

Métodos

Ensaio clínico randomizado, aberto, autocontrolado, comparando creme de COL 0,5% *versus* creme de 5-FU 5%, realizado no Ambulatório de Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (nº 3.751.592), registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-487ctp>) e financiado pelo Fundo de Apoio à Dermatologia (FUNADERM).

Após concordância e assinatura do termo de consentimento, foram incluídos 45 pacientes imunocompetentes, de ambos os sexos, com mais de 18 anos e com diagnóstico clínico de três a dez QAs em cada antebraço, que não tivessem realizado quaisquer tratamentos para QA ou CCC nos últimos seis meses.

Os critérios de exclusão definidos foram: dermatoses extensas afetando um dos antebraços, hipersensibilidade ou alergia sabida a alguma das substâncias estudadas, imunossupressão por medicamentos e/ou doenças, gestação,

amamentação e uso de retinoides, anti-inflamatórios ou qualquer outro tratamento tópico na região avaliada.

Os participantes foram randomizados para receber 5-FU ou COL nos antebraços, em alocação de 1:1, gerada por simulação computacional (randomização em bloco). A randomização foi executada por pesquisador não envolvido na avaliação dos pacientes, com alocação sequencial, e a inclusão e avaliação dos pacientes foi realizada por outro pesquisador. Cada indivíduo foi submetido aos dois tratamentos, um em cada antebraço. 5-FU foi aplicado duas vezes ao dia por 21 dias e COL duas vezes ao dia por 7 dias. Os pacientes também receberam filtro solar para uso regular em ambos os antebraços durante todo o período do estudo. A aplicação das medicações e do filtro solar foi realizada pelos próprios pacientes.

Na inclusão, cada participante recebeu um pacote correspondente ao seu grupo de randomização, contendo: (1) três tubos de 15g de creme de 5-FU 5% (Efurix®, Valeant); (2) 1 frasco resistente à luz *airless* de 20g (liberação de 1g por *pump*) de creme de COL 0,5% (produto manipulado, Farmácia Específica Ltda.); (3) dois tubos de 200ml de filtro solar (Protetor Solar Corporal Neutrogena® Sun Fresh FPS30); (4) folha com orientações de uso, telefone para contato e com ilustração demonstrando área e lado em que cada medicação deveria ser utilizada, além do modo de uso de acordo com grupo de randomização. Todas as embalagens das medicações foram etiquetadas em “direito” ou “esquerdo” (também ilustração do antebraço correspondente) e com a forma de uso de cada droga, obedecendo à randomização dos antebraços, para diminuir o risco de confusão entre os tratamentos.

Para cada paciente, o estudo teve 90 dias de duração, com três avaliações: (1) D0 - inclusão, contagem de QAs em cada antebraço, escala de fotoenvelhecimento de antebraços (EFA) e escala de gravidade das QAs (EGQA); (2) D14 - avaliação de tolerabilidade e efeitos adversos; (3) D90 - contagem de QAs, EFA e EGQA (Figura 1).

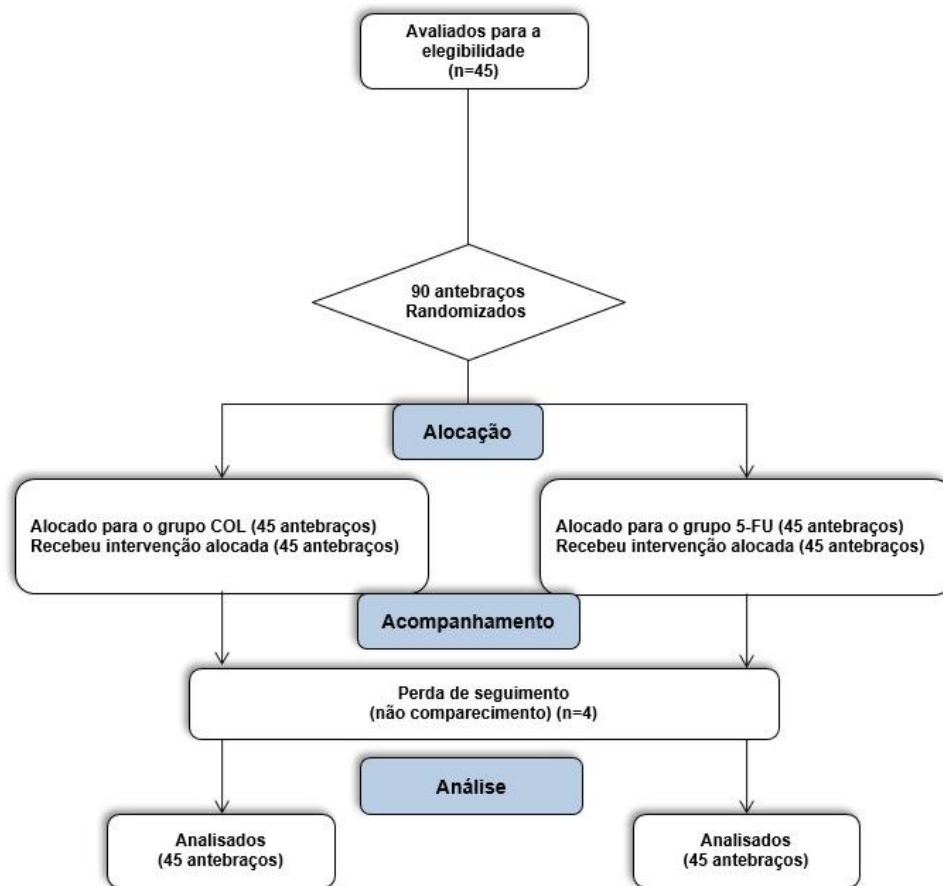


Figura 1. Fluxograma CONSORT do estudo.

Para a avaliação e tratamento, foi definida a face dorsal de cada antebraço, como a área delimitada por uma linha imaginária que liga os processos estiloides da ulna e do rádio, a borda medial do antebraço, borda lateral do antebraço e uma linha que une o epicôndilo lateral à fossa antecubital (Figura 2).

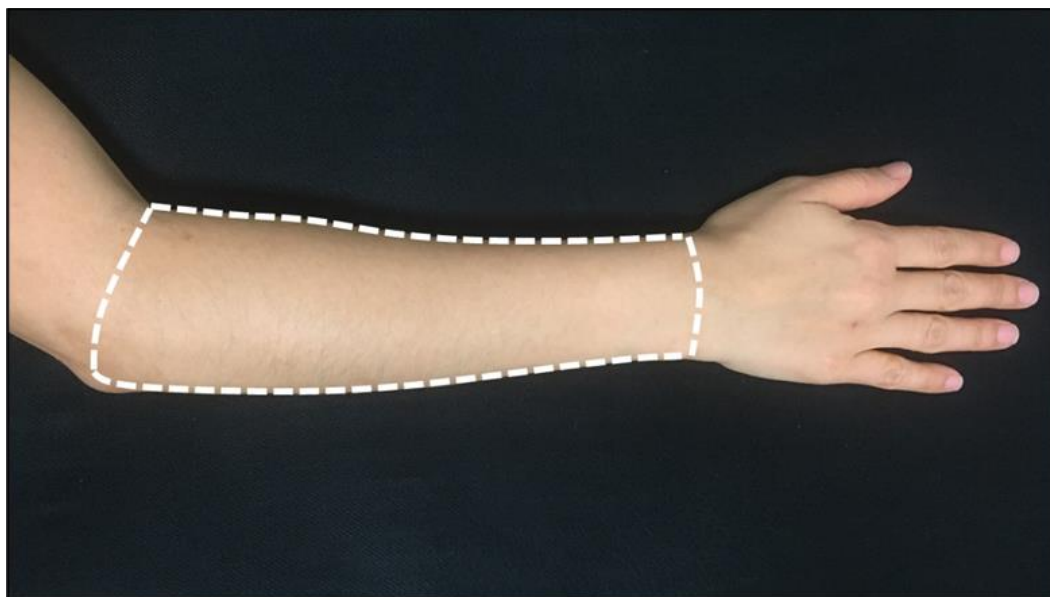


Figura 2. Representação da área submetida aos tratamentos - face dorsal do antebraço (Fonte: Arquivo dos pesquisadores).

Após marcação das QAs com caneta, foi realizada a contagem e confirmação da contagem para cada antebraço, pelo mesmo avaliador em ambas as avaliações.

A EFA é uma escala validada, que mensura o grau de envelhecimento dos antebraços através do número de QAs superficiais e hipertróficas, quantidade e gravidade de rugas, lentigos solares, púrpuras visíveis, cicatrizes atróficas estelares, elastose e perda de elasticidade. Cada critério possui um peso e, ao final da avaliação, os valores são somados resultando em número que varia de 0 a 192¹⁴.

A EGQA permite avaliar resposta a modalidades terapêuticas para CCC de forma qualitativa, sendo complementar à contagem de QAs. Diâmetro em milímetros, grau de hiperqueratose e exulceração de cada QA são parâmetros considerados, e o valor final da EGQA é dado pela somatória da pontuação de todas as QAs na área avaliada¹⁵.

O desfecho primário avaliado foi a taxa de *clearance* completo de QAs em cada antebraço. Os desfechos secundários foram *clearance* parcial (redução $\geq 50\%$ da contagem de QAs), redução na contagem de QAs, melhora da EFA, redução da EGQA e avaliação dos efeitos adversos.

A comparação dos efeitos adversos provocados por terapias tópicas com posologias distintas, em um mesmo paciente, pode ser complexa, uma vez que o ápice das reações locais ocorre em momentos diferentes. O creme de COL teve seu uso avaliado, na maioria dos estudos, no esquema de duas vezes ao dia por 10 dias¹⁶.

¹⁸. Ensaios clínicos prévios com COL tópica realizados pelo nosso grupo de pesquisa revelaram que os últimos dias de tratamento levaram a reações locais mais acentuadas^{16,17}. No presente estudo, adotamos curso mais curto, de 7 dias, de modo a avaliar se a redução do período de tratamento demonstraria a mesma eficácia, mas com menos efeitos adversos. De outro modo, a posologia usual do creme de 5-FU 5% para o tratamento de QAs é de duas vezes ao dia por 2 a 4 semanas, sendo que os efeitos adversos são mais intensos quanto mais prolongado o esquema terapêutico¹⁹. Diante do exposto, foi estabelecido curso de tratamento de 7 dias para COL, de 21 dias para 5-FU e a avaliação de efeitos adversos foi realizada após 14 dias do início dos tratamentos, momento considerado oportuno para não supervalorizar a ocorrência de reações locais por nenhuma das terapias.

A amostra foi dimensionada a fim de detectar 30% ou mais de diferença na taxa de *clearance* completo de QAs (D90) entre os grupos (p.ex. 16% versus 46%). Adotou-se o poder de 0,85; alfa de 0,05 e estimativa de *dropout* de até 20%, resultando 45 pacientes (90 antebraços)²⁰.

Todos os pacientes incluídos no estudo e randomizados fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). *Clearance* de QAs, a EFA e a EGQA dos antebraços foram comparados por tempo e grupos (ao longo do tempo) usando o modelo linear generalizado de efeitos mistos, estrutura de covariância robusta, covariância matriz autorregressiva tipo 1, comparação *post-hoc* de Šidák, e ajuste de probabilidade gama ou binomial negativa, quando indicado. Os casos faltantes tiveram seus valores imputados pelo modelo misto.

O tamanho do efeito foi calculado como a diferença nas médias de cada variável em D0 e D90, e o intervalo de confiança usando a técnica de *bootstrap* com 1000 reamostras. Os dados foram analisados no IBM SPSS 25v. A significância foi definida como $p < 0,05$ ²¹.

Resultados

De maio de 2021 a abril de 2022 foram incluídos 45 pacientes elegíveis, que foram submetidos a tratamento com creme de 5-FU 5% em um antebraço e creme de COL 0,5% no antebraço contralateral (total de 90 antebraços).

Os principais dados clínicos e demográficos dos 45 participantes na inclusão (D0) estão expostos na Tabela 1. Houve predominância de mulheres (62%), a idade média dos participantes foi de 67,3 anos, fototipo II foi o mais comum (69%) e a

maioria dos pacientes tinham antecedente pessoal de câncer de pele (60%) e intensa exposição solar prévia (64%).

Tabela 1. Dados demográficos dos 45 participantes no momento da inclusão (D0)

Variáveis	Valores	
Sexo, n (%)		
Masculino	17	(38%)
Feminino	28	(62%)
Idade, em anos		
Média	67,3	
DP	10,4	
Fototipo, n (%)		
II	31	(69%)
III	14	(31%)
Escolaridade, n (%)		
Analfabeto	4	(9%)
Fundamental	29	(64%)
Médio	10	(22%)
Superior	2	(4%)
Exposição solar prévia, n (%)		
Sem exposição	0	(0%)
Leve	0	(0%)
Moderada	16	(36%)
Intensa	29	(64%)
Exposição solar atual n (%)		
Sem exposição	10	(22%)
Leve	19	(42%)
Moderada	7	(16%)
Intensa	9	(20%)
Lazer exposto ao sol, n (%)	12	(27%)
Histórico de câncer de pele, n (%)	27	(60%)
Tabagismo atual, n (%)	9	(20%)
Contagem de QA*	5 (4-6)**	
EFA*	55 (42-75)**	
EGQA*	7 (5-10)**	

QA: queratose actínica; EFA: escala de fotoenvelhecimento dos antebraços; EGQA: escala de gravidade das queratoses actínicas

* por antebraço; **mediana(p25-p75)

No que concerne aos desfechos clínicos, 15 antebraços tratados com 5-FU apresentaram *clearance* completo das QAs em D90 (37%; IC 95% 24%–49%), enquanto entre os tratados com COL, 7 alcançaram este desfecho (17%; IC 95% 7%–27%), ($p=0,077$). Já o *clearance* parcial (redução $\geq 50\%$ no número de QAs), foi obtido

por 35 dos antebraços 5-FU (85%; IC 95% 76%–93%) e por 32 dos COL (78%; IC 95% 66%–88%), ($p=0,508$).

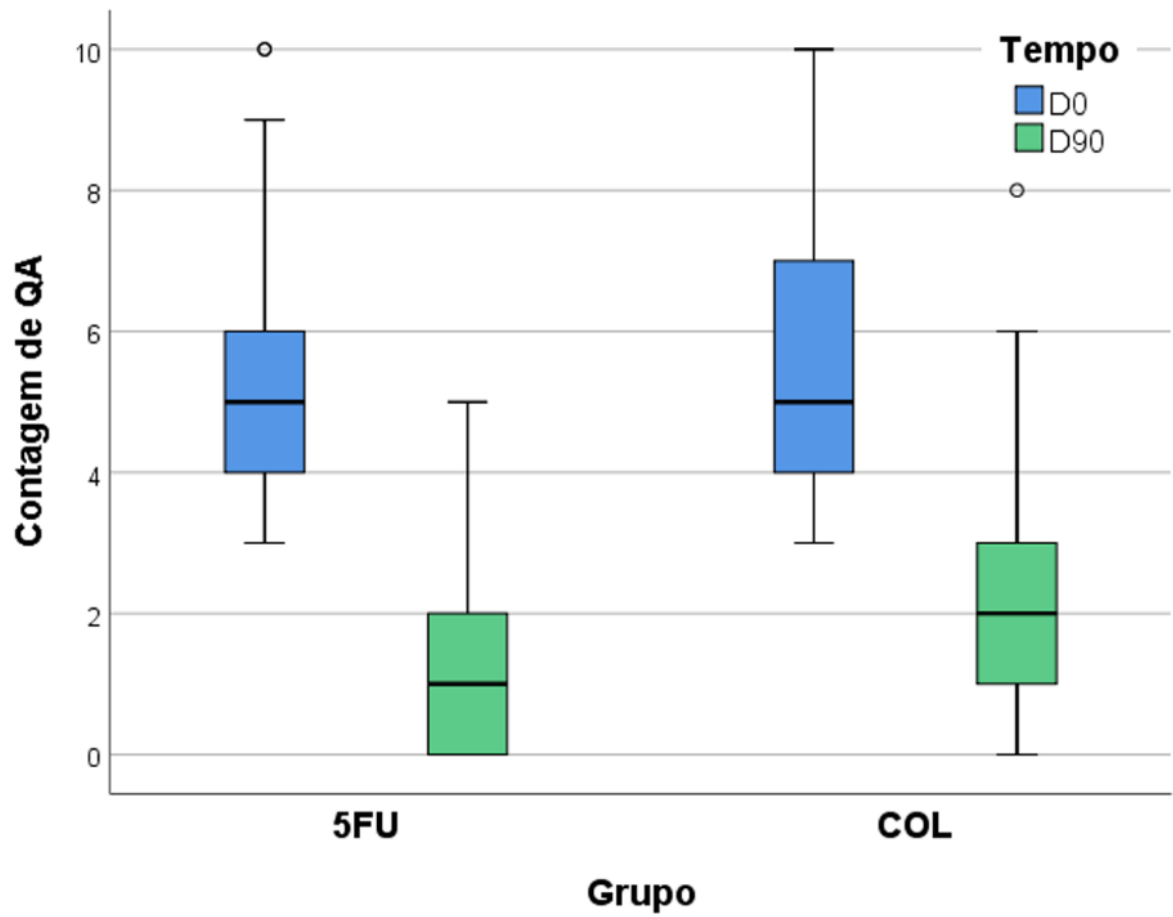
Em D90, houve uma redução percentual de 75% na contagem de QAs para os antebraços submetidos ao tratamento com 5-FU (IC 95%: 66%–83%) e de 64% nos tratados com COL (IC 95% 55%–72%), havendo melhora ao longo do tempo para ambos os tratamentos ($p<0,05$), porém, sem diferença entre eles ($p=0,069$). Nenhum participante apresentou piora da contagem de QAs.

A diferença intergrupos da melhora da EFA também não foi relevante ($p=0,654$), por outro lado, ambos os tratamentos levaram à redução significativa da EGQA, e neste quesito houve superioridade do 5-FU ($p=0,012$) (Tabela 2).

A respeito dos efeitos adversos, este estudo demonstrou que COL provocou mais dor que 5-FU, além de causar mais edema e desencadear descamação mais intensa. Em contrapartida, 5-FU levou à maior formação de crostas (Tabela 3). Contudo, apenas um participante (2,2%) referiu não estar disposto a realizar novamente os tratamentos caso fosse necessário.

Tabela 2. Principais desfechos clínicos entre os antebraços.

Variáveis	5-FU	COL	p-valor
Clearance completo	15 (37%; IC 95% 24%-49%)	7 (17%; IC 95% 7%-27%)	0,077
Clearance parcial	35 (85%; IC 95% 76%-93%)	32 (78%; IC 95% 66%-88%)	0,508
Contagem de QA			
D0	5 (4-6)	5 (4-7)	
D90	1 (0-2)*	2 (1-3)*	0,069
Redução percentual	75% (66%-83%)	64% (55%-72%)	
Escala de fotoenvelhecimento			
D0	55 (43-75)	55 (42-76)	
D90	44 (36-64)*	45 (36-67)*	0,654
Escala de gravidade das QAs			
D0	5 (7-10)	5 (7-10)	
D90	1 (0-2)*	2 (1-4)*	0,012



* ($p < 0,05$) D0 vs. D90

Figura 2. Distribuição das contagens de queratoses actínicas dos antebraços no D0 e D90, entre os tratamentos.

Tabela 3. Principais efeitos adversos dos tratamentos em D14 ($n = 43$).

Variáveis	5-FU	COL	p-valor
Dor	1 (1-3)*	1 (1-5)*	0,018
Irritação			0,169
Nenhuma	5 (12%)	6 (14%)	
Leve	22 (51%)	15 (35%)	
Moderada	11 (26%)	10 (23%)	
Grave	5 (12%)	12 (28%)	
Eritema			0,217
Ausente	8 (19%)	9 (21%)	
Leve	26 (61%)	20 (47%)	
Moderado	8 (19%)	9 (21%)	
Intenso	1 (2%)	5 (12%)	
Edema			0,035
Ausente	41 (95%)	34 (79%)	
Leve	2 (5%)	8 (19%)	
Moderado	- (-)	1 (2%)	
Descamação			0,005
Ausente	22 (51%)	14 (33%)	
Leve	17 (40%)	17 (40%)	
Moderado	3 (7%)	8 (19%)	
Intenso	1 (2%)	4 (9%)	
Bolha			0,125
Ausente	43 (100%)	39 (91)	
Leve	- (-)	3 (7%)	
Moderado	- (-)	1 (2%)	
Crostas			<0,001
Ausente	5 (12%)	11 (26%)	
Leve	23 (54%)	30 (70%)	
Moderado	13 (30%)	1 (2%)	
Intenso	2 (5%)	1 (2%)	

* mediana (p25-p75)

Não houve surgimento de neoplasias malignas nas regiões tratadas durante o seguimento de 90 dias. No período do estudo, houve 4 *dropouts*, de modo que 41 participantes (82 antebraços) passaram por todas as três avaliações (D0, D14 e D90). Os *dropouts* não ocorreram devido à intervenção, mas sim por não comparecimento dos pacientes no dia agendado para a avaliação, e impossibilidade de reagendamento (Figura 1). É importante ressaltar que este ensaio foi realizado durante a pandemia COVID-19, o que pode ter contribuído para a perda de seguimento.

Discussão

O presente estudo não demonstrou diferença quanto à eficácia no tratamento de QAs entre 5-FU 5% e COL 0,5%. Uma vez que 5-FU é um tratamento consagrado e fortemente recomendado para tratamento de QAs e CCC⁷, este dado reforça COL

também como opção terapêutica, de custo acessível e posologia que facilita a aderência.

Entre os antebraços tratados com 5-FU, 37% apresentaram *clearance* completo das QAs, resultado muito semelhante ao encontrado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, com 932 pacientes, onde foi avaliada a eficácia de creme de 5-FU 5% seis meses após um curso de tratamento de duas vezes ao dia por 4 semanas na face e orelhas (*clearance* completo 5-FU 38% *versus* placebo 17%)²².

Outro ensaio clínico randomizado, envolvendo 602 pacientes, que comparou 5-FU 5% a outras três opções de tratamento para QAs na cabeça, evidenciou *clearance* $\geq 75\%$ em 90,6% dos pacientes após três meses do término de tratamento²³. De forma similar, verificamos 85% de *clearance* parcial ($\geq 50\%$) nos antebraços tratados com 5-FU em nosso estudo.

No que tange ao tratamento de QAs em membros superiores, um ensaio clínico autocontrolado comparou o uso de creme de 5-FU 5% duas vezes ao dia em dois ciclos de 15 dias separados por 15 dias de pausa *versus* quatro sessões quinzenais de peeling de ácido glicólico 70% + solução de 5-FU 5%, apontando redução de 85,7% no número de QAs nos membros tratados com 5-FU creme²⁴. A menor amostragem do referido estudo, área de tratamento incluindo as mãos, bem como a posologia diferente, que pode interferir na aderência ao tratamento, são características que podem explicar a discreta diferença em relação à redução de 75% na contagem de QAs encontrada em nosso estudo.

Foi observado *clearance* completo de 17% nos antebraços submetidos ao curso de sete dias de creme de COL 0,5% duas vezes ao dia. A mesma taxa foi constatada em um estudo que utilizou COL 0,5% em antebraços duas vezes ao dia por 10 dias em 36 antebraços estudados.¹⁶ Esses dados sugerem que um curso mais curto, de 7 dias, pode apresentar a mesma eficácia na melhora de QAs e CCC. Não é possível inferir resultados decorrentes de cursos mensais, sequenciais.

Ensaio clínico mais recente comparando COL (duas vezes ao dia por 7 dias) *versus* mebutato de ingenol ou filtro solar, associados ou não a *Polypodium leucatomos* via oral, evidenciou *clearance* completo, após 60 dias, de 14,7% para COL, 16,1% para o mebutato de ingenol e 2,8% para filtro solar¹⁷. O presente estudo e os dois ensaios clínicos citados apresentam taxa de *clearance* similar para COL, o que demonstra sua consistência como uma opção de tratamento do CCC.^{16,17}

Constatamos uma redução de 64% na contagem de QAs nos antebraços tratados com COL comparando D0 com D90. Um estudo anterior evidenciou um resultado superior da COL nos membros superiores, com redução de 73,4%¹⁸. Esta superioridade pode justificar-se por, no referido estudo, ter sido realizado um segundo curso de tratamento de 10 dias nos pacientes que apresentaram pouca ou nenhuma resposta inflamatória ao primeiro curso. Além disso, os participantes que avaliamos em nosso estudo, em sua maioria, possuíam baixo nível de escolaridade, o que pode prejudicar o entendimento e aderência adequada ao tratamento proposto.

O primeiro ensaio clínico que testou o uso de COL para tratamento de QAs, comparou a aplicação de gel de COL duas vezes ao dia por 10 dias ao placebo, verificando total resolução das lesões em sete dos 10 pacientes tratados, enquanto no grupo placebo nenhum paciente apresentou resposta. Em contraposição ao nosso estudo, este ensaio clínico não era controlado, não houve período de *washout* antes da inclusão (quantidade não informada de participantes havia realizado outros tratamentos para QA pouco antes do estudo), a concentração utilizada de COL foi de 1% em veículo gel, a área tratada foi a frente e a amostragem foi consideravelmente menor¹³, diferenças essas que podem justificar a discrepância na taxa de *clearance* completo.

Não há apresentações tópicas industrializadas de COL, mas é possível obter formulações de uso tópico contendo COL através de farmácias de manipulação. Em relação à solubilidade, 1 g de COL dissolve-se em 22 ml de água, 220 ml de éter, 100 ml de benzeno, livremente em álcool ou clorofórmio e é praticamente insolúvel em éter de petróleo ou vaselina²⁵. Utilizamos como veículo neste estudo o creme não iônico, por combinar um bom perfil de solubilidade para COL e compatibilidade com a pele, permitindo a penetração na droga. Dois ensaios clínicos prévios^{16,17} deste grupo de pesquisa utilizaram a mesma formulação, produzida pela mesma farmácia de manipulação (Farmácia Específica Ltda) atingindo taxas de *clearance* muito similares, o que sugere constância e estabilidade das formulações. A COL escurece quando exposta à luz²⁶, motivo pelo qual optamos por frascos resistentes à luz e *airless* para armazenamento do creme de COL.

Para o tratamento do fotoenvelhecimento de antebraços, 5-FU demonstrou previamente melhorar aspecto visual da pele, além de aumentar a expressão de pró-colágeno I na avaliação seis meses após tratamento²⁷. Ambos os tratamentos investigados no presente estudo levaram à melhora na EFA. Este resultado faz refletir

se a COL poderia trazer benefícios também no tratamento do fotoenvelhecimento, suscitando a importância de estudos com desenho dedicado a elucidar essa questão.

A EGQA foi o desfecho em que evidenciamos superioridade significativa do 5-FU em relação à COL ($p=0,012$). Os critérios que definem esta escala são diâmetro das lesões, grau de hiperqueratose e presença de exulceração¹⁵. É importante considerar que, para o paciente, a melhora de hiperqueratose e exulceração, ainda que não haja resolução completa da lesão, pode trazer mais satisfação e conforto.

Diferenças relevantes foram encontradas em relação aos efeitos adversos dos tratamentos: COL provocou mais dor, mais edema e mais descamação que 5-FU; em compensação, 5-FU ocasionou maior formação de crostas. A ocorrência de reações adversas pode ser um motivo para o paciente não aderir apropriadamente ao tratamento, entretanto, o principal fator que compromete a aderência a tratamentos tópicos para QA e CCC é a duração prolongada de tratamento²⁸. Sendo assim, ainda que a COL esteja mais associada a alguns dos efeitos adversos, o fato de possuir curso mais curto de tratamento comparativamente ao 5-FU a posiciona como uma vantajosa opção de tratamento de QAs e CCC.

Em um estudo que avaliou reações cutâneas em decorrência do uso de 5-FU 5% duas vezes ao dia por quatro semanas, evidenciou-se que eritema intenso foi a reação mais frequente (46,7%), seguido por prurido (28,9%), sensação de queimação (21,5%) e descamação (18,5%)¹¹. Em nosso estudo, houve eritema em 82% e descamação em 49% dos antebraços tratados com 5-FU. Todavia, na presente pesquisa, o eritema foi classificado como intenso em apenas 2% dos casos. A diferença pode ser explicada pelo fato de que o estudo mencionado determinou a ocorrência de efeitos adversos através do relato telefônico dos participantes, enquanto em nosso estudo as reações foram aferidas através de exame dermatológico.

São limitações do presente estudo a relativa homogeneidade da população estudada, por tratar-se de estudo unicêntrico, realizado em um serviço público de saúde, onde a maioria dos pacientes avaliados tem baixo nível educacional e socioeconômico, o que talvez limite a extrapolação dos dados encontrados para população geral.

É extremamente válida a investigação de outros esquemas posológicos de COL, a fim de identificar formas de uso mais eficazes e cômodas. É também pertinente que sejam realizados mais estudos comparativos com COL em outras áreas, como a

face e couro cabeludo. Este estudo, em todo caso, contribui para consolidar a COL como opção terapêutica para CCC.

Conclusões

5-FU e COL são eficazes para tratamento de CCC, com taxas de *clearance* completo e parcial que não tiveram diferença estatística após 90 dias. 5-FU foi superior em reduzir a gravidade das QAs. COL provocou mais dor, edema e descamação que 5-FU, mas este último ocasionou mais crostas.

Referências

- 1) Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425-34.
- 2) Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-18.
- 3) Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, et al. Ten-year follow-up of persons with sun-damaged skin associated with subsequent development of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):559-565.
- 4) Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, et al. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(3):709-717.
- 5) Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):677-684.
- 6) Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657.
- 7) Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):e209-e233.
- 8) Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957;179(4561):663-6.
- 9) Klein E, Helm F, Milgrom H, et al. Tumors of the skin. II. Keratoacanthoma; local effect of 5-fluorouracil. *Skin (Los Angeles)*. 1962;1:153-6.
- 10) Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat*. 2012;23(2):83-9.
- 11) Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, et al. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2021;185(5):1050-1052.
- 12) Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178(2):350-356.
- 13) Grimaître M, Etienne A, Fathi M, et al. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000;200(4):346-8.
- 14) Guimarães CO, Bagatin E, Guadanhim LR, et al. Development and validation of a clinical scale for the evaluation of forearm skin photoaging. *J Cutan Med Surg*. 2015;19(4):380-7.
- 15) Arruda GO, Miola AC, Miot HA, et al. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surg Cosmet Dermatol*. 2022;14:e20220083.
- 16) 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.

- 17) Miola AC, Miot AH. Eficácia do Polypodium leucatomos oral, colchicina creme e mebutato de ingenol no tratamento de queratoses actínicas e campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado. *An Bras Dermatol* (no prelo).
- 18) Akar A, Bülent Taştan H, et al. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatolog Treat*. 2001;12(4):199-203.
- 19) Rajkumar JR, Armstrong AW, Kircik LH. Safety and Tolerability of Topical Agents for Actinic Keratosis: A Systematic Review of Phase 3 Clinical Trials. *J Drugs Dermatol*. 2021;20(10):s4-14.
- 20) Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10:275-8.
- 21) Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021 Jul 5;20:e20210038.
- 22) Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):952-60.
- 23) Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935-46.
- 24) Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, et al. Peeling with 70% glycolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the treatment of actinic keratoses on upper limbs: A randomized clinical trial. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13459.
- 25) O'Neil MJ, editor. *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, 2006.
- 26) American Society of Health System Pharmacists. *AHFS Drug Information* 2009. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2009.
- 27) Guimarães CO, Miot HA, Bagatin E. Five percent 5-fluorouracil in a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40(6):610-7.
- 28) Shergill B, Zokaie S, Carr AJ. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;8:35-41.

4. CONCLUSÕES

5-FU e COL são eficazes para tratamento de CCC, sem diferenças entre si quanto ao *clearance* total ou parcial das QAs. 5-FU foi superior em reduzir a gravidade das QAs.

Não houve diferenças significativas quanto à EFA entre os tratamentos, ao passo que 5-FU foi superior à COL na avaliação da EGQA.

COL provocou mais dor, edema e descamação que 5-FU, mas este último ocasionou mais crostas. Contudo, ambos os tratamentos foram bem tolerados pelos pacientes.

APÊNDICE A – Ficha de avaliação D0 (inclusão)

FICHA DE INCLUSÃO (T0)

Nome: _____ Nº inclusão: _____

Idade (anos): _____ Sexo: ☐ Masc ☐ Fem Data: ____/____/____ RG ILSL: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ UF: _____ Telefone: (____) _____

Fototipo: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI Escolaridade: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8

(1: Analfabeto/ 2: fundamental incompleto/ 3: fundamental completo/ 4: médio incompleto/ 5: médio completo/ 6: superior incompleto/ 7: superior completo/ 8: pós-graduação)

Exposição solar – ATUAL: ☐ Intensa ☐ Moderada ☐ Leve ☐ Sem exposição HP CA de pele: ☐ Sim ☐ Não

Exposição solar – PRÉVIA: ☐ Intensa ☐ Moderada ☐ Leve ☐ Sem exposição Se sim, tipo: ☐ NMSC ☐ MM

Ocupação atual: _____ Ocupação prévia: _____

Atividade não-laboral com exposição solar: ☐ Sim ☐ Não Qual? _____

Tabagismo atual: ☐ Sim ☐ Não Prévio: ☐ Sim ☐ Não Etilismo Atual: ☐ Sim ☐ Não Prévio: ☐ Sim ☐ Não

CM: _____

MUC: _____

CONTAGEM DE QUERATOSES ACTÍNICAS	
Antebraço DIREITO	Antebraço ESQUERDO

Fotografia clínica: ☐ OK

Fotografia dermatoscópica: ☐ OK

Achados dermatoscópicos: _____

QA para Bx Localização: ☐ antebraço D ☐ antebraço E Gradação: ☐ Olsen 1 ☐ Olsen 2 ☐ Olsen 3

Escore de gravidade das Queratoses Actínicas									
Antebraço D					Antebraço E				
	D	H	E	TOTAL		D	H	E	TOTAL
1					1				
2					2				
3					3				
4					4				
5					5				
6					6				
7					7				
8					8				
9					9				
10					10				
TOTAL antebraço D					TOTAL antebraço E				
Diâmetro: (0) 0 a 5mm/ (1) 6 a 10mm / (2) >10mm Hiperqueratose: (0) Ausente/ (1) Descamação evidente / (2) Queratina compacta Exulceração: (0) Ausente / (1) Presente									

APÊNDICE B – Ficha de Avaliação D14 (efeitos adversos)

FICHA DE AVALIAÇÃO (T14)

Nome: _____ Nº inclusão: _____

Telefone para contato: (____) _____ - _____ Data: ____/____/____ RG ILSL: _____

Avaliação de tolerabilidade

Questionário do paciente		
Sintomas	Antebraço D	Antebraço E
Dor	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)	(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10)
Irritação	(0) – Sem irritação (1) – Irritação leve (2) – Irritação moderada (3) – Irritação severa	(0) – Sem irritação (1) – Irritação leve (2) – Irritação moderada (3) – Irritação severa
Náuseas	() Sim	() Não
Vômitos	() Sim	() Não
Dor gástrica	() Sim	() Não

Exame clínico		
Sinais	Antebraço D	Antebraço E
Eritema		
Edema		
Descamação		
Bolhas		
Crostas		
<u>TOTAL</u>		
(0) – Ausência, (1) – Leve, (2) – Moderado, (3) – Intenso		

APÊNDICE C – Ficha de Avaliação D90

FICHA DE AVALIAÇÃO (D90)

Nome: _____ Nº inclusão: _____

Data: ____/____/____ Telefone: (____) _____ RG ILSL: _____

CONTAGEM DE QUERATOSES ACTÍNICAS		
	Antebraço DIREITO	Antebraço ESQUERDO
T0		
T90		
Redução (absoluta)		
Clearance %		

Fotografia clínica: ☐ OK

Achados dermatoscópicos: _____

Resultado AP: Diagnóstico _____

Se compatível com QA: ☐ KIN I ☐ KIN II ☐ KIN III

Paciente faria de novo o tratamento: ☐ Sim ☐ Não

Escore de gravidade das Queratoses Actínicas									
Antebraço D					Antebraço E				
	D	H	E	TOTAL		D	H	E	TOTAL
1					1				
2					2				
3					3				
4					4				
5					5				
6					6				
7					7				
8					8				
9					9				
10					10				
TOTAL antebraço D					TOTAL antebraço E				
Diâmetro: (0) 0 a 5mm/ (1) 6 a 10mm / (2) >10mm Hiperqueratose: (0) Ausente/ (1) Descamação evidente / (2) Queratina compacta Exulceração: (0) Ausente / (1) Presente									

APÊNDICE D – Folheto de orientação ao paciente (modelo 5-FU à direita e COL à esquerda)

ORIENTAÇÕES

- 1) Antes de aplicar os cremes, limpe e seque bem a pele dos antebraços.
- 2) Lave as mãos antes e após aplicar os cremes ou use luvas para aplicar.
- 3) É normal a pele ficar muito irritada e até machucar durante o tratamento. Se isso acontecer, não interrompa o tratamento.



Em caso dúvidas, entre em contato pelo whatsapp [14\) 99147-6497](https://api.whatsapp.com/send?phone=5514991476497).

APÊNDICE E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Você foi atendido(a) no ambulatório dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima e convidado(a) a participar do projeto de pesquisa chamado **AVALIAÇÃO CLÍNICA E DERMATOSCÓPICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO CREME DE COLCHICINA 0,5% VERSUS 5-FU 5% NO TRATAMENTO DE CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**, que tem a intenção comparar o efeito de duas formas de tratamento para as lesões dos seus antebraços (chamadas queratoses actínicas), que podem virar câncer de pele: colchicina em creme e 5-fluorouracil (5-FU) em creme.

Durante a pesquisa, vamos avaliar a pele dos seus antebraços, realizar uma biópsia (remoção de um pequeno pedaço de pele) de uma das lesões encontradas e tratar cada antebraço seu com um dos dois tratamentos mencionados acima. Ambos os tratamentos são efetivos, ou seja, você estará em tratamento de qualquer forma. As biópsias são realizadas com anestesia local, o que pode gerar um leve desconforto no local, durante o procedimento.

Para o tratamento, creme de colchicina será fornecido para aplicação duas vezes ao dia na porção dorsal (“parte de cima”) de um dos antebraços, por sete dias consecutivos, enquanto o outro antebraço receberá o 5-FU creme, para aplicação duas vezes ao dia, por vinte e um dias consecutivos.

Nos dias seguintes ao tratamento, as áreas tratadas podem apresentar vermelhidão, inchaço e pequenos ferimentos nas áreas doentes. Durante os 90 dias a partir do início do tratamento, você deve usar um filtro solar fornecido pelos pesquisadores. Ao término de 90 dias de tratamento, você será reavaliado, de forma semelhante à primeira avaliação, em uma consulta, para comparar com a sua pele antes do tratamento.

Se, ao final do tratamento, você não tiver apresentado melhora total das lesões na pele, é assegurado a você que as lesões que sobraem serão tratadas, para resolução do quadro. Se durante ou após o período da pesquisa você apresentar efeitos colaterais ou qualquer dano relacionado ao tratamento, lhe é garantido atendimento médico para melhora destes problemas.

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. Também é importante ressaltar que garantimos que todas as informações dos pacientes obtidas através desta pesquisa, serão mantidas sob total sigilo. Dessa forma, ainda que os resultados da pesquisa sejam publicados em revistas científicas, você tem seu anonimato garantido. Além disso, após o iniciado o estudo, você tem total liberdade para desistir a qualquer momento que queira, sem necessidade de explicações prévias.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar a responsável pela pesquisa, Dr^a Amanda Teixeira, no ambulatório de Dermatologia deste instituto ou através do telefone (14)3103-5900 (ramal 5887) ou (14) 99123-6804 (ligações e whatsapp).

Esta pesquisa foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deste instituto antes de ser iniciada. O CEP é uma organização que tem a função de assegurar que todos as pessoas que são incluídas em pesquisa sejam tratadas de forma ética e tenham seus direitos garantidos. Assim sendo, caso você se sinta prejudicado de qualquer forma durante a participação na pesquisa, você pode entrar em contato com o CEP através do telefone (14) 3103-5900 (ramal 5909) ou email etica@iisl.br.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com você (indivíduo avaliado pela pesquisa), e outra será arquivada junto ao pesquisador.

EU ENTENDI OS TERMOS ACIMA E CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA, ASSINANDO ABAIXO:

Paciente (nome completo): _____

Assinatura: _____ Nº prontuário: _____ Telefone: _____

Dr^a Amanda Soares Teixeira Data: ____/____/_____. Assinatura: _____

ANEXO 1 – Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços

Guimarães et al

5

Table 2. Clinical Evaluation Scale of Forearm Photoaging.^a

Item	Degree of Severity					Multiplicative Factor	Total
	0	1	2	3	4		
Actinic keratosis (superficial)	None	1-2	3-5	6-10	>10	×4	
Actinic keratosis (hypertrophic)	None	1	2	3	>3	×1	
Wrinkles	None	Few and fine	Multiple and fine	Multiple, fine, and deep but localised	Multiple, deep, and widespread	×9	
Lentigines	0-4	5-10	11-20	21-25	>25	×4	
Visible purpura	None	Yes	—	—	—	×2	
Stellate pseudoscar	None	Yes	—	—	—	×4	
Elastosis	Absent	Localised	Diffuse	—	—	×8	
Loss of elasticity	Absent	Localised	Diffuse	—	—	×16	
Final score	(Sum of each degree of severity by the multiplicative factors of the items)						

^aThe scale varies from 0 to 126.

ANEXO 2 – Escala de gravidade das queratoses actínicas

Arruda GO, Miola AC, Miot HA, Schmitt JV

TABLE 7: Clinical actinic keratoses severity scale - AKSS		
Characteristic	Description	Points
Diameter	0 a 5mm	0
	6 a 10mm	1
	Higher than 10mm	2
Hyperkeratosis	Absent or slightly rough lesion on palpation (scaling is more palpable than visible)	0
	Evident scaly appearance	1
	Compact keratin adhered to the surface of the lesion	2
Exulceration	Absent	0
	Present	1

ANEXO 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

INSTITUTO LAURO DE SOUZA
LIMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CLÍNICA E DERMATOSCÓPICA DA EFICÁCIA DO CREME DE COLCHICINA 0,5% VERSUS CREME DE 5-FLUOROURACIL 5% NO TRATAMENTO DE QUERATOSES ACTÍNICAS E DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Amanda Soares Teixeira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25941019.0.0000.5475

Instituição Proponente: Instituto Lauro de Souza Lima

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.751.592

Apresentação do Projeto:

O projeto é claro e está muito bem descrito e fundamentado na literatura corrente. Contempla estudo relevante comparando dois métodos de tratamento de QA e campo de cancerização

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a eficácia e segurança do creme de colchicina 0,5% versus creme de 5-FU 5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo em pacientes com múltiplas queratoses actínicas nas faces dorsais dos antebraços, primariamente através da redução na contagem das QAs na área tratada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores relatam os riscos dos tratamentos propostos relacionados aos efeitos adversos dos medicamentos a serem testados que incluem: sensação de queimação, formação de crosta, dermatite de contato, eritema, formação de bolhas, erosão, aumento da pigmentação, irritação, dor, fotossensibilidade, prurido, ulceração e reconstituição da pele, e esclarecem que tais efeitos se devem a atividade farmacológica das drogas e fazem parte do tratamento, uma vez que o 5-FU é considerado tratamento de primeira escolha à despeito dos efeitos adversos apresentados.

Os benefícios diretos aos participantes da pesquisa incluem o tratamento das lesões por

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226

Bairro: Caixa Postal 3021

CEP: 17.034-971

UF: SP

Município: BAURU

Telefone: (14)3103-5855

Fax: (14)3103-5963

E-mail: etica@isl.br

INSTITUTO LAURO DE SOUZA LIMA



Continuação do Parecer: 3.751.592

crioterapia com nitrogênio líquido, considerado o tratamento de primeira escolha para QA, caso não se curessem com as drogas em estudo, o que diminui o risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular. Existem ainda os benefícios à sociedade que englobam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas para estabilização do campo de cancerização que contribuem para prevenção do surgimento de neoplasias e redução de cirurgias mutilantes, reduzindo a morbimortalidade das neoplasias cutâneas, empregando um medicamento de baixo custo, o que torna o tratamento mais acessível e barato para o SUS.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos os pontos levantados no parecer anterior foram revistos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi adequado de acordo com as sugestões.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto na forma atual pode ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1464441.pdf	04/12/2019 13:45:07		Aceito
Outros	ANEXOS.pdf	04/12/2019 13:43:28	Amanda Soares Teixeira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	04/12/2019 13:43:15	Amanda Soares Teixeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Colchicina_vs_5_FU_corrigidoCEP.pdf	04/12/2019 13:43:06	Amanda Soares Teixeira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	17/11/2019 12:00:01	Amanda Soares Teixeira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rod Comte João Ribeiro de Barros Km 225/226
Bairro: Caixa Postal 3021 **CEP:** 17.034-971
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3103-5855 **Fax:** (14)3103-5963 **E-mail:** etica@ilsil.br

ANEXO 4 – Produção durante o mestrado I

Periódico: Anais Brasileiros de Dermatologia

Tipo de artigo: Cartas - Investigação

Título: Prevalência de achados dermatoscópicos em queratoses actínicas dos antebraços e sua associação com o grau de atipia histológica.

Autores:

Amanda Soares Teixeira

Médica Dermatologista

E-mail: amandateixeira.dermato@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9072-8913

Abreviatura: Teixeira, AS

Anna Carolina Miola

Professora Assistente do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: anna.c.miola@unesp.br

ORCID: 0000-0001-8926-734X

Abreviatura: Miola, AC.

Priscila Neri Lacerda

E-mail: priscilanlacerda@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-8100-5978

Abreviatura: Lacerda, PN.

Hélio Amante Miot

Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: heliomiot@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2596-9294

Abreviatura: Miot, HA.

Word count: 833

Tables: 3

Figures: 1

Autor correspondente:

Amanda Soares Teixeira

Departamento de Dermatologia

Instituto Lauro de Souza Lima - ILSL

Rod. Cmte. João Ribeiro de Barros, s/n

Distrito Industrial Marcus Vinícius Feliz Machado, Bauru/SP, 17039-800

Email: amandateixeira.dermato@gmail.com

Texto principal

Prezado Editor,

Queratoses actínicas (QA) são lesões pré-malignas, com potencial de evolução para carcinoma espinocelular (CEC) que varia de 0 a 0,075% ao ano para cada lesão individual¹. Notadamente, pacientes com QAs apresentam uma incidência acumulada de CEC superior à dos pacientes sem QAs².

O diagnóstico das QAs, em geral, é clínico, mas pode ser substanciado por outros recursos diagnósticos. A dermatoscopia é um método auxiliar validado, com sensibilidade de 95,6% e especificidade de 95,0%³. As QAs faciais têm achados dermatoscópicos bem estabelecidos, gerando o “padrão em morango”, típico⁴. No que concerne às QAs não-faciais, os estudos são mais escassos, mas as estruturas dermatoscópicas mais frequentes são escamas brancas opacas (97,3%) e eritema (57,4%)⁵.

Histopatologicamente, QAs caracterizam-se por perda da maturação ordenada da epiderme e a presença de queratinócitos atípicos. A classificação histológica criada por Rőwert-Huber *et al.* considera as QAs como CECs *in situ* precoces, e as estratifica em três graus, de acordo com extensão da presença de queratinócitos atípicos na epiderme, em: I – leve (queratinócitos atípicos nas camadas basal e suprabasal da

epiderme); II – moderada (atipia restrita aos dois terços inferiores da epiderme); e III – severa (atipia ocupando além dos dois terços inferiores)⁶.

A classificação clínica atualmente mais utilizada é a de Olsen que, considerando a espessura e grau de hiperqueratose, diferencia as QAs em três categorias: 1 – leve (lesão mais palpável que visível), 2 – moderada (facilmente vista e sentida) e 3 – severa (espessa, hiperqueratósica)⁷.

Não foi ainda estabelecida associação entre as gradações clínica e histopatológica, tampouco dos achados dermatoscópicos com o grau de atipia histológica. Desta forma, o objetivo deste estudo foi identificar os achados dermatoscópicos das QAs dos antebraços (Olsen 2) e avaliar sua associação com a gradação histopatológica de Rőwert-Huber⁷.

Foram incluídos na pesquisa 38 pacientes, em que uma QA (Olsen 2) confirmada histopatologicamente, foi fotografada clinicamente (iPhone® 11), e através de dermatoscopia (Heine® Delta 20 acoplado a iPhone® 11). Os pacientes foram atendidos no Instituto Lauro de Souza Lima – Bauru/SP entre maio de 2021 e fevereiro de 2022, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (nº 3.751.592), e assinatura do termo de consentimento esclarecido. Nenhum deles recebera tratamentos nos antebraços nos últimos 6 meses.

A dermatoscopia de cada lesão foi avaliada de forma individual e independente por três dermatologistas com experiência em dermatoscopia (AST, ACM, PNL), sendo determinados válidos os achados concordantes entre ao menos dois dos avaliadores, após consenso. Foram considerados nove achados dermatoscópicos nas imagens: eritema, escamas, pseudorrede avermelhada, vasos lineares, vasos em ponto, *plugs* foliculares, pigmentação homogênea marrom, padrão anular granular de pigmentação e padrão acinzentado.

A associação entre gradação histopatológica e os sinais dermatoscópicos foi analisada através do teste de Barnard⁸. Os dados foram analisados no software R e a significância foi definida como $p < 0,05$ ⁹.

A média de idade dos pacientes estudados foi de 66,7 anos e 68,4% eram de fototipo II. Em relação ao gênero, 60,5% eram mulheres. Os achados dermatológicos mais frequentes (Tabela 1) foram escamas brancas (100%), eritema (97,3%) e vasos em ponto (23,6%).

Tabela 1. Achados dermatoscópicos de QAs dos antebraços ($n = 38$)

Achados dermatoscópicos	Frequência		IC 95%
	n	%	
Escamas brancas	38	100	97,0 – 100%
Eritema	37	97,3	94,7 – 100%
Vasos em ponto	9	23,6	13,2 – 34,2%
Vasos lineares	8	21,0	10,5 – 31,6%
Pseudorrede vermelha	1	2,6	0,0 – 7,9%
Plugs foliculares	4	10,5	5,3 – 18,4%
Outros*	13	34,2	21,1 – 47,4%
Estruturas pigmentadas	7	18,4	9,2 – 28,9%
Pigmentação marrom homogênea	7	18,4	9,2 – 28,9%
Padrão anular granular	0	-	0,0 – 3,0%
Padrão acinzentado	0	-	0,0 – 3,0%

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

*Outros achados: rosetas, estrias brancas ou exulceração.

Após análise anatomopatológica dos espécimes para definição do grau de atipia de acordo com a classificação de Rőwert-Huber (Tabela 2), foi realizada análise das frequências dos achados dermatoscópicos e os graus de atipia; contudo, apenas o eritema demonstrou associação significativa com maiores graus histológicos (Tabela 3), com 100% de valor preditivo negativo, nessa amostra.

Tabela 2. Classificação de Rőwert-Huber das QAs dos antebraços ($n = 38$)

Gradação de atipia Rőwert-Huber	n	%	IC 95%
Tipo I	3	7,9	0,0 – 15,8%
Tipo II	20	52,6	39,5 – 65,8%
Tipo III	15	39,5	28,9 – 50,0%
Total	38	100	

IC 95% = intervalo de confiança de 95%

Tabela 3. Associação entre os achados dermatoscópicos e o grau de atipia histológico ($n = 38$)

Achado dermatoscópico	n, %	Grau I (n)	Grau II e III (n)	p-valor
Escamas brancas	38, 100%	3	35	0,999
Eritema	37, 97,3%	2	35	0,031
Vasos em ponto	9, 23,6%	0	9	0,376
Vasos lineares	8, 21%	0	8	0,459
Pseudorrede vermelha	1, 2,6%	0	1	0,999
Plugs foliculares	4, 10,5%	0	4	0,749
Pigmentação marrom homogênea	7, 18,4%	1	6	0,583
Outros	13, 34,2%	0	13	0,246

Há escassez de dados científicos sobre padrões dermatoscópicos de QAs não-faciais. No presente estudo, escamas brancas (100%), eritema (97,3%) e vasos em ponto (23,6%) foram os achados mais frequentes. De forma semelhante, Reinehr *et al.* em 2017 também relataram estes achados na mesma ordem de frequência, ainda que com percentuais consideravelmente distintos (escamas brancas 97,3%, eritema 56,4% e vasos em ponto 15,2%)⁵.

Estes três achados, portanto, estabelecem-se como os principais no diagnóstico dermatoscópico de QAs não-faciais, ao mesmo tempo que a diferença amostral e em relação à localização das QAs avaliadas (visto que nosso estudo considerou apenas QAs nos antebraços) podem justificar a discrepância percentual entre os estudos.

O objetivo de classificar as QAs histopatologicamente é fornecer dados mais precisos para estabelecer prognóstico, potencial de invasão e escolha do melhor tratamento. Entretanto, uma vez que o diagnóstico das QAs é essencialmente clínico, é desejável estabelecer critérios que permitam ao dermatologista identificar as QAs com maior grau de atipia e comportamento mais agressivo. Até o momento, contudo, não foram descritas associações entre classificações clínicas e histopatológicas⁷.

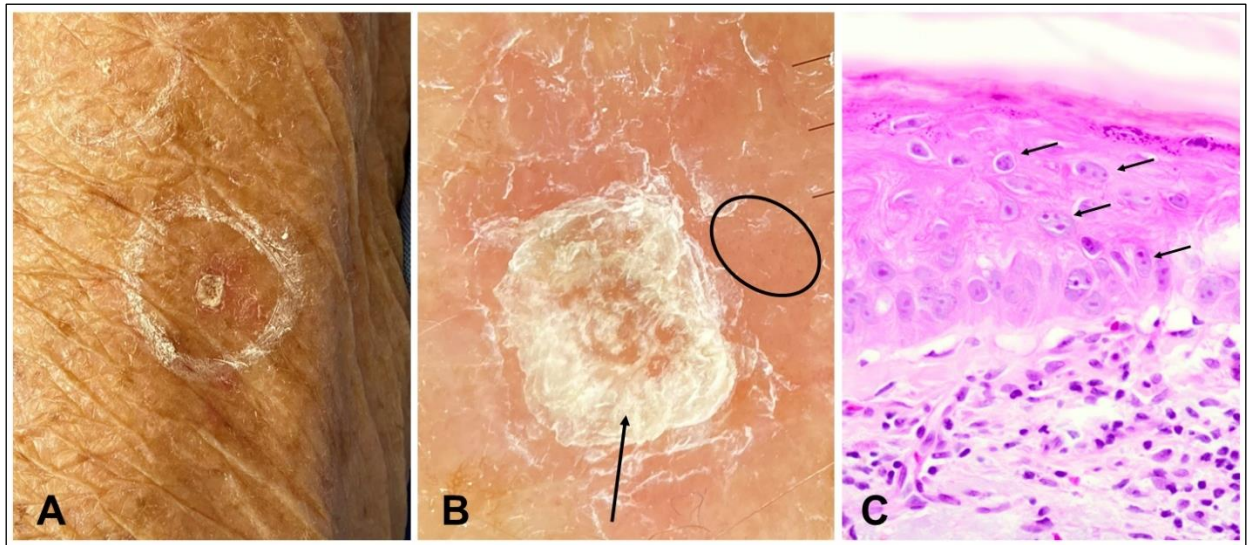


Figura 1. A) Apresentação clínica de QA no antebraço; B) Dermatoscopia da lesão representada em A, com eritema de fundo, escamas brancas (seta) e vasos em ponto (na área circulada); C) Histopatologia da lesão representada em A (HE, 40x), evidenciando epiderme atrófica e queratinócitos atípicos (setas) em toda a extensão da epiderme, mais frequentes nos dois terços basais (QA tipo II de R wert-Huber).

Todas as QAs selecionadas para o estudo foram previamente classificadas clinicamente como Olsen 2 e destas, apenas 52,6% eram QAs grau II pela classificação de R wert-Huber, não se identificando associação entre clínica e histopatologia, o que está em conformidade com a literatura⁷.

Em nosso estudo, apenas o eritema apresentou algum valor preditivo para a classificação histológica. Por outro lado, a pesquisa de Lee *et al.* não encontrou associação entre a classificação de R wert-Huber e os critérios dermatoscópicos, apesar da sua metodologia não detalhar se apenas QAs Olsen 2 foram incluídas.¹⁰

Em conclusão, escamas brancas, eritema e vasos em pontos foram os achados mais frequentes em QAs nos antebraços. A ausência de eritema   dermatoscopia foi preditiva de menor grau histológico. Mais estudos são necessários para explorar associações entre a apresentação clínica e/ou dermatoscópicas das QAs e seu grau de atipia histopatológica.

REFERÊNCIAS

- 1) Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):502-18.

- 2) Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, et al. Ten-year follow-up of persons with sun-damaged skin associated with subsequent development of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2021;157(5):559-65.
- 3) Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1159-64.
- 4) Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):951-6.
- 5) Reinehr CPH, Garbin GC, Bakos RM. Dermatoscopic patterns of nonfacial actinic keratosis: characterization of pigmented and nonpigmented lesions. *Dermatol Surg.* 2017;43(11):1385-91.
- 6) R wert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early *in situ* squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:8-12.
- 7) Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1303-7.
- 8) Miola AC, Miot HA. Comparing categorical variables in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2022;21:e20210225.
- 9) Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20210038.
- 10) Lee DW, Kim DY, Hong JH, et al. Correlations between histopathologic and dermoscopic findings in Korean actinic keratosis. *Microsc Res Tech.* 2019;82(1):12-17.

ANEXO 5 – Produção durante o mestrado II.

Anais Brasileiros de Dermatologia 2022;97(6):798–822



Anais Brasileiros de Dermatologia

www.anaisdedermatologia.org.br



CARTA - INVESTIGAÇÃO

Adaptação cultural e validação do questionário de qualidade de vida dos pacientes com ceratose actínica (AKQoL-BR) para o português no Brasil^{☆,☆☆}



Prezado Editor,

Ceratose actínica (CA) contabilizam 10% das queixas das consultas dermatológicas no Brasil.¹ Embora o risco anual de progressão de uma CA para carcinoma espinocelular (CEC) seja 0,025%-0,6%,² pacientes com múltiplas CAs apresentam risco de até 20% para a emergência de CECs.³ Ademais, CAs podem impactar na qualidade de vida (QV) dos pacientes afetados.

CAs acometem áreas fotoexpostas, podem causar dor, sangramento e evoluírem para CEC. Para mensurar o impacto das CAs na QV dos pacientes, desenvolveu-se, na Dinamarca, um instrumento específico, chamado *Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire* (AKQoL).⁴ Trata-se de um questionário com nove perguntas autoaplicáveis, voltadas ao incômodo causado pelas CAs na última semana, que foi adaptado para outras línguas.⁵ Até o momento, não há uma versão adaptada para a língua portuguesa.

Este estudo objetivou a validação e adaptação cultural do AKQoL para o português. Para tanto, foi realizado um estudo metodológico, entre março/2020 e junho/2021, envolvendo pacientes ambulatoriais dos serviços de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e do Instituto Lauro de Souza Lima – ILSL, maiores de 18 anos e alfabetizados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética das instituições.

Após consentimento dos autores, realizou-se tradução do AKQoL para o português por três dermatologistas fluentes em inglês, de acordo com a recomendação do ISPOR *task-force*.⁶ As traduções resultaram em uma versão con-

sensual que foi traduzida para o inglês com o intuito de avaliar a manutenção de seu significado e, posteriormente, submetida à adaptação cultural a partir da entrevista de 15 participantes com CA, visando a seleção dos termos mais adequados para o entendimento de cada item.

A versão traduzida e adaptada culturalmente (AKQoL-BR) foi submetida a 113 participantes com CA, amostrados por conveniência, para sua validação psicométrica. Quinze desses participantes foram resubmetidos ao questionário dentro de sete dias para avaliar sua estabilidade temporal (teste-reteste). Outros dez foram tratados com nitrogênio líquido e reavaliados após 30 dias, para avaliar a sensibilidade à mudança. O cálculo amostral foi baseado no COSMIN (*CO*nsensus-based *S*tandards for the selection of *H*ealth *M*easurement *I*nstruments *S*tudy *D*esign *C*hecklist), que orienta o número mínimo de 100 sujeitos estudados para estudos de validação de questionários.⁷

A consistência interna do AKQoL-BR foi avaliada pelo coeficiente McDonald- ω (adequado se $\omega > 0,70$). Sua dimensionalidade foi estimada pela análise paralela de Horn, e confirmada pelo indicador UniCo (congruência unidimensional), cuja unidimensionalidade é definida por valores $\geq 0,95$. A estabilidade temporal foi testada pelo coeficiente de correlação intraclass (CCI) (adequado se CCI $> 0,70$), e a responsividade pós-tratamento foi avaliada pelo teste de Wilcoxon.⁸ Correlação entre a gravidade da CA e o escore foi avaliada pelo coeficiente rho de Spearman.⁹ Considerou-se significante p-valor $\leq 0,05$.

Os principais dados demográficos dos participantes estão apresentados na [tabela 1](#). Salientam-se a alta prevalência de idosos, fototipos baixos e alta frequência de câncer de pele. O AKQoL-BR ([tabela 2](#)) apresentou boa compreensão pelos participantes, e todos os questionários foram preenchidos em menos de dez minutos.

A consistência interna do questionário resultou 0,82 (95% IC 0,78-0,87), e sua unidimensionalidade foi indicada pela análise de Horn; o primeiro fator foi responsável por 57,5% da variância do construto, e o item 4 (medo de evolução para algo grave) foi aquele com maior carga fatorial (0,82). O teste de Kaiser-Meyer-Olkin resultou 0,82 e a estatística de Bartlett foi de 469 ($p < 0,01$). O indicador UniCo resultou 0,955.

Houve boa correlação entre os itens e o escore total ($\rho \geq 0,45$); entretanto, algumas fracas ($\rho < 0,30$) correlações inter-item ([tabela 3](#)). O item 5, relacionado à camuflagem das CAs, foi o único que apresentou efeito chão, ou seja, com a grande maioria dos entrevistados marcando a menor medida possível como resposta para a pergunta realizada (no caso, “durante a última semana, eu tentei

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.08.011>

[☆] Como citar este artigo: Haruno de Vilhena MA, Castro IM, Miola AC, Gioppo IS, Teixeira AS, Miot HA. Cultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire for patients with actinic keratosis (AKQoL-BR) to Brazilian Portuguese. *An Bras Dermatol*. 2022;97:798–801.

^{☆☆} Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) e Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (FMB-UNESP), Botucatu, SP, Brasil.

Tabela 1 Dados demográficos dos pacientes entrevistados com CA (n = 113)

Idade (anos)*	72 (10)
Sexo	
Feminino	48 (43%)
Masculino	63 (57%)
Fototipo	
I	16 (14%)
II	70 (63%)
III	21 (19%)
IV	4 (4%)
Escolaridade	
Fundamental	71 (69%)
Médio	27 (24%)
Superior	8 (7%)
Tabagismo	19 (17%)
Uso de filtro solar	81 (73%)
Antecedentes de tumores cutâneos	80 (72%)
Exposição solar prévia	
Leve	15 (14%)
Moderada	28 (25%)
Intensa	68 (61%)

esconder os danos solares da minha pele das outras pessoas com maquiagens ou roupas”), com 73% de opções na alternativa “nunca ou de modo algum”.

AKQoL-BR revelou adequada estabilidade temporal e sensibilidade à melhora. O escore médio (dp) dos testes e retestes foram 11,7 (6,5) e 11,3 (5,4), com CCI de 0,88 ($p < 0,01$). Os participantes tratados perceberam redução do impacto na QV e reduziram seus escores de 7,0 (3,5) para 5,9 (3,5) ($p = 0,016$).

Nossos resultados mostram que AKQoL-BR revelou-se factível, consistente, reprodutível e sensível para a avaliação do impacto na QV, em amostragem brasileira com CA. A consistência interna resultou próxima à da versão original, dinamarquesa ($\alpha = 0,81$), e das outras traduções realizadas na Suíça ($\alpha = 0,82$) e Espanha ($\alpha = 0,91$); porém, a versão holandesa apresentou uma consistência menos expressiva ($\alpha = 0,64$).^{4,5,10,11} Já a análise do AKQoL-BR em subescalas (função, emoções e controle), idealizada pelos autores da escala original, torna-se não factível na versão em português em razão da sua unidimensionalidade.

As doenças dermatológicas afetam diferentes dimensões da vida, em decorrência dos sintomas, das limitações funcionais e da promoção de estigmas ligados à aparência das lesões, que interferem com a interação social, profissão, lazer e infligem prejuízo à autoestima. Consequentemente, pode haver comprometimento psicológico dos pacientes. O conceito moderno de tratamento médico pressupõe, além

Tabela 2 Questionário de qualidade de vida de pacientes portadores de ceratoses actínicas – AKQoL-BR

	Essas perguntas se concentram em como a pele danificada pelo sol pode ter afetado sua vida durante a última semana:			
	Por favor, marque a alternativa que considera a correta com um X			
Durante a última semana, eu fiquei incomodado por ter que proteger minha pele toda vez que saio ao sol.	De modo algum	Um pouco	Muito	Muitíssimo
Durante a última semana, a minha pele danificada pelo sol me fez pensar no que é importante na vida.	De modo algum	Um pouco	Muito	Muitíssimo
Durante a última semana, a minha qualidade de vida diminuiu devido à minha pele danificada pelo sol.	De modo algum	Um pouco	Muito	Muitíssimo
Durante a última semana, eu tive medo que o dano solar da minha pele possa evoluir para uma doença de pele mais grave.	De modo algum	Um pouco	Muito	Muitíssimo
Durante a última semana, eu tentei esconder os danos solares da minha pele das outras pessoas com maquiagens ou roupas.	Raramente/De modo algum	Às vezes	Frequentemente	Constantemente
Durante a última semana eu me senti culpado pelos danos solares da minha pele.	Raramente/De modo algum	Às vezes	Frequentemente	Constantemente
Durante a última semana, eu observei a minha pele e a examinei em busca de danos solares.	Raramente/De modo algum	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
Durante a última semana, minha vida foi mais difícil por causa dos danos solares da minha pele.	De modo algum	Um pouco	Muito	Muitíssimo
Durante a última semana, eu pensei sobre como me comportar quando exposto ao sol.	Raramente/De modo algum	Às vezes	Frequentemente	Constantemente

CARTA - INVESTIGAÇÃO

Tabela 3 Coeficiente de correlação inter-itens e coeficiente de correlação rho de Spearman entre os itens e o escore total AKQoL-BR (n=113)

Variável	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Q2	0,272	–							
Q3	0,183	0,321	–						
Q4	0,301	0,488	0,475	–					
Q5	0,256	0,186	0,316	0,267	–				
Q6	0,055	0,359	0,395	0,431	0,172	–			
Q7	0,159	0,289	0,229	0,401	0,216	0,241	–		
Q8	0,281	0,282	0,593	0,489	0,374	0,272	0,235	–	
Q9	0,255	0,467	0,210	0,326	0,210	0,263	0,413	0,237	–
AKQoL-BR	0,450	0,654	0,614	0,781	0,475	0,563	0,583	0,630	0,643

da redução objetiva das lesões, o efeito de métricas com base na percepção dos pacientes, como o impacto na QV, o que torna relevante o uso de instrumentos específicos para avaliação da QV nas avaliações pré- e pós-terapêuticas.

Em paralelo, é importante ressaltar que nem sempre há perfeita correlação entre gravidade clínica e impacto na QV, visto este ser um conceito subjetivo e dependente de interpretações pessoais, que podem variar entre indivíduos, em diferentes culturas, e inclusive no mesmo indivíduo, em diferentes fases da vida. O significado da doença e seu estigma também é muito variável, exigindo cuidado na interpretação de desfechos relatados pelos pacientes em populações heterogêneas. Nesse caso, o efeito-chão observado no item 5, demonstrando despreocupação com a camuflagem das lesões, pode não ser encontrado em amostras contendo pacientes mais jovens, ou que exerçam atividades sociais e laborais que demandem exposição mais frequente das lesões, bem como em pacientes com maior nível educacional, que podem ter percepção diferente da doença e, consequentemente, apresentar maior impacto na QV. No estudo de validação holandês, o item 5 também esteve entre os que apresentaram efeito chão, além dos itens 3 e 8; já o estudo espanhol não apresentou itens com efeito chão.⁵

Nosso estudo apresenta limitações, como a predominância de pacientes idosos, oriundos do sistema público e de baixo nível educacional, o que dificulta a generalização dos resultados; porém, não desabona as propriedades do instrumento validado. O uso do AKQoL-BR em estudos futuros será importante para consolidar sua utilidade na avaliação da QV de pacientes com CA.

Em conclusão, foi adaptada e validada uma versão do AKQoL para o português no Brasil, a qual apresentou comportamento psicométrico favorável para o seu uso em estudos clínicos com pacientes com CAs.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Marcella Akemi Haruno de Vilhena: Concepção e planejamento do estudo; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura, escrita e aprovação da versão final do manuscrito.

Ivanka Miranda de Castro: Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura, escrita e aprovação da versão final do manuscrito.

Anna Carolina Miola: Concepção e planejamento do estudo; Participação efetiva na orientação da pesquisa; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito, escrita e aprovação da versão final do manuscrito.

Ingrid Stresser Gioppo: Concepção e planejamento do estudo; Obtenção, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura, aprovação da versão final do manuscrito.

Amanda Soares Teixeira: Concepção e planejamento do estudo; Análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura, aprovação da versão final do manuscrito.

Hélio Amante Miot: Concepção e planejamento do estudo; Participação efetiva na orientação da pesquisa, desenvolvimento do projeto, análise e interpretação dos dados; Revisão crítica da literatura; Revisão crítica do manuscrito, escrita e aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. 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;93:916–28.
2. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425–34.
3. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, Falk M. Actinic keratosis diagnosis and increased risk of developing skin cancer: a 10-year cohort study of 17,651 patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100, adv00128.
4. Esmann S, Vinding GR, Christensen KB, Jemec GBE. Assessing the influence of actinic keratosis on patients' quality of life: the AKQoL questionnaire. *Br J Dermatol*. 2013;168:277–83.
5. Alarcon I, Vinding GR, Christensen KB, Esmann S, Malvehy J, Puig S, et al. Spanish version of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:986–91.
6. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (pro) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005;8:94–104.

7. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res.* 2010;19(539):49.
8. Miot HA. Agreement analysis in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras.* 2016;15:89-92.
9. Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2018;17:275-9.
10. Meier LS, Schubert M, Göksu Y, Esmann S, Vinding GR, Jemec GBE, et al. Swiss (German) version of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire. *Dermatology.* 2018;234:51-9.
11. Vis K, Waalboer-Spuij R, Snels DGCTM, Hollestein LM. Validity and reliability of the Dutch adaptation of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire (AKQoL). *Dermatology.* 2018;234:60-5.

Marcella Akemi Haruno de Vilhena ^a,
Ivanka Miranda de Castro ^b, Anna Carolina Miola ^{b,*},
Ingrid Stresser Gioppo ^c, Amanda Soares Teixeira ^d,
e Hélio Amante Miot ^b

^a Clínica Privada, São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

^c Hospital Geral de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

^d Departamento de Dermatologia, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: anna.c.miola@unesp.br (A.C. Miola).

Recebido em 1 de maio de 2021; aceito em 6 de agosto de 2021

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.08.001>

2666-2752/ © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Brasileira de Dermatologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Impacto da pandemia do SARS-CoV-2 no diagnóstico do melanoma cutâneo primário em hospital universitário no Rio de Janeiro[☆]



Prezado Editor,

O melanoma é o tipo mais grave de câncer da pele e sua incidência mundial vem aumentando, apesar da taxa de mortalidade permanecer estável e com tendência de diminuição em alguns países nas últimas décadas.¹ O diagnóstico precoce e os avanços no tratamento da doença avançada são os prováveis responsáveis por essa estabilização nas taxas de mortalidade.² Do ponto de vista financeiro, o melanoma cutâneo representa ônus crítico para o Brasil, e o custo da doença varia de acordo com o sistema de saúde e com estágio no momento do diagnóstico. Os gastos com pacientes com doença avançada podem ser até 34 vezes (Sistema Único de Saúde) ou 270 vezes (setor privado) maiores do que o necessário para o tratamento da doença em estágio inicial.³

Em decorrência das restrições sanitárias impostas pela pandemia de SARS-CoV-2, o acesso aos serviços de saúde na cidade do Rio de Janeiro foi dificultado, principalmente no ano de 2020. Com isso, houve praticamente a interrupção do seguimento dos pacientes de alto risco e dos exames de triagem para melanoma no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). A mensuração do impacto da diminuição da triagem do câncer da pele nesse período na piora do prognóstico dos

pacientes com melanoma cutâneo é um desafio, mas indicador necessário aos serviços de saúde. Nosso objetivo foi avaliar o impacto da pandemia de SARS-CoV-2 no diagnóstico do melanoma cutâneo primário no Serviço de Dermatologia de um hospital universitário na cidade do Rio de Janeiro.

Métodos

Realizamos estudo observacional transversal do tipo descritivo e analítico sobre os casos de melanoma diagnosticados no Serviço de Dermatologia do HUPE. Foram incluídos os casos diagnosticados como melanoma cutâneo primário com confirmação por meio de exame histopatológico, no período entre os anos de 2012 e 2021. O impacto da pandemia de SARS-CoV-2 no diagnóstico do melanoma cutâneo primário foi avaliado a partir da comparação do número de casos diagnosticados e da média anual da espessura tumoral medida em milímetros nesse período.

A associação entre duas variáveis qualitativas foi verificada pelo teste de diferença de proporções por meio do ajuste de Fisher para pequenos números. A regressão de Poisson foi utilizada para estimativa das razões de incidência e dos Intervalos de Confiança de 95%. A análise estatística foi realizada pelo software Stata/SE 12.0 for Mac.

Resultados

Nos últimos 10 anos, desde que foi iniciado o atendimento no ambulatório de lesões pigmentadas do Serviço de Dermatologia do HUPE, foram diagnosticados 91 novos casos de melanoma cutâneo em 89 pacientes; um paciente apresentou dois melanomas assíncronos, e outro paciente, dois melanomas síncronos. Dos 91 tumores avaliados, 24% (22) eram lesões *in situ* e 75% (69) tumores invasivos com espessura média de 1,04 mm (0,10-5,72 mm), com predomínio de 47% (42) das lesões com nível II de invasão Clark. Na **tabela 1**, observa-se a distribuição da mediana das espessuras de Breslow observadas entre os anos de 2012 e 2021. A média do número de casos diagnosticados entre os anos de 2013 e 2019 foi de 9,8 casos/ano. Em 2020, observamos diminuição

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.04.001>

[☆] Como citar este artigo: Barcaui CB, Machado CJ, Piñeiro-Maceira J. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the diagnosis of primary cutaneous melanoma at a University Hospital in Rio de Janeiro. *An Bras Dermatol.* 2022;97:801-3.

Trabalho realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.