



Ivanka Miranda de Castro Martins

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA NICOTINAMIDA  
5% CREME NA ESTABILIZAÇÃO DO CAMPO  
DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E  
PLACEBO-CONTROLADO**

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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anna Carolina Miola

**Orientadora**

Prof. Dr. Hélio Amante Miot

**Coorientador**

**Botucatu**

**2023**

**Ivanka Miranda de Castro Martins**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA NICOTINAMIDA 5%  
CREME NA ESTABILIZAÇÃO DO CAMPO DE  
CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E  
PLACEBO-CONTROLADO**

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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anna Carolina Miola  
**Orientadora**

Prof. Dr. Hélio Amante Miot  
**Coorientador**

**Botucatu**

**2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Martins, Ivanka Miranda de Castro.

Eficácia e segurança da nicotinamida 5% creme na estabilização do campo de cancerização cutâneo : um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado / Ivanka Miranda de Castro Martins. - Botucatu, 2023

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

Orientador: Anna Carolina Miola

Coorientador: Helio Amante Miot

Capes: 40101029

1. Dermatologia. 2. Carcinoma de células escamosas.  
3. Oncologia. 4. Ceratose actínica. 5. Niacinamida.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular; Ceratose actínica; Dermatologia; Nicotinamida; Oncologia.

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA .....	4
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS .....	5
AGRADECIMENTOS .....	6
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS .....	8
LISTA DE SÍMBOLOS .....	8
RESUMO .....	9
ABSTRACT.....	10
1. REVISÃO DE LITERATURA .....	11
1.1 Queratoses actínicas.....	11
1.2 Campo de cancerização cutâneo.....	19
1.3 Tratamentos disponíveis .....	21
1.3.1 Tratamentos destrutivos.....	21
1.3.2 Tratamentos tópicos .....	22
1.3.3 Tratamentos sistêmicos.....	26
1.3.4 Nicotinamida .....	27
1.4 Referências.....	34
2. OBJETIVOS.....	41
2.1 Objetivo geral.....	41
2.2 Objetivos específicos.....	41
3. MANUSCRITO .....	42
4. CONCLUSÕES .....	57
ANEXO 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	58
ANEXO 2: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços .....	60
ANEXO 3 Escala de Gravidade das Queratoses Actínicas - AKSS: .....	61
ANEXO 4:Avaliação dos efeitos colaterais e tolerabilidade .....	62
ANEXO 5: Research letter ABD: Adaptação cultural e validação – AKQoLBR.....	63
ANEXO 6: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....	67

## DEDICATÓRIA

A Deus,

Pela sua bondade e infinito amor que me conduzem em caminhos seguros. Por derramar todas as graças necessárias para sustentar cada passo dessa jornada.

A Nossa Senhora,

Mãezinha querida que segura minha mão em todos os desafios.

Aos meus pais, João e Inês,

Por todo o carinho, esforço, apoio e dedicação na minha formação. São grandes amores e presentes do céu na minha vida.

Ao meu marido, Alessandro,

Pelo apoio, incentivo e compreensão incondicionais. Companheiro, amor e grande amigo em todos os momentos.

A todos familiares e amigos,

Por sempre me apoiarem e torcerem por cada sonho almejado.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Anna Carolina Miola,

Pelo cuidado em cada detalhe desse trabalho e pelo coração maravilhoso e disposto a compartilhar todos os ensinamentos. Professora de alma e amiga muito querida. Presente especial e essencial nesse caminho.

Ao meu coorientador, Prof. Hélio Amante Miot,

Por toda dedicação, incentivo, gentileza e paciência. Grande médico, pesquisador e professor. Exerce com excelência todos os papéis e é inspiração para todos nós dermatologistas. Enorme privilégio ser orientada e aprender com quem admiro tanto.

Aos médicos contratados e residentes da Divisão de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu,

Pelo apoio e companheirismo durante todo o projeto. Pessoas incríveis que tornaram tudo mais leve e alegre ao longo desses anos.

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

Pelo acolhimento, inspiração e aprendizado que proporcionam de forma ímpar em cada encontro.

## **AGRADECIMENTOS**

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

Ao Fundo de Apoio à Dermatologia (FUNADERM), por acreditar nesse projeto e permitir a chance de realizá-lo.

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia

**HC-UNESP**

Este trabalho foi realizado com o auxílio financeiro de:

**Fundo de Apoio à Dermatologia – FUNADERM**

**(aprovado em: 08/03/2021).**



## LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

5-ALA – ácido 5-aminolevulínico  
 5-FU – 5-fluorouracil  
 AK – do inglês *Actinic keratosis*: queratose actínica  
 AKSS – do inglês *Actinic Keratosis Severity Scale*: Escala de gravidade das queratoses actínicas  
 CCC – campo de cancerização cutâneo  
 CEC – carcinoma espinocelular  
 CEP – Comitê de Ética em Pesquisa  
 COL – colchicina  
 CPNM – câncer de pele não melanoma  
 DNA – do inglês *deoxyribonucleic acid*: ácido desoxirribonucleico  
 EFA – escala de fotoenvelhecimento dos antebraços  
 EGQA – escore de gravidade das queratoses actínicas  
 ERO – espécies reativas de oxigênio  
 FMB-UNESP – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
 FPS – Fator de Proteção Solar  
 FUNADERM – Fundo de Apoio à Dermatologia  
 HPV – do inglês *Human Papilloma Virus*: Papilomavírus humano  
 IC – intervalo de confiança  
 ITT – do inglês *intention to treat*: avaliação por intenção de tratamento  
 KIN – do inglês *keratinocytic intraepithelial neoplasia*: neoplasia intraepitelial queratinocítica)  
 MAL – do inglês *Methyl Aminolevulinate*: aminolevulinato de metila  
 MC – microscopia confocal  
 NADH – nicotinamida adenina dinucleotídeo  
 NIC – nicotinamida  
 PLAC – placebo  
 PUVA – psoraleno + UVA (ultravioleta tipo A): fototerapia com radiação ultravioleta A combinada ao uso de drogas fotossensibilizantes  
 QA – queratose actínica  
 RNA – do inglês *ribonucleic acid*: ácido ribonucleico  
 RUV – radiação ultravioleta  
 SFC – do inglês *skin field cancerization*: campo de cancerização cutâneo  
 SPF – do inglês *sun protection factor*: fator de Proteção Solar  
 TCO – tomografia de coerência óptica  
 TFD – terapia fotodinâmica  
 UV – ultravioleta  
 UVA – ultravioleta tipo A  
 UVB – ultravioleta tipo B  
 UVR – do inglês *ultraviolet radiation*: radiação ultravioleta

## LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca Registrada

## RESUMO

**Fundamentos:** O campo de cancerização cutâneo (CCC) é uma área que possui alterações genômicas e subclínicas decorrentes da exposição solar crônica, com maior predisposição ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. As queratoses actínicas (QAs) são consideradas marcadores de atividade dessa área. Tratamentos que visem à estabilização do campo podem reduzir a incidência de QAs e de tumores cutâneos. A nicotinamida (NIC), também conhecida como niacinamida, possui efeito na quimioprevenção do câncer de pele, pois atua no reparo do DNA, diminui a inflamação, reprime a depleção de energia celular e reduz os efeitos da imunossupressão cutânea causados pela radiação ultravioleta. Esse trabalho objetivou avaliar a eficácia e segurança do creme de NIC 5% na estabilização do campo de cancerização cutâneo, em imunocompetentes.

**Casística e métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado para avaliar a eficácia e segurança da NIC 5% creme na estabilização no campo de cancerização. Foram incluídos 26 pacientes imunocompetentes do ambulatório de Dermatologia da FMB-UNESP, com 3-10 QAs em cada antebraço. Após a inclusão, foi realizada criocirurgia com nitrogênio líquido, por 10 segundos, nas QAs de ambos os antebraços, randomizados para receber, após 14 dias da realização da criocirurgia, uma das seguintes intervenções: NIC 5% creme, duas vezes por dia durante 56 dias; ou placebo (PLAC), na mesma posologia. Para cada paciente, o estudo teve duração de 70 dias e, durante esse tempo, foram fornecidos tubos de filtro solar de amplo espectro FPS 30 (Loreal Solar Expertise Supreme®) para aplicação em ambos os antebraços. Todos os pacientes foram reavaliados após 28 e 70 dias. A avaliação clínica foi realizada pela contagem de QAs, escala de gravidade das queratoses actínicas (EGQA), escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA) e questionário sobre efeitos adversos e tolerabilidade. O desfecho primário foi a redução percentual da contagem de QAs no D70. Os desfechos secundários foram: o clearance completo das lesões, redução da atividade do CCC, analisada pelo EGQA e EFA no D70. Todos os participantes incluídos no estudo fizeram parte da população ITT (intention to treat). A contagem de QAs, EGQA e EFA foram comparadas de acordo com o tempo e os grupos por modelo linear generalizado de efeitos mistos. A significância foi definida como valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Ambos os tratamentos melhoraram todos os desfechos, sem diferença entre eles. As contagens de QAs reduziram em 61% (IC95% 50 a 72%;  $p < 0,01$ ) para o grupo NIC; e em 56% (IC 95% 44 a 68%;  $p < 0,01$ ) para o grupo PLAC. O clearance completo foi atingido em 21% (IC95% 7 a 37%) dos participantes do grupo NIC, e em 17% (IC95% 4 a 31%) dos participantes do grupo PLAC ( $p = 0,44$ ). O uso de NIC foi bem tolerado e não houve predileção entre os tratamentos ( $p = 0,99$ ).

**Limitações:** Estudo monocêntrico, interrompido na análise interina por futilidade da intervenção.

**Conclusão:** O tratamento tópico com nicotinamida 5% creme foi seguro em idosos imunocompetentes, porém, não promoveu estabilização do campo de cancerização ou melhora do aspecto da pele comparado ao placebo, após criocirurgia.

**Palavras-chave:** Campo de cancerização, Carcinoma espinocelular, Ceratose actínica, Niacinamida, Dermatologia, Oncologia, Quimioprevenção.

## ABSTRACT

**Background:** Skin field cancerization (SFC) is a skin area which has genomic and subclinical alterations, consequences of chronic sun exposure, with a greater predisposition to the development of preneoplastic and neoplastic lesions. Actinic keratoses (AKs) are considered clinical sign of activity in SFC. Treatments which aim to stabilize SFC may reduce the incidence of AK and skin cancer. Nicotinamide, also known as niacinamide (NIC), has effect on the chemoprevention of skin cancer, as it acts on DNA repair, reduces inflammation, represses cellular energy depletion and reduces the effects of cutaneous immunosuppression caused by UVR. This work aims to evaluate the efficacy and safety of 5% NIC cream in SFC stabilization in immunocompetent patients.

**Methods:** Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of 5% nicotinamide cream in stabilizing skin field cancerization. Twenty-six immunocompetent patients from the Dermatology outpatient clinic of FMB-UNESP were included, with three up to ten AKs on each forearm. After inclusion, cryosurgery with liquid nitrogen was performed for 10 seconds on the AKs of both forearms, which were randomized to receive, two weeks after the procedure: NIC 5% cream, twice a day for 56 days; or placebo (PLAC), in the same posology. For each patient, the study lasted 70 days. SPF 30 broad-spectrum sunscreen (Loreal Solar Expertise Supreme®) were provided for application on both forearms during the time of the study. All patients were reassessed after 28 and 70 days. The clinical evaluation was performed by AK count, the actinic keratosis severity scale (AKSS), the forearms photoaging scale (FPS) and questionnaire on adverse effects and tolerability. The primary endpoint was the percentage reduction in AK count at D70. Secondary outcomes were: complete clearance of lesions, reduction of SFC activity, analyzed by AKSS and FPS on D70. All patients included in the study and randomized were part of the intention to treat population. AK count, AKSS, FPS were compared according to time and for groups (over time) by the generalized linear mixed effects model. Significance was defined as a one-tailed p-value <0.05.

**Results:** Both treatments improved all outcomes, with no difference between them. AKs counts were reduced by 61% (95%CI 50 to 72%;  $p<0.01$ ) for the NIC group; and in 56% (95% CI 44 to 68%;  $p<0.01$ ) for the PLAC group. Total clearance was achieved in 21% (95%CI 7 to 37%) of participants in the NIC group, and in 17% (95%CI 4 to 31%) of participants in the PLAC group ( $p=0.44$ ). The use of NIC was well tolerated and there was no predilection between treatments ( $p=0.99$ ).

**Limitations:** Single-center study, interrupted in the internal analysis due to the futility of the intervention.

**Conclusion:** Topical treatment with 5% nicotinamide cream was safe in immunocompetent elderly people; however, it did not promote stabilization of the cancerization field or improve the appearance of the skin compared to placebo after cryosurgery.

**Keywords:** Skin field cancerization, Squamous cell carcinoma, Actinic keratosis, Niacinamide, Dermatology, Oncology, Chemoprevention.

## 1. REVISÃO DE LITERATURA

### 1.1 Queratoses actínicas

As queratoses actínicas (QAs), ou queratoses solares, são neoplasias intraepiteliais benignas resultantes, principalmente, da fotoexposição crônica.<sup>1</sup> Formadas por proliferações de queratinócitos histologicamente atípicos, são consideradas as lesões pré-malignas mais comuns da humanidade, com potencial risco de evolução para carcinoma espinocelular (CEC) de 0,025 a 20% por ano.<sup>2,3,4</sup>

Entretanto, para Ackerman não existe um limiar claro entre a histologia da QA e do CEC *in situ*, sendo esta considerada uma fase evolutiva do último.<sup>5</sup> Tal conceito baseia-se no fato dos queratinócitos das QAs apresentarem pleomorfismo nuclear, perda de polaridade, maturação desregulada, aumento no número de mitoses e mutações de p53, alterações histopatológicas e genéticas também encontradas no CEC.<sup>6</sup>

As QAs correspondem ao quarto diagnóstico mais frequente nas consultas dermatológicas do Brasil, conforme estimativa de 2018 da Sociedade Brasileira de Dermatologia (tabela 1). São observadas principalmente na população de pele clara e acima de 60 anos de idade.<sup>7</sup>

**Tabela 1:** Os dez principais diagnósticos das consultas dermatológicas no Brasil no ano de 2018 ( $n = 9,629$ )

Diagnóstico	N	%	95% CI*
1- Acne	771	8	7.5-8.6
2- Fotoenvelhecimento	746	7.7	7.2-8.3
3- Câncer de pele não melanoma	633	6.6	6.1-7.1
4- Queratose actínica/ Queilite actínica	451	4.7	4.3-5.1
5- Micoses superficiais (pitiríase versicolor, dermatofitose, onicomicose)	437	4.5	4.1-5.0
6- Psoríase	421	4.4	4.0-4.8
7- Melasma	357	3.7	3.3-4.1
8- Outros**	349	3.6	3.3-4.1
9- Nevo melanocítico	333	3.5	3.1-3.8
10- Dermatite atópica	326	3.4	3.0-3.7

\* 95% CI: intervalo de confiança de 95% calculado a partir de 10.000 replicações de bootstrap;

\*\* Diagnósticos com menos de 10 ocorrências ou a esclarecer

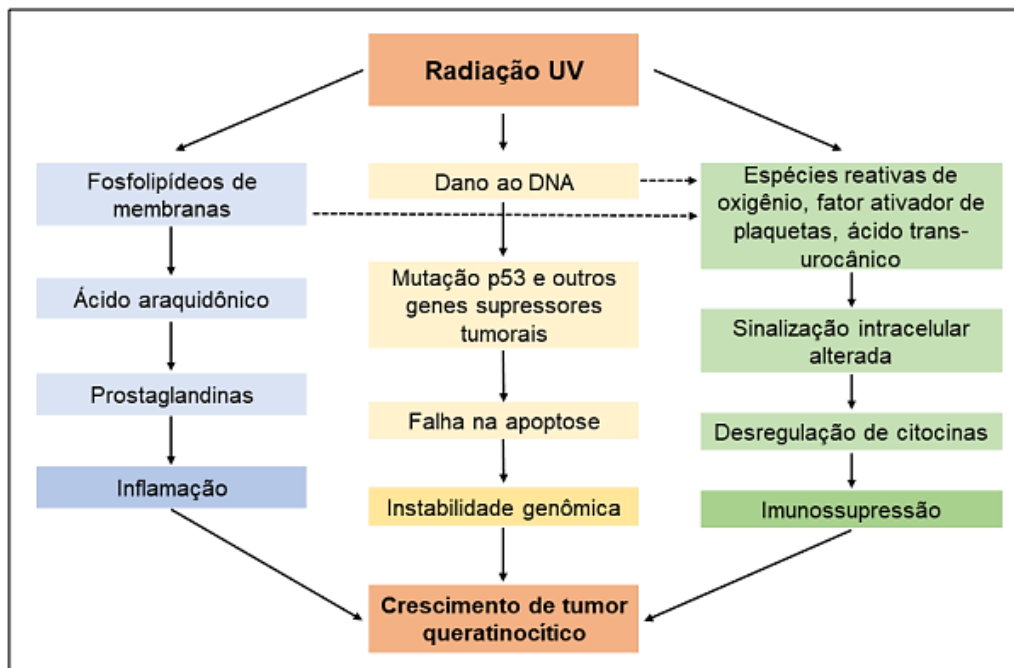
(Fonte: adaptado de Sociedade Brasileira de Dermatologia, Miot HA, Penna GO, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):916-928)

Diversos fatores de risco para QAs e CEC são comuns e incluem elementos intrínsecos e ambientais, sendo a radiação ultravioleta (RUV) o principal envolvido.<sup>8</sup> Além da exposição cumulativa à RUV, os fototipos baixos (I e II de Fitzpatrick), idade avançada, exposição a substâncias tóxicas (alcatrão e arsênio), infecção por papilomavírus tipo 1 (HPV1), sexo masculino,<sup>9,10</sup> imunossupressão e genodermatoses que levem a defeitos no reparo do DNA (xeroderma pigmentoso, síndrome de Rothmund Thomson, entre outras)<sup>11</sup> são destacados na literatura como importantes fatores.

A RUV é o principal carcinógeno envolvido na patogênese da QA, sendo o comprimento de onda entre 290-320 nm (UVB) o maior potencial lesivo ao DNA dos queratinócitos.<sup>12</sup> A radiação UVB induz à produção de ciclobutanos de pirimidina e dímeros de timidina no DNA e, conseqüentemente, à mutação na telomerase e no gene p53.<sup>13-15</sup>

As células com material genético mutante apresentam maior resistência à apoptose, sendo a base para a transformação neoplásica.<sup>16</sup> Vale ressaltar a participação da radiação UVA, que atinge a pele mais profundamente e estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), danificando as membranas celulares.<sup>17</sup> Ademais, promove inflamação, remodelação tecidual e mutações na reposição de timina (T) por guanina (G) no DNA, resultando em vias de transdução e sinalização anormais, e conseqüente desregulação do ciclo celular (figura 1).<sup>18</sup> As QAs também podem ocorrer devido a outros tipos de radiação, como exposição a raios X, à radioterapia e à radiação UV artificial, principalmente nos tratamentos com altas doses cumulativas de psoralênico e fototerapia PUVA.<sup>19</sup> Lesões histologicamente semelhantes às QA foram observadas em áreas expostas cronicamente à radiação térmica (eritema *ab igne*).<sup>20</sup>

Além da RUV, alguns agentes cancerígenos ambientais como hidrocarbonetos e arsênico são associados a um maior risco de câncer de pele não melanoma. Um estudo prospectivo observou que o tabagismo e fatores de risco ocupacionais, como exposição a pesticidas, potencializam o efeito do arsênio na incidência de lesões pré-malignas.<sup>21</sup>



**Figura 1.** Mecanismos envolvidos na patogênese das QAs. Fonte: *Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2019;94(6):637-657.*

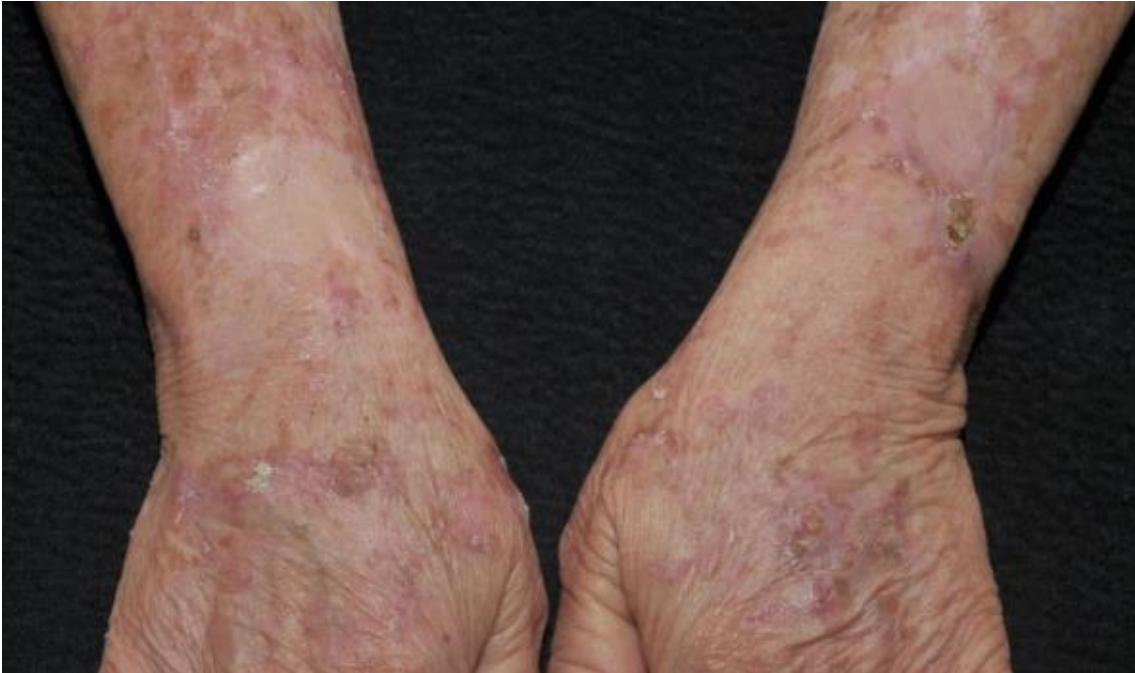
Pacientes imunossuprimidos e transplantados também possuem risco significativamente maior de desenvolver QAs. Essa população apresenta lesões mais numerosas e progressão mais rápida para CEC. Tal fato corrobora a relevância das vias de apoptose e controle da proliferação celular na prevenção da carcinogênese cutânea.<sup>22-24</sup>

Do ponto de vista nutricional, um estudo prospectivo observou um efeito preventivo sobre as QAs nos indivíduos com maior consumo de óleo de peixe e de vinho de forma regular. As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes desses alimentos poderiam justificar essa resposta.<sup>25</sup>

Atualmente, com o surgimento de novos tratamentos voltados à Oncologia, algumas drogas utilizadas no tratamento de carcinomas avançados, como o sorafenibe (inibidor da tirosina-quinase), mostraram efeitos adversos sobre as QA. Já foi relatada, na literatura, a associação positiva de inibidores da tirosina-quinase com o desenvolvimento de CEC cutâneo, inflamação de QAs já existentes e o desenvolvimento de queratoacantomas eruptivos.<sup>26,27</sup>

Devido à patogênese das QAs relacionar-se com a fotoexposição crônica, os locais mais comumente afetados são a face, região cervical, colo, ombros, dorso das mãos e o couro cabeludo (nos homens com alopecia androgenética).<sup>3</sup>

Clinicamente, as lesões apresentam-se como máculas, pápulas ou placas, frequentemente eritematosas e recobertas por escamas aderentes. Há uma variação quanto à coloração (amarelada a acastanhada), hiperqueratose e grau de infiltração (figura 2). No geral, apresentam crescimento lento, são assintomáticas e podem ser mais palpáveis que visíveis.<sup>4,28,29</sup>



**Figura 2.** Múltiplas queratoses actínicas: placas eritematosas, hiperqueratósicas e de espessura variável, em área de pele danificada pela exposição solar crônica (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-UNESP).

A presença de infiltração, crescimento rápido, sangramento e ulceração são sinais indicadores de possível progressão para CEC.<sup>4,28</sup> Na literatura, a alta variabilidade para o risco de progressão de QA para CEC deve-se, provavelmente, às heterogeneidades entre os desenhos dos estudos já realizados. O risco de evolução de uma única QA para CEC é de aproximadamente 1% em 10 anos, em estudo recentemente publicado<sup>29</sup>, entretanto, um paciente que apresente múltiplas QAs simultaneamente possui um risco mais elevado de desenvolver CEC, carcinoma basocelular (CBC), e mesmo melanoma, em menores proporções.<sup>30,31</sup>

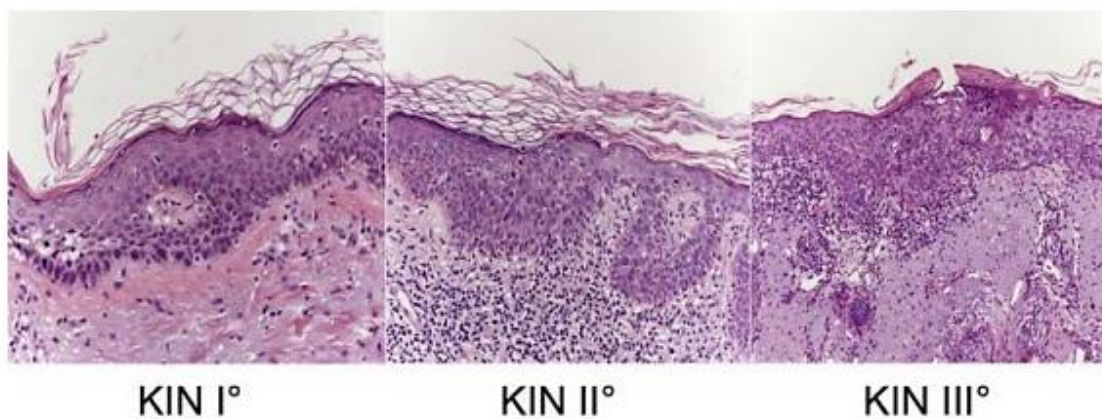
Inúmeras classificações se propõem a estimar a gravidade de uma lesão individual de QA baseada em critérios clínicos ou histopatológicos. A mais utilizada é a classificação de Olsen, que divide as lesões em três graus, de



acordo com a hiperqueratose e espessura: grau I, levemente palpável e menos visível; grau II, facilmente visível e palpável; grau III, francamente visível e hiperqueratótica.<sup>32</sup>

Já a classificação histopatológica criada por Rowert-Huber estratifica as QAs em três gradações de acordo com a extensão dos queratinócitos atípicos na epiderme: I – leve (queratinócitos atípicos nas camadas basal e supra basal da epiderme); II – moderada (atipia restrita aos dois terços inferiores da epiderme); e III – severa (atipia ocupando além dos dois terços inferiores).<sup>33,34</sup>

Posteriormente, Cockerell publicou uma classificação baseada em critérios histopatológicos, utilizando a terminologia KIN (*keratinocytic intraepithelial neoplasia* – neoplasia queratinocítica intraepidérmica), à semelhança da terminologia utilizada para neoplasias de cérvix uterino (CIN - *cervical intraepithelial neoplasia*). Dessa forma, KIN I corresponde à atipia que se restringe ao terço inferior da epiderme, KIN II aos dois terços inferiores, e KIN III a toda a espessura da epiderme (figura 3).<sup>35</sup>



**Figura 3.** Gradação histopatológica das QAs. Do inglês *KIN*, *keratinocytic intraepithelial neoplasia*. KIN I corresponde à atipia que se restringe ao terço inferior da epiderme, KIN II aos dois terços inferiores, e KIN III a toda a espessura da epiderme. *Fonte: Tradução livre adaptada de Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. Clin Dermatol. 2014;32:80-7.*

Em 2022, foi validado um novo sistema de classificação de gravidade das QAs, que correlacionou as características clínicas das QAs dos antebraços e dorso das mãos com o grau de atipia da epiderme (EGQA). Esse estudo correlacionou positivamente o grau de atipia dos queratinócitos na histopatologia à hiperqueratose, ao diâmetro e à ulceração com das lesões



avaliadas. Foram considerados, no modelo final, a hiperqueratose, o diâmetro e a exulceração, cuja correlação foi de 76% com a atipia histológica a KIN III, quando a somatória dos pontos do escore era maior ou igual a 3.<sup>36</sup>

**Tabela 2: Escala de gravidade clínica das ceratoses actínicas- ECGA**

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pontos</b>
<b>Diâmetro</b>	0 a 5 mm	0
	6 a 10 mm	1
	Maior que 10 mm	2
<b>Hiperqueratose</b>	Ausente ou lesão levemente áspera à palpação (descamação é mais palpável do que visível)	0
	Aspecto descamativo evidente	1
	Queratina compacta aderida à superfície da lesão	2
<b>Exulceração</b>	Ausente	0
	Presente	1
<b>Escore Clínico = Diâmetro + Hiperqueratose + Exulceração</b> (valor mínimo: 0; valor máximo: 5)		

Fonte: 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;14:1-7. 56.*

Dentre as limitações dos sistemas de classificação propostos, pode-se destacar que estes avaliam a gravidade de uma única lesão de QA e não levam em consideração a área total afetada. Além disso, a maioria das escalas de gravidade clínica não possui correspondência com as escalas histopatológicas.

Na maioria dos casos, as QAs são diagnosticadas clinicamente. A dermatoscopia é um método complementar não invasivo que pode aumentar o nível de acurácia para a detecção de lesões suspeitas, visto que apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de QAS, com valores de 98,7% e 95%, respectivamente.<sup>37,38</sup>

Outros métodos não invasivos que podem ser utilizados são a microscopia confocal (MC) e a tomografia de coerência óptica (TCO). A MC gera imagens com resolução que se aproxima da histologia e permite avaliações horizontais ao nível da epiderme e derme superficial (figura 4).<sup>39,40</sup> A TCO utiliza a radiação infravermelha que possibilita a visualização de camadas da epiderme, estruturas anexiais e vasculares.<sup>39</sup>

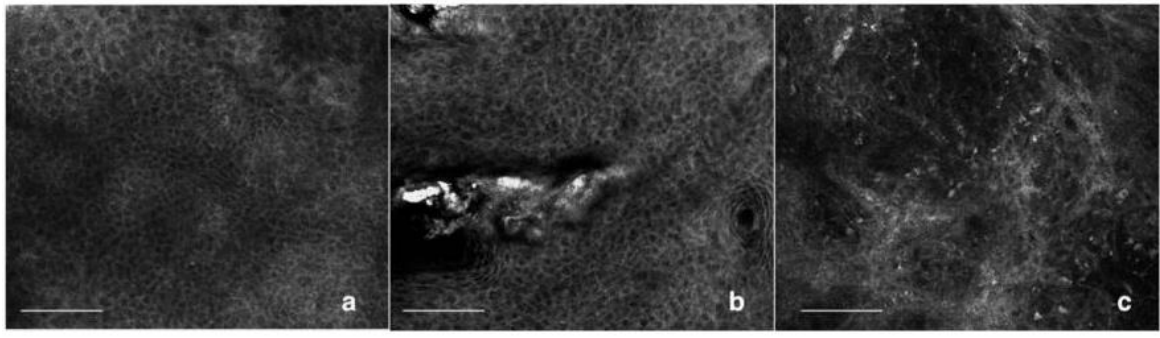
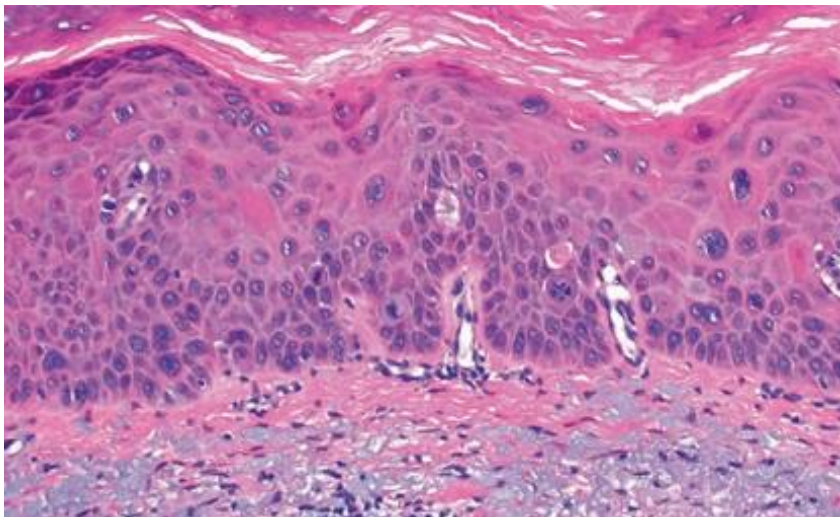
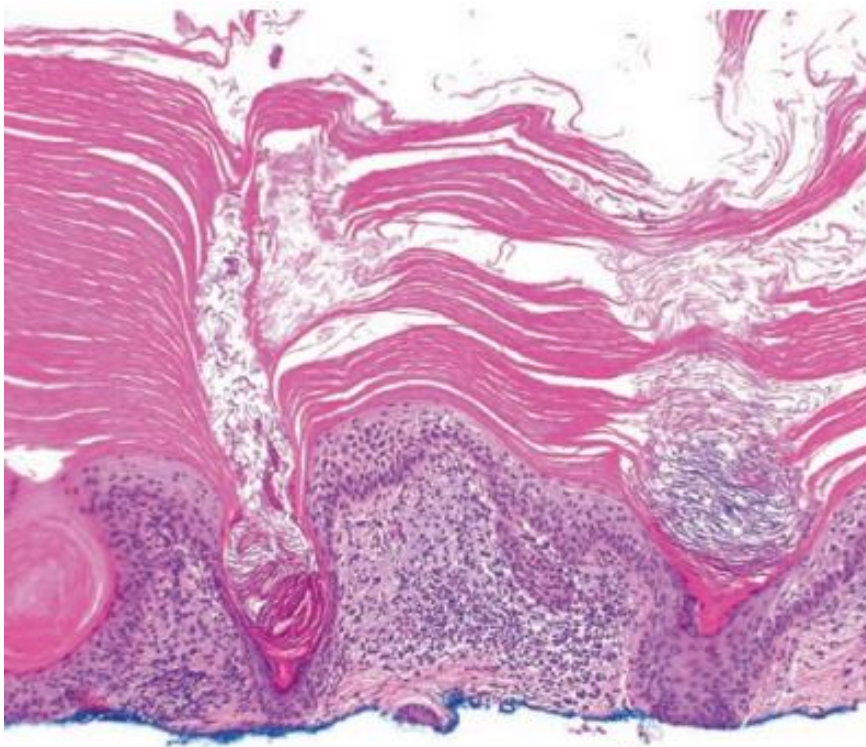


Figura 4. Microscopia confocal de QAs, realizada na camada epidérmica. (a) Grau 1 é caracterizado por áreas focais de padrão alveolar atípico ao nível do estrato espinhoso, intercaladas com áreas de padrão alveolado típico preservado; (b) Grau 2 revela atipia dos queratinócitos mais difusa e atipia acentuada dos queratinócitos; (c) Grau 3 revela um padrão em favo de mel marcadamente atípico, com áreas de ruptura parcial das camadas epidérmicas. Os queratinócitos são pleomórficos, com variabilidade no tamanho e forma. As pequenas partículas mais brilhantes são os linfócitos, o que sugere um infiltrado inflamatório acentuado. (Fonte: Tradução livre adaptada de Casari A, Chester J, Pellacani G. *Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. Biomedicine*. 2018 Jan 8;6(1):8.)

Finalmente, havendo dúvida diagnóstica, o estudo anatomopatológico pode ser realizado para a sua confirmação. Histologicamente, as QAs caracterizam-se por agregados de queratinócitos atípicos e pleomórficos na camada basal, arquitetura anormal da epiderme, número aumentado de mitoses e perda da polaridade dos queratinócitos (figura 5).<sup>41</sup> O chamado “sinal da bandeira” pode ser observado, decorrente da alternância de paraceratose e de hiperkeratose no estrato córneo, visto que as lesões tendem a poupar o acrosiríngio e o acrotríqueo (figura 6).<sup>33</sup>



**Figura 5.** A histopatologia da ceratose actínica revela acantose, queratinócitos atípicos no terço inferior da epiderme, raras células disceratóticas e elastose na derme. HE 200x (Fonte: Torres-Cabala CA., Tetzlaff, MT, Nagarajan P, et al. *Skin. Oncological Surgical Pathology* 2020; 3–227).



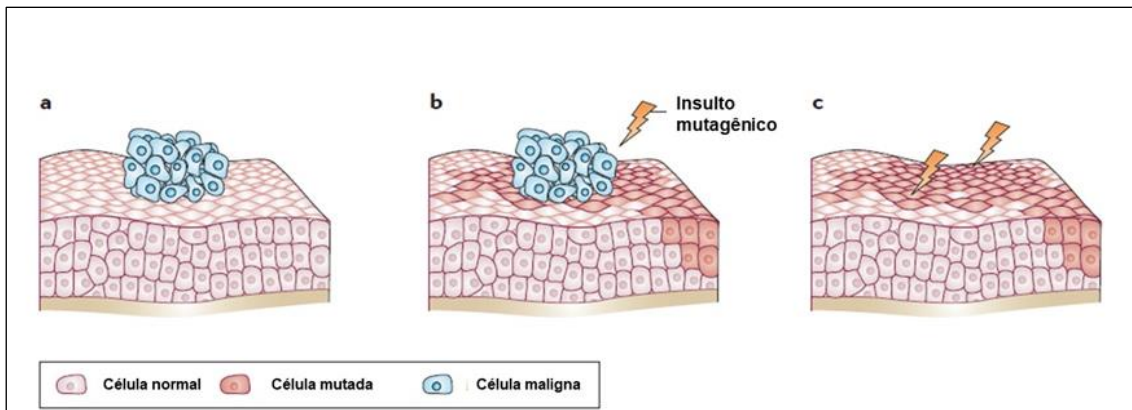
**Figura 6.** Sinal da bandeira evidente no exame histopatológico de uma queratose actínica: alternância de paraceratose e de hiperkeratose no estrato córneo. HE 100x (Fonte: Torres-Cabala CA., Tetzlaff, MT, Nagarajan P, et al. *Skin. Oncological Surgical Pathology* 2020; 3–227).

## 1.2 Campo de cancerização cutâneo

A RUV provoca um evento mutacional inicial na área da pele fotoexposta. Conseqüentemente, o acúmulo de mutações pode alterar o ciclo celular e levar a uma expansão clonal de células geneticamente modificadas. Dessa forma, pacientes que possuem fotodano intenso podem apresentar múltiplas QAs visíveis e não visíveis em diferentes estágios de progressão (figura 7). Nessa situação, tem-se o conceito de campo de cancerização cutâneo (CCC), caracterizado por alterações pré-malignas do epitélio após exposição prolongada a agentes carcinogênicos, e composto por lesões em diferentes fases como QAs subclínicas e até CEC (figura 8).<sup>42,43</sup>



**Figura 7.** Campo de cancerização: múltiplas QAs nos antebraços de paciente idoso. Em comparação, a área fotoprotegida do tronco, sem lesões clinicamente evidentes de QAs e sem sinais de fotoenvelhecimento (Fonte: Departamento de Dermatologia-FMB-Unesp).



**Figura 8.** Campo de cancerização: a) Formação de um tumor esporádico em que as células adjacentes ao tumor não apresentam mutações tumorigênicas; b) Desenvolvimento de um tumor em um campo de cancerização a partir de uma célula maligna com mutações compartilhadas e fenótipo alterado concomitante com o tecido circundante, que levam à expansão de sua linhagem ancestral para formar um campo de cancerização; c) Um campo de cancerização pode ser iniciado independentemente por muitas células após um insulto mutagênico. Tal insulto pode fornecer às células um fenótipo facilitador como consequência do dano ao DNA dentro de um gene-chave e fornecer um microambiente propício para a formação de lesões neoplásicas e pré-malignas (Fonte: Tradução adaptada de *Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. Nat Rev Cancer. 2017; 18(1):19–32*).

O termo campo de cancerização foi cunhado por Slaughter em 1953, ao avaliar o epitélio escamoso estratificado perilesional de CECs na mucosa oral. Foi observado que, na histopatologia da exérese tumoral, a região adjacente aos CECs, apesar de não possuir alterações clínicas perceptíveis, apresentava alterações histológicas como atipias celulares e CECs *in situ*.<sup>43</sup>

A definição de CCC auxilia na compreensão da recorrência e cronicidade de QAs na mesma área, surgimento de novas neoplasias em regiões adjacentes e a recidiva de tumores em locais de exérese cirúrgica prévia. Por conseguinte, reforça a importância do tratamento de toda a extensão do CCC, a fim de garantir uma remissão efetiva e duradoura na região e evitar que as áreas circundantes às lesões visíveis desenvolvam lesões pré-malignas e cancerígenas.

A exposição crônica à RUV, estresse oxidativo, imunossupressão, alteração no reparo do DNA e a desregulação do ciclo celular são fatores importantes tanto na fisiopatologia das QAs quanto na formação do CCC e no processo de fotoenvelhecimento.<sup>15,18</sup> Além disso, a produção de ERO desempenha um papel patológico no desenvolvimento do câncer de pele, induz a senescência celular e a degradação da matriz extracelular envolvidos no envelhecimento prematuro da pele.<sup>44-48</sup>

Dessa forma, elastose solar, redução da elasticidade, presença de ríides



e melanoses solares são achados clínicos evidentes nas áreas de fotoenvelhecimento e também são parâmetros adjuvantes presentes em áreas de CCC em atividade.

### **1.3 Tratamento das QAs e campo de cancerização**

Visto o potencial de transformação maligna das QAs e a impossibilidade de se prever quais lesões progredirão para câncer de pele, recomenda-se que todas as lesões sejam tratadas.<sup>4,49</sup>

O tratamento visa à redução e erradicação de lesões pré-malignas, minimizando a progressão das mesmas para CEC.

Por outro lado, existe também o conceito de estabilização do CCC, que visa, após a realização de alguma terapia destrutiva voltada às QAs, a associação de uma terapia adjuvante, reduzindo a quantidade de QAs, prevenindo o surgimento de novas e também visando ao tratamento de lesões pré-malignas não responsivas ao NL.

Existem inúmeras terapêuticas destrutivas, tópicas e sistêmicas que apresentam diferentes graus de eficácia. A escolha depende de uma diversidade de fatores, como o número e extensão das lesões, grau de imunossupressão, comorbidades, adesão, custo do tratamento e tolerabilidade. Além disso, recomenda-se evitar a exposição solar e fontes artificiais de radiações UV e estimular o uso de filtro solar.<sup>50</sup>

#### **1.3.1 Tratamentos destrutivos**

As opções terapêuticas ablativo-cirúrgicas visam à destruição das QAs clinicamente aparentes e estão indicadas para indivíduos com poucas lesões isoladas e baixo risco de progressão para CEC. Para estes casos, podem ser utilizadas a criocirurgia, o laser de CO<sub>2</sub>, a curetagem seguida de eletrocoagulação e a exérese cirúrgica. São métodos que não tratam o campo de cancerização; assim, não previnem a ocorrência de novas QAs.<sup>51-53</sup>

A criocirurgia proporciona o tratamento pontual das QAs com uso do nitrogênio líquido (NL). Apresenta taxa de resposta completa de 67%, com 39% de resposta com tempo de congelamento inferior a cinco segundos e 83% quando

o tempo é superior a 20 segundos.<sup>54</sup>

Algumas alterações histopatológicas foram observadas em QAs com o uso da criocirurgia depois de 10 segundos de duração: redução na atipia de queratinócitos, diminuição da espessura epidérmica e do infiltrado linfocítico. É um tratamento de fácil acesso e boa tolerabilidade, porém pode apresentar eritema, edema, formação de vesículas, dor local e hipocromia como efeitos colaterais.<sup>55</sup>

A curetagem associada à eletrocirurgia possui alta eficácia e permite a análise do material por meio do estudo anatomopatológico. É indicada para casos com pequeno número de lesões, principalmente QAs hiperqueratóticas. Além disso, esta terapêutica pode ser utilizada como complemento para lesões resistentes ao tratamento de campo de cancerização.<sup>56</sup> As desvantagens associadas ao procedimento são o uso de anestesia injetável, tempo variável de cicatrização, risco de cicatriz inestética e discromia residual na área tratada.<sup>56,57</sup>

Os procedimentos de *ressurfacing* englobam o laser de CO<sub>2</sub>, erbium-YAG e dermoabrasão, dentre outros. Essas técnicas apresentam nível de evidência C e possuem risco de hipo/hiperpigmentação, formação de cicatrizes e tempo prolongado de cicatrização.<sup>50</sup> Os resultados do *clearance* completo das QAs com laser de CO<sub>2</sub> nos primeiros meses se assemelham aos obtidos com a criocirurgia (72,8% no grupo do laser *versus* 78% para criocirurgia). Porém, em longo prazo, as lesões tratadas com laser apresentam menores taxas de resposta sustentada (37% dos pacientes tratados com laser permanecem sem lesões *versus* 66,8% dos tratados com criocirurgia).<sup>58</sup>

### 1.3.2 Tratamentos tópicos

A eficácia da fotoproteção foi relatada em um estudo controlado com redução em até 40% da incidência de novas QAs em indivíduos que utilizaram filtro solar com fator de proteção solar (FPS) 17 por 6 meses.<sup>59</sup>

O uso diário de protetor solar tem papel na regressão espontânea das QAs, tanto em pacientes imunocompetentes quanto em imunossuprimidos.<sup>59-61</sup> Além disso, o uso diário reduz a incidência de novos CECs ( $p < 0,01$ ). Dessa forma, deve ser realizada a orientação quanto à fotoproteção física e uso de filtros solares como adjuvante a qualquer tratamento.<sup>62</sup>

O fotoprotetor associado à enzima fotoliase é uma opção que hipoteticamente age como reparadora do material genético celular e reduz a expressão de p53 e ki67. Possui ação fotoprotetora de amplo espectro ativada com a exposição à luz visível azul.<sup>63</sup> Em ensaio clínico randomizado comparativo com filtro solar comum, o fotoprotetor associado à fotoliase demonstrou maior redução no grau de alterações moleculares relacionadas à fotoexposição e maior eficácia na redução do campo de cancerização cutâneo.<sup>64</sup> Entretanto, em estudo recente comparando protetor solar com fotoliase e protetor solar sem fotoliase, não foi observada diferença significativa no tratamento de QAs e campo de cancerização entre os tópicos.<sup>65</sup>

O 5-fluorouracil (5FU), análogo de pirimidina (uracila), é uma droga antimetabólica com potencial de inibir a síntese de DNA por inativação irreversível da timidilato sintetase. Dessa forma, gera apoptose de células de alta proliferação, como os queratinócitos presentes nas QAs.<sup>61</sup> Ademais, estudos *in vitro* sugerem que o 5-FU pode amplificar a expressão de p53, o gene supressor de tumor.<sup>67,68</sup> É comercializado em concentrações que variam entre 0,5 a 5%. O uso intermitente é menos agressivo (nível de evidência B, III, 3b), com conseqüente melhor aderência.<sup>69</sup> Foi observado 38% de clearance total de QAs após seis meses do término do tratamento com 5-FU 5% duas vezes ao dia por quatro semanas, mostrando resposta sustentada ao longo do tempo.<sup>70</sup>

O tratamento com esse análogo de pirimidina possui bom custo-benefício, porém as reações adversas locais são fatores limitantes para a aderência ao tratamento. Um estudo descreveu os efeitos adversos do uso de 5-FU duas vezes ao dia por 4 semanas, sendo encontrados em ordem decrescente de frequência: eritema intenso, prurido, sensação de queimação, crostas e descamação.<sup>71</sup> Por outro lado, há estudos com uso intermitente, que visam diminuir os efeitos colaterais e com bons resultados.<sup>72</sup> Deve-se levar em conta também a extensão da região tratada, que não deve exceder 500 cm<sup>2</sup>, e o tratamento deve ser escalonado caso a área seja superior.<sup>74-75</sup>

O imiquimode, composto sintético da família das imidazoquinolonas, é um agonista do receptor *toll-like* tipo 7. Capaz de induzir a produção de citocinas, estimula a imunidade celular adaptativa e a resposta imune inata. Promove elevação da atividade antiviral e antitumoral, gerando destruição da lesão cutânea por apoptose.<sup>76</sup> A aplicação de imiquimode creme a 5% três



vezes por semana por 16 semanas levou a *clearance* completo das lesões de QAs de 57,1% e parcial de 72,1%, versus placebo, com 2,2% e 4,3%, respectivamente.<sup>77</sup> É disponível nas formulações de 3,75% e 5%, e seu uso deve ser restrito a áreas de até 25cm<sup>2</sup>. As desvantagens da medicação são a ocorrência de eritema, edema, desconforto local e até mesmo sintomas gripais.<sup>78-80</sup>

O diclofenaco é um anti-inflamatório que inibe a ciclooxigenase-2 (COX-2), enzima com expressão elevada nas QAs e neoplasias cutâneas não melanoma.<sup>81,82</sup> Leva à redução na síntese de prostaglandinas, à indução de apoptose e a alterações na proliferação celular.<sup>83</sup> Um ensaio clínico demonstrou superioridade da formulação em gel do diclofenaco 3% associado ao ácido hialurônico 2,5% uma vez ao dia por 90 dias ao placebo (redução de 47% na contagem de QAs versus 19% com placebo).<sup>84</sup> Em comparação com 5-FU e imiquimode, apresenta efeitos colaterais mais leves; entretanto, o tratamento é mais prolongado, o que pode prejudicar a aderência ao uso. Pode ser uma opção para pacientes que não toleraram outras terapêuticas tópicas.<sup>82</sup>

A colchicina, alcaloide derivado da planta *Colchicum autumnale*, possui atividade antimitótica através da ligação com proteínas tubulares e consequente interferência na formação do fuso mitótico.<sup>85</sup> Recentemente, um ensaio clínico comparando colchicina ao mebutato de ingenol, associados ou não a *Polypodium leucatomos* via oral, evidenciou *clearance* completo de QAs de 16% com uso de colchicina.<sup>86</sup>

O mebutato de ingenol (MI), derivado da planta *Euphorbia peplus*, é um éster com efeito dual, citotóxico direto e antiinflamatório. Estimula a resposta imune mediada por neutrófilos e induz à necrose de células displásicas.<sup>87</sup> Era produzido nas concentrações de 0,015% para face e 0,05% para tronco e extremidades com relatos de efeitos colaterais leves a moderados: irritação, eritema, dor, vesículas, pústulas e crostas.<sup>88</sup> A Agência Europeia de Medicamentos orientou a suspensão dessa medicação no tratamento de QAs, visto o aumento de tumores cutâneos, principalmente CEC, nas áreas tratadas com MI em comparação à terapia com imiquimode.<sup>89</sup> A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde do Reino Unido (MHRA) também orientou a não comercialização da droga no país, após estudos de fase IV que demonstraram possível risco aumentado de câncer de pele relacionado ao uso de MI.

A tretinoína é indicada para estabilização de campo de cancerização, pois reduz a atipia dos queratinócitos, aumenta o número de células de Langerhans e reduz p53 e BAX. Em um estudo com creme de tretinoína 0,05%, observou-se redução de 45% da contagem de QAs versus 23% no grupo placebo.<sup>90,91</sup>

A terapia fotodinâmica envolve a administração de um agente fotossensibilizante no tecido alvo como o ácido aminolevulínico (ALA) ou o metilaminolevulinato (MAL), a presença de uma fonte luminosa e oxigênio. A reação química ativada pela luz é capaz de produzir espécies reativas de oxigênio, que irão destruir as lesões-alvo.<sup>92,93</sup> A TFD com ALA ou com MAL é efetiva tanto se for usada luz de *light emitting diode* (LED) vermelha (625-740nm) quanto com LED azul (440-485nm). Alguns ensaios clínicos relatam que 69%-91% dos pacientes tratados obtiveram eliminação completa das lesões três meses após o tratamento de TFD com ALA.<sup>94</sup> Um ensaio clínico comparativo demonstrou que tanto o uso da colchicina 0,5% creme nos antebraços duas vezes por dia por 10 dias quanto a sessão única de MAL-TFD promoveram diminuição da intensidade e da contagem de QAs, sem diferença entre os tratamentos.<sup>95</sup> As limitações desse procedimento são o alto custo, não sendo mais comercializado no Brasil, e reações locais.

Os *peelings* químicos médios e profundos são possíveis tratamentos no CCC. Alguns estudos constataram redução de p53 mutada e da expressão de mRNA de COX-2 com o uso de *peelings* seriados com ácido glicólico, ácido salicílico e ácido tricloroacético (ATA) em animais previamente expostos à RUV.<sup>96-98</sup> Um ensaio clínico recente em humanos observou uma redução significativa de 75% no número médio de lesões de QA com a aplicação de ácido glicólico 70% seguido de 5-fluorouracil 5% no tratamento dos antebraços.<sup>99</sup>

A tirbanibulina é uma nova medicação com atividade antiproliferativa e antitumoral, cujos efeitos podem ser atribuídos à sua capacidade de se ligar à tubulina, inibindo sua polimerização e promovendo a ruptura de microtúbulos nas células, assim como a colchicina.<sup>100,101</sup> Nos ensaios de fase III, 702 pacientes com QAs localizadas na face ou no couro cabeludo foram aleatoriamente designados para pomada de 1% de tirbanibulina ou placebo. A tirbanibulina atingiu o objetivo primário de clearance total após eliminação completa das lesões tratadas no dia 57. No primeiro ensaio, houve depuração

completa observada em 44% dos pacientes no grupo tirbanibulina versus 5% do grupo placebo. No segundo ensaio, observou-se redução de 54% e 13% para os grupos de tirbanibulina e placebo, respectivamente.<sup>102</sup>

### 1.3.3 Tratamentos sistêmicos

Os retinoides são medicações derivadas da vitamina A e indicadas para quimioprevenção de neoplasias de pele em pacientes de alto risco. Tanto pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos, como os transplantados de órgãos sólidos e os que possuem genodermatoses podem se beneficiar com seu uso.<sup>103-104</sup>

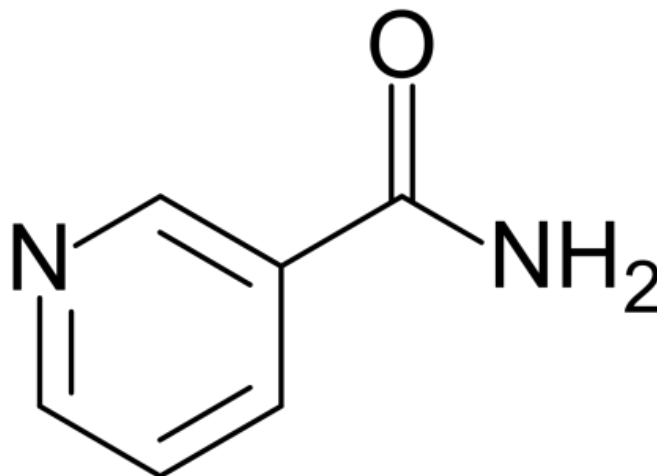
As medicações mais utilizadas na quimioprevenção são: etretinato, acitretina e isotretinoína.<sup>100</sup> Possuem atividade antiproliferativa, atuam na diferenciação celular, diminuem a regulação de proto-oncogenes, aumentam a expressão de p53 e caspases pró-apoptóticas, que estimulam a apoptose de queratinócitos.<sup>104-107</sup> Muitos estudos já foram realizados para prevenção de tumores de pele não melanoma com avaliação da atividade nas QAs como objetivo secundário.<sup>90</sup> Os retinoides sintéticos apresentam eficácia para diminuição do número de QAs.<sup>108</sup> Um ensaio recente comparando isotretinoína 10mg/dia *versus* tretinoína 0,05% creme observou diminuição da contagem de QAs após 6 meses de tratamento, sem diferença entre os grupos, proporcionando evidências de que as duas formas de tratamento são efetivas na estabilização do campo de cancerização.<sup>109</sup> Os efeitos colaterais são bem conhecidos e incluem xerose, queilite, conjuntivite, dermatite irritativa, aumento dos triglicérides e colesterol, elevação de enzimas hepáticas e teratogenicidade.<sup>110,111</sup>

Dentre outros tratamentos, destacaremos a nicotinamida, foco do nosso estudo, discutido a seguir.

### 1.3.4 Nicotinamida

A nicotinamida (NIC), também conhecida como niacinamida, é a forma amida da vitamina hidrossolúvel B3 (figura 9). Pode ser encontrada em diversos alimentos de origem vegetal e animal como carnes, peixes, grãos e legumes. É absorvida pelo estômago ou intestino, metabolizada pelo fígado e

excretada pelos rins.<sup>112</sup>



**Figura 9.** Estrutura química da nicotinamida. (Fonte: Maria CAB de, Moreira RFA. A intrigante bioquímica da niacina: uma revisão crítica. *Quím Nova* [Internet]. 2011;34(Quím. Nova, 2011 34(10)). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011001000007>).

NIC é um componente essencial para a via da glicólise, gerando nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>) para a produção de ATP. Dessa forma, participa de várias reações biológicas de óxido-redução que regulam o metabolismo energético celular.<sup>112</sup>

Inúmeros estudos demonstraram os benefícios da NIC em condições patológicas inflamatórias, distúrbios pigmentares, fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese.<sup>112-116</sup>

A RUV está envolvida no desenvolvimento de neoplasias cutâneas por meio de diversos mecanismos, como danos celulares diretos (formação de dímeros de pirimidinas, mutações e estresse oxidativo), ativação de processos inflamatórios, supressão da imunidade e redução da energia intracelular da pele que dificulta o reparo efetivo do DNA.<sup>117-120</sup>

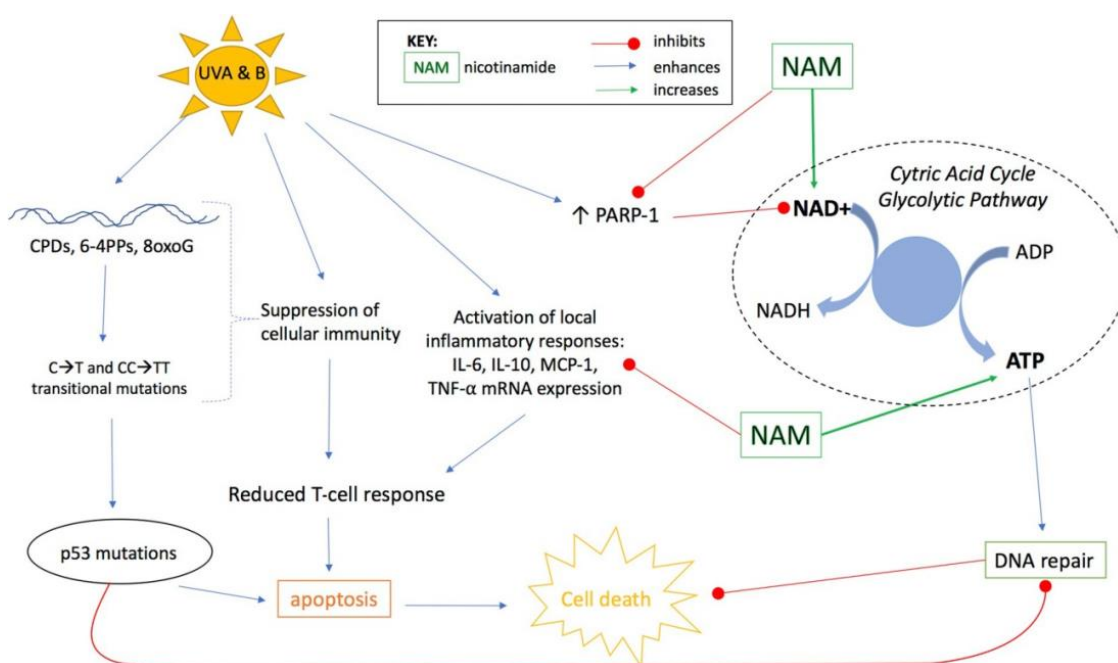
A NIC, cofator para produção do ATP, têm efeito na quimioprevenção do câncer de pele, pois atua no reparo do DNA, diminui a inflamação, contém a depleção de energia celular e reduz os efeitos da imunossupressão cutânea causados pela RUV.<sup>121</sup> Além disso, aumenta os níveis de NAD<sup>+</sup>, protege contra o estresse oxidativo e inibe SIRT1 e PARP1, os quais demonstraram ser regulados positivamente em várias neoplasias (figura 10).<sup>122-125</sup>

A NIC apresenta peso molecular de 122g/mol (<500kD) e baixa lipofilicidade (LogP -0,37) quanto à absorção transcutânea.<sup>123</sup> A aplicação

tópica de NIC possui um efeito estabilizador na função da barreira epidérmica, além de aumentar a síntese de lipídios no estrato córneo, reduz a perda de água transepidérmica e melhora hidratação cutânea.<sup>127</sup>

A NIC é bem tolerada pela pele nas concentrações normalmente usadas (<5%).<sup>128</sup> Quando aplicada a 10% na pele, não houve queixa de ardência ou rubor, e a irritação não foi evidente em teste de irritação primária com única aplicação ou em teste de irritação cumulativa por 21 dias com a concentração de 5%.<sup>129</sup> Entretanto, os efeitos colaterais podem variar dependendo da condição da pele de cada indivíduo.

A administração oral também apresenta poucos efeitos adversos em doses de até 3 gramas por dia em indivíduos diabéticos.<sup>130</sup> Os efeitos são mínimos, como relatos de aumento de diarreia em estudos com pacientes em hemodiálise.<sup>131</sup> A trombocitopenia é um efeito isolado limitado a pacientes em hemodiálise e a hepatotoxicidade é rara, entretanto pode ocorrer em doses elevadas (maiores que 3 g / d).<sup>131,132</sup>



**Figura 10.** UVA e UVB causam danos nos queratinócitos, levando à produção de dímeros de ciclobutano de pirimidina (CPDs), fotoprodutos de pirimidina (6-4), pirimidina (6-4PPs), além de imunossupressão e ativação de respostas inflamatórias. A nicotinamida (NIC) eleva a produção de ATP, inibe poli (ADP-ribose) polimerase-1 (PARP-1) e, conseqüentemente, aumenta o reparo do DNA (Fonte: Tradução livre adaptada de *Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. Exp Dermatol. 2019 Feb;28 Suppl 1:15-22.*)

Diversos estudos relataram o papel do NIC contra o câncer de pele e lesões pré-malignas. A nicotinamida oral 500mg/dia, em pacientes imunocompetentes, reduziu a contagem de QAs em 29% a 35% após quatro meses. Além disso, houve um menor desenvolvimento no número de câncer de pele não melanoma (CPNM) nos pacientes que utilizaram NIC em relação ao placebo.<sup>133</sup>

Um ensaio randomizado de fase 3 avaliou o papel da NIC 1000 mg/dia como agente quimioprotetor. Após 12 meses de seguimento, houve redução de 23% das taxas de surgimento de CPNM em comparação com o grupo placebo, redução de 20% de carcinoma basocelular, 30% de CEC e 13% de QA em pacientes de alto risco. Essa função protetora seria mantida apenas durante o uso da vitamina.<sup>134</sup>

Em um ensaio clínico duplo-cego e randomizado com 36 pacientes com 3 a 10 QAs nos antebraços, a NIC oral 500mg (12/12 horas) não promoveu melhora clínica das lesões em 120 dias; entretanto, houve diminuição na expressão de Ki67 na análise imunohistoquímica.<sup>72</sup>

Um ensaio clínico randomizado duplo-cego observou redução da porcentagem de QAs com uso tópico de NIC 1% em 3 meses de tratamento, porém tal resposta não foi sustentada no período de 6 meses.<sup>135</sup> Até o momento, não há estudos com NIC tópica em concentrações maiores para o tratamento ou estabilização do CCC. Tal fato motivou nosso estudo para avaliar a utilização dessa vitamina como mais uma estratégia terapêutica e estabilizadora de campo.

A tabela abaixo resume alguns estudos realizados com NIC oral e tópica na quimioprevenção do câncer de pele (tabela 3).

**Tabela 3.** Resumo das evidências (pré-clínicas/ clínicas) que suportam o papel da nicotinamida (NIC) na quimioprevenção do câncer.

	<b>Tecidos testados</b>	<b>Resumo das conclusões</b>
Gensler, 1997	Modelos animais	NIC tópica reduziu a imunossupressão e suprimiu a formação de tumor em modelos animais irradiados com UV <sup>136</sup>
Damian, 2008	70 pacientes (estudo clínico)	NIC tópica reduziu a imunossupressão em pele humana irradiada por UV <sup>137</sup>
Yiasemides, 2009	61 pacientes (estudo clínico)	NIC oral reduziu a imunossupressão em pele humana irradiada por UV e aumentou os níveis de NAD + no sangue <sup>138</sup>
Sivapirabu, 2009	70 pacientes (estudo clínico), linhas celulares	NIC tópica reduziu a imunossupressão em pele humana irradiada com UV; NIC também aumentou o metabolismo de energia e a expressão de p53 <sup>139</sup>
Moloney, 2010	30 pacientes (estudo clínico)	NIC tópica reduziu a incidência de QA <sup>135</sup>
Park, 2010	Linhagem celular	NIC suprimiu a depleção de ATP em queratinócitos irradiados com UV <sup>140</sup>
Thanos, 2012	52 pacientes (estudo clínico)	NIC tópica e oral reduziu a imunossupressão em áreas da pele submetidas à terapia fotodinâmica <sup>141</sup>
Surjana, 2012	41 pacientes (ensaio clínico de fase II)	NIC oral reduziu a incidência de QA <sup>133</sup>
Monfrecola, 2013	Linhagem celular	NIC suprimiu diversos mediadores pró-inflamatórios em queratinócitos irradiados com UV <sup>142</sup>
Surjana, 2013	Linhagem celular, Pele ex vivo	NIC aprimorou o reparo de DNA em queratinócitos irradiados com UV e pele ex vivo <sup>143</sup>
Thompson, 2014	Linhagem celular	NIC melhorou o reparo de DNA em melanócitos irradiados com UV <sup>144</sup>
Thompson, 2015	Linhagem celular, pele ex vivo	NIC melhorou o reparo de DNA em arsenito de sódio e queratinócitos irradiados com UV em pele ex-vivo <sup>145</sup>
Chen, 2015	386 pacientes (ensaio clínico de fase III)	NIC oral foi seguro e bem tolerado, reduziu a incidência de QA, CEC e CBC em pacientes imunocompetentes <sup>134</sup>
Tiwari, 2016	Modelos animais	NIC, associado ao ácido butírico e glucarato de cálcio, suprimiu a tumorigênese induzida por DMBA inibindo a via de sinalização KRAS/PI3K/AKT e regulou a expressão de microRNAs selecionados <sup>146</sup>
Chen, 2016	22 pacientes transplantados renais (estudo clínico)	NIC oral suprimiu QAs e câncer em imunocomprometidos <sup>147</sup>
Drago, 2017	38 pacientes transplantados (oito de fígado e 30 de rim) Estudo clínico	NIC oral suprimiu QAs preexistentes em pacientes imunocomprometidos e também inibiu o desenvolvimento de novas QAs e câncer <sup>148</sup>
Minocha, 2019	Tecidos humanos	NIC suprimiu o número de macrófagos em tecidos humanos NMSC, exibindo capacidade anti-inflamatória <sup>149</sup>
Ferreira, 2021	36 pacientes (ensaio clínico)	NIC oral não promoveu melhora clínica das QAs em 120 dias, mas houve diminuição na expressão de Ki67 na análise imunohistoquímica <sup>72</sup>

Fonte: Adaptado de Nikas IP, Paschou SA, Ryu HS. The Role of Nicotinamide in Cancer Chemoprevention and Therapy. *Biomolecules*. 2020 Mar 20;10(3):477.

Estudos realizados em 1997 e 1999 já observaram a capacidade da NIC tópica e oral em prevenir a imunossupressão induzida por RUV e a formação de tumores em camundongos.<sup>136,150</sup> Publicações posteriores demonstraram propriedades semelhantes na redução da imunossupressão UV e no desenvolvimento de câncer de pele não melanoma em humanos.<sup>137,139,147</sup>

A aplicação tópica com nicotinamida 5% ou administração oral de NIC em pacientes submetidos à radiação local foram avaliadas por meio da reação de imunidade de Mantoux e comparadas com o placebo. A NIC reduziu significativamente a supressão imunológica de UV, quando comparada com placebo.<sup>117</sup>

Além disso, devido à capacidade anti-inflamatória da NIC em suprimir a expressão de diversos mediadores pró-inflamatórios, estudos demonstraram a eficácia terapêutica dessa vitamina nas patologias como acne vulgar, rosácea, psoríase e penfigoide bolhoso.<sup>116</sup> A NIC inibe a produção de IL-8 induzida por *Cutibacterium acnes*, agente etiológico envolvido na acne vulgar inflamatória, em queratinócitos através das vias NF- $\kappa$ B e MAPK.<sup>151</sup>

Estudo conduzido com 60 pacientes entre 18 e 65 anos também revelou evidências do impacto positivo da preparação tópica de NIC a 4%, usada isoladamente no tratamento da psoríase leve a moderada com efeitos colaterais mínimos.<sup>152</sup>

De forma semelhante à RUV, o fotoenvelhecimento também reduz os níveis de NAD<sup>+</sup>, aumenta a formação de ERO e dificulta o reparo do DNA. Dessa forma, a quantidade de NAD<sup>+</sup> celular é baixa na pele envelhecida.<sup>153</sup> Assim, a oferta externa de NIC, precursor de NAD<sup>+</sup>, pode aprimorar a homeostase epidérmica e o metabolismo energético em células envelhecidas e estressadas.<sup>154</sup>

Ademais, NIC possui propriedades antioxidantes, reduzindo a produção de ERO e o acúmulo de lipofuscina, corroborando a função de antienvelhecimento dessa medicação.<sup>155</sup>

As células-tronco epidérmicas também sofrem senescência, acelerando o envelhecimento prematuro.<sup>156</sup> Um estudo publicado em 2018 demonstrou a influência da NIC na proliferação e diferenciação de várias células-tronco, incluindo células-tronco embrionárias humanas.<sup>157</sup> Supõe-se que o processo de envelhecimento da pele possa ser retardado pela manutenção de um fenótipo de células-tronco jovens.<sup>158</sup>



Estudos anteriores demonstraram que em cultivo de queratinócitos epidérmicos humanos, a niacinamida poderia regular a síntese de ceramidas, ácidos graxos e colesterol. Dessa forma, melhorando a integridade estrutural e funcional da barreira cutânea, bem como o teor de umidade da camada córnea.<sup>156</sup> Além disso, NIC e seus derivados conseguem diminuir as enzimas que degradam a matriz extracelular, levando ao aumento da síntese de colágeno (tipo I, III e V), elastina e fibrilina (1 e 2).<sup>160,161</sup>

Muitos ensaios clínicos também constataram benefícios da NIC no tratamento de distúrbios de pigmentação da pele, devido a sua capacidade de regular negativamente a transferência dos melanossomos para os queratinócitos, diminuindo o acúmulo de melanina na pele.<sup>162</sup> Quando os produtos contendo nicotinamida na sua composição são aplicados em áreas hiperpigmentadas, podem ser esperados efeitos de clareamento local.<sup>163</sup>

Devido aos inúmeros benefícios citados acima, a NIC é um componente cada vez mais utilizado em produtos cosméticos para distúrbios da função de barreira epidérmica, envelhecimento da pele e alterações da pigmentação.

Ademais, com o envelhecimento progressivo populacional e a exposição cumulativa à RUV, há aumento da incidência de QAs e tumores cutâneos não melanoma.<sup>4</sup> Reduzir o número de lesões pré-malignas, prevenir surgimento de CEC e, conseqüentemente, reduzir o número de procedimentos cirúrgicos e gastos para o serviço de saúde são fatores que justificam a necessidade de novas pesquisas. É, portanto, necessária a realização de estudos que visem não apenas ao tratamento, mas também à estabilização do campo de cancerização com medicações com boa segurança e baixo custo. Até o momento, não há estudos com a NIC tópica visando à estabilização do CCC.

#### **1.4 Referências Bibliográficas:**

1. Goldberg LH, Mamelak AJ. Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol*. 2010;9:1125-32.
2. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. [Actinic keratoses]. *Hautarzt*. 2003;54:551-60.
3. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:4-7.
4. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 425-34.
5. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):138-150
6. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11-17.
7. Sociedade Brasileira de Dermatologia, Miot HA, Penna GO, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-928.
8. Velter C. Épidémiologie Des Kératoses Actiniques. *Ann Dermatol Venereol*. 2019; 146:1153-9.
9. Fargnoli MC, Altomare G, Benati E, et al. Prevalence and risk factors of actinic keratosis in patients attending Italian dermatology clinics. *Eur J Dermatol* 2017;27(6):599-608.
10. Schaefer I, Augustin M, et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany: an analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:309-313.
11. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:564-573
12. Anwar J, Wrona DA, Kimyai-Asadi A, et al. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004;22(3):189-96.
13. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42: 18-22.
14. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - An update. *Br J Dermatol*. 2007;157:18-20.
15. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657.
16. Berner A. Aktinisk keratose og utvikling av plateepitelkarsinom i hud [Actinic keratosis and development of cutaneous squamous cell carcinoma]. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005;125(12):1653-1654.
17. Timares L, Katiyar SK, Elmets CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cells--Activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol*. 2008 84(2): 422-36.
18. Berman B., Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 : S10 – S19.
19. Eskelinen A, Halme K, Lassus A, et al. Risk of cutaneous carcinoma in psoriatic patients treated with PUVA. *Photodermatol*. 1985;2:10-4.
20. Arrington JH 3rd, Lockman DS. Thermal keratoses and squamous cell carcinoma in situ associated with erythema ab igne. *Arch Dermatol*. 1979;115:1226-8.
21. Melkonian S, Argos M, Pierce BL, et al. A prospective study of the synergistic effects of arsenic exposure and smoking, sun exposure, fertilizer use, and pesticide use on risk of premalignant skin lesions in Bangladeshi men. *Am J Epidemiol*. 2011;173:183-91.
22. Garg S, Carroll RP, Walker RG, et al. Skin cancer surveillance in renal transplant recipients: re-evaluation of U.K. practice and comparison with Australian experience. *Br J Dermatol*. 2009;160:177-9.
23. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:1099-101
24. Keller B, Braathen LR, Marti HP, et al. Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13036.
25. Hughes MC, Williams GM, Fourtanier A, et al. Food intake, dietary patterns, and actinic keratoses of the skin: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:1246-55.
26. Dubauskas Z, Kunishige J, Prieto VG, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and inflammation of actinic keratoses associated with sorafenib. *Clin Genitourin Cancer*. 2009;7:20-3.
27. Abbas MN, Tan WS, Kichenadasse G. Sorafenib-related generalized eruptive keratoacanthomas (Grzybowski syndrome): a case report. *J Med Case Rep*. 2021; 21;15(1):481.
28. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:8-10.

29. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(1):11– 31.
30. 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.
31. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, et al. Actinic Keratosis Diagnosis and Increased Risk of Developing Skin Cancer: A 10- year Cohort Study of 17,651 Patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00128.
32. 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):738-743.
33. 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).
34. 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.
35. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11-7.
36. 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;14:1-7. 56.
37. Zalaudek J, Giacomel R, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:951-956.
38. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbuj J, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2012;148:1159-1164.
39. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicines*. 2018;6(1):8.
40. Rishpon A, Kim N, Scope A, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145(7):766-72.
41. 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.
42. Cohn BA. From sunlight to actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 1):143-4.
43. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953;6(5):963-8.
44. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev*. 2020;59:101036. doi: 10.1016/j.arr.2020.101036. Epub 2020 Feb 24.
45. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015;21:16-29.
46. Shah AA, Sinha AA. Oxidative stress and autoimmune skin disease. *Eur J Dermatol*. 2013;23(1):5-13.
47. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*. 2006;126(12):2565-75.
48. Awad F, Assrawi E, Louvrier C, et al. Photoaging and skin cancer: Is the inflammasome the missing link? *Mech Ageing Dev*. 2018;172:131-137.
49. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S20-7.
50. Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: overview and investigational topical agents. *Cutis*. 2012;89(5):241-50.
51. Hofbauer G, Anliker M, Boehncke WH, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w14026.
52. De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176:20-43. 40.
53. Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. *Cryobiology*. 2014;69(1):140-3.
54. Berman B, Villa AM, Ramirez CC. Mechanisms of action of new treatment modalities for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:167-73.
55. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):687-92.

56. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2007;46:895-904.
57. Werner RN, Jacobs A, Rosumeck S, et al. Methods and Results Report - Evidence and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis -International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Nov;29(11):e1-66.
58. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, et al. Cryotherapy is preferable to ablative CO2 laser for the treatment of isolated actinic keratoses of the face and scalp: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2014 May;170(5):1114-21.
59. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993 Oct 14;329(16):1147-51.
60. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995 Feb;131(2):170-5.
61. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):723-9.
62. 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 Nov;161 Suppl 3:78-84.
63. Puviani M, Barcella A, Milani M. Efficacy of a photolyase-based device in the treatment of cancerization field in patients with actinic keratosis and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148: 693-8.
64. Carducci M, Pavone PS, De Marco G, et al. Comparative effects of sunscreens alone vs sunscreens plus DNA repair enzymes in patients with actinic keratosis: clinical and molecular findings from a 6-month, randomized, clinical study. *J Drugs Dermatol*. 2015; 14(9): 986-90.
65. Alvares BA, Miola AC, Schimitt JV, et al. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022;97(2):157-165.
66. 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 Jun;40(6):610-7.
67. 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.
68. 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.
69. Stockfleth E, Kerl H. Guideline subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):599-606.
70. 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.
71. 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.
72. 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 Nov-Dec;96(6):784-787.
73. Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, et al. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol*. 2013; 88: 732-8. 49.
74. Hagele TJ, Levender MM, Davis SA, et al. Practice trends in the treatment of actinic keratosis in the United States: 0.5% fluorouracil and combination cryotherapy plus fluorouracil are underused despite evidence of benefit. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16: 107-14. 50.
75. Martin G. Prospective, case-based assessment of sequential therapy with topical Fluorouracil cream 0.5% and ALA-PDT for the treatment of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2011; 10: 372-8.
76. Ulrich C. Topical treatment of field cancerization. *Cancer Treat Res*. 2009; 146: 439-46.
77. 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.
78. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol*. 1995; 58: 365–72.

79. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2069-2079
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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 Jan;146(1):94-100.
84. Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Internat J Dermatol*. 2001; 40 (11); 709-13.
85. De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176:20-43.
86. Miola AC, Miot HA. Efficacy of oral *Polypodium leucotomos*, colchicine cream and ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022 Dec 23:S0365-0596(22)00296-3.
87. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: Rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol* 2011; 66(3): 486-92.
88. Esmann S, Vinding GR, Christensen KB, et al. Assessing the influence of actinic keratosis on patients' quality of life: the AKQoL questionnaire. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 277-83.
89. US National Library of Medicine. Risk of squamous cell carcinoma on skin areas treated with ingenol mebutate gel, 0.015% and imiquimod cream, 5%. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01926496> (last accessed 15 February 2023).
90. Ianhez M, Fleury LF, Jr., Miot HA, et al. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 585-93.
91. Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, et al. Topical retinoids for warts and keratosis in transplant recipients. *Lancet* 1992;340:48-9.
92. Vignion-Dewalle AS, Baert G, Thecua E, et al. Comparison of 10 efficient protocols for photodynamic therapy of actinic keratosis: How relevant are effective light dose and local damage in predicting the complete response rate at 3 months? *Lasers Surg Med*. 2018 Jul;50(5):576-589.
93. Torezan L, Niwa AB, Neto CF. Photodynamic therapy in dermatology: basic principles. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):445-59. Portuguese.
94. Svanberg K, Andersson T, Killander D, et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol*. 1994 Jun;130(6):743-51.
95. 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.
96. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, et al. Preventive effect of chemical peeling on ultraviolet induced skin tumor formation. *J Dermatol Sci*. 2010 Oct;60(1):21-8.
97. Funasaka Y, Abdel-Daim M, Kawana S, et al. Effect of chemical peeling on the skin in relation to UV irradiation. *Exp Dermatol*. 2012 Jul;21 Suppl 1:31-5.
98. National Toxicology Program. Photocarcinogenesis study of glycolic acid and salicylic acid (CAS Nos. 79-14-1 and 69-72-7) in SKH-1 mice (simulated solar light and topical application study). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 2007 Sep;(524):1-242.
99. 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;e13459.
100. Kim S, Min A, Lee KH, Yang Y, et al. Antitumor Effect of KX-01 through Inhibiting Src Family Kinases and Mitosis. *Cancer Res Treat*. 2017;49(3):643-655.

101. Niu L, Yang J, Yan W, et al. Reversible binding of the anticancer drug KXO1 (tirbanibulin) to the colchicine-binding site of  $\beta$ -tubulin explains KXO1's low clinical toxicity. *J Biol Chem*. 2019;294(48):18099-18108.
102. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 Tirbanibulin for Actinic Keratosis Group. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):512-520.
103. Lens M, Medenica L. Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:1363-74.
104. Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin Therapy Lett*. 2010 Jul-Aug;15(7):1-4.
105. Bagatin E, Parada MO, Miot HA, et al. A randomized and controlled trial about the use of oral isotretinoin for photoaging. *Int J Dermatol*. 2010;49:207-14.
106. Wright TI, Spencer JM, Flowers FP. Chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:933-46. 78.
107. Mrass P, Rendl M, Mildner M, et al. Retinoic acid increases the expression of p53 and proapoptotic caspases and sensitizes keratinocytes to apoptosis: a possible explanation for tumor preventive action of retinoids. *Cancer Res*. 2004;64:6542-8.
108. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 1995;13:1933-8.
109. Ianhez M, Pinto SA, Miot HA, et al. A randomized, open, controlled trial of tretinoin 0.05% cream vs. low-dose oral isotretinoin for the treatment of field cancerization. *Int J Dermatol*. 2019;58(3):365-73.
110. De Marchi MA, Maranhao RC, Brandizzi LI, et al. Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res*. 2006;297:403-8.
111. De Sevaux RG, Smit JV, de Jong EM, et al. Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: clinical effects of a randomized trial comparing two doses of acitretin. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:407-12.
112. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):137-144.
113. Ballotti R., Healy E., Bertolotto C. Nicotinamide as a chemopreventive therapy of skin cancers. Too much of good thing? *Pigment. Cell Melanoma Res*. 2019;32:601-602.
114. Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br. J. Dermatol*. 2002;147:20-31.
115. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol. Surg*. 2005;31:860-865.
116. Niren NM. Pharmacologic doses of nicotinamide in the treatment of inflammatory skin conditions: a review. *Cutis*. 2006;77(1 Suppl):11-6.
117. Yiasemides E, Sivapirabu G, Halliday GM, et al. Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Carcinogenesis*. 2009 Jan;30(1):101-5.
118. Damian DL. Photoprotective effects of nicotinamide. *Photochem Photobiol Sci*. 2010 Apr;9(4):578-85.
119. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol*. 2010 Sep;49(9):978-86.
120. Snaird VA, Damian DL, Halliday GM. Nicotinamide for photoprotection and skin cancer chemoprevention: A review of efficacy and safety. *Exp Dermatol*. 2019;28 (Suppl 1):15-22.
121. Chen AC, Martin AJ, Damian DL. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2016; 25;374(8):790
122. Song SB, Park JS, Chung GJ, et al. Diverse therapeutic efficacies and more diverse mechanisms of nicotinamide. *Metabolomics*. 2019;15(10):137.
123. Wang L, Liang C, Li F, et al. PARP1 in Carcinomas and PARP1 Inhibitors as Antineoplastic Drugs. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18 :2111.
124. Choupani J, Mansoori Derakhshan S, Bayat S, et al. Narrower insight to SIRT1 role in cancer: A potential therapeutic target to control epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. *J Cell Physiol*. 2018;233(6):4443-4457.
125. Sun M, Du M, Zhang W, et al. Survival and Clinicopathological Significance of SIRT1 Expression in Cancers: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;13;10:121.

126. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 936, Nicotinamide. Retrieved November 8, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nicotinamide>.
127. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J Cosmet Dermatol*. 2004 Apr;3(2):88-93.
128. Wohlrab J, Kreft D. Niacinamide—Mechanisms of Action and Its Topical Use in Dermatology. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2014;27:311–315.
129. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report of the safety assessment of niacinamide and niacin. *Int J Toxicol*. 2005;24 Suppl 5:1-31.
130. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*. 2004;363:925-931.
131. Shahbazian H, Zafar Mohtashami A, Ghorbani A, et al. Oral nicotinamide reduces serum phosphorus, increases HDL, and induces thrombocytopenia in hemodialysis patients: a double-blind randomized clinical trial. *Nefrologia*. 2011;31(1):58-65.
132. Rottembourg JB, Launay-Vacher V, Massard J. Thrombocytopenia induced by nicotinamide in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005;68(6):2911-2912.
133. Surjana D, Halliday GM, Matin AJ, et al. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol* 2012; 132, 1497-500.
134. 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.
135. Moloney F, Vestergaard M, Radojkovic B, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study to assess the effect of topical 1% nicotinamide on actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):1138-9.
136. Gensler HL. Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutr. Cancer*. 1997;29:157–162.
137. Damian DL, Patterson CRS, Stapelberg M, et al. UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. *J. Invest. Dermatol*. 2008;128:447–454.
138. Yiasemides E, Sivapirabu G, Halliday GM, et al. Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Carcinogenesis*. 2009;30:101–105.
139. Sivapirabu G, Yiasemides E, Halliday GM, et al. Topical nicotinamide modulates cellular energy metabolism and provides broad-spectrum protection against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Br. J. Dermatol*. 2009;161:1357–1364.
140. Park J, Halliday GM, Surjana D, et al. Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. *Photochem. Photobiol*. 2010;86:942–948.
141. Thanos SM, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide reduces photodynamic therapy-induced immunosuppression in humans. *Br. J. Dermatol*. 2012;167:631–636.
142. Monfrecola G, Gaudiello F, Cirillo T, et al. Nicotinamide downregulates gene expression of interleukin-6, interleukin-10, monocyte chemoattractant protein-1, and tumour necrosis factor- $\alpha$  gene expression in HaCaT keratinocytes after ultraviolet B irradiation. *Clin. Exp. Dermatol*. 2013;38:185–188.
143. Surjana D, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. *Carcinogenesis*. 2013;34:1144–1149.
144. Thompson BC, Surjana D, Halliday GM, et al. Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in primary melanocytes. *Exp. Dermatol*. 2014;23:509–511.
145. Thompson BC, Halliday GM, Damian DL. Nicotinamide enhances repair of arsenic and ultraviolet radiation-induced DNA damage in HaCaT keratinocytes and ex vivo human skin. *PLoS One*. 2015;10:e0117491.
146. Tiwari P, Sahay S, Pandey M, et al. Preventive effects of butyric acid, nicotinamide, calcium glucarate alone or in combination during the 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene induced mouse skin tumorigenesis via modulation of K-Ras-PI3K-AKT pathway and associated microRNAs. *Biochimie*. 2016;121:112–122.
147. Chen AC, Martin AJ, Dalziel RA, et al. A phase II randomized controlled trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients. *Br. J. Dermatol*. 2016;175:1073–1075.
148. Drago F, Ciccicarese G, Cogorno L, et al. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: A case-control study. *Eur. J. Dermatol*. 2017;27:382–385.

149. Minocha R, Martin AJ, Chen AC, et al. A Reduction in Inflammatory Macrophages May Contribute to Skin Cancer Chemoprevention by Nicotinamide. *J. Invest. Dermatol.* 2019;139:467–469.
150. Gensler HL, Williams T, Huang AC, et al. Oral niacin prevents photocarcinogenesis and photoimmunosuppression in mice. *Nutr Cancer.* 1999;34(1):36-41.
151. Grange PA, Raingeaud J, Calvez V, et al. Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kappaB and MAPK pathways. *Journal of Dermatological Science.* 2009;56(2):106–112.
152. El-Khalawany M, Nouh AH, Kadah AS, et al. Evaluation of safety and efficacy of topical 4% nicotinamide in treatment of psoriasis; among a representative sample of Egyptians (an analytical observational study). *Dermatol Ther.* 2022 Sep;35(9):e15734.
153. Fania L, Mazzanti C, Campione E, et al. Role of Nicotinamide in Genomic Stability and Skin Cancer Chemoprevention. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:5946.
154. Oblong JE. The evolving role of the NAD plus/nicotinamide metabolome in skin homeostasis, cellular bioenergetics, and aging. *DNA Repair.* 2014;23:59–63.
155. Kwak JY, Ham HJ, Kim CM, et al. Nicotinamide exerts antioxidative effects on senescent cells. *Mol. Cells.* 2015;38:229–235.
156. Gannon HS, Donehower LA, Lyle S, et al. Mdm2-p53 signaling regulates epidermal stem cell senescence and premature aging phenotypes in mouse skin. *Dev Biol.* 2011;353(1):1-9.
157. Meng Y, Ren Z, Xu F, et al. Nicotinamide Promotes Cell Survival and Differentiation as Kinase Inhibitor in Human Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rep.* 2018;11:1347–1356.
158. Chu GY, Chen YF, Chen HY, et al. Stem cell therapy on skin: Mechanisms, recent advances and drug reviewing issues. *J. Food Drug Anal.* 2018;26:14–20.
159. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, et al. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br J Dermatol.* 2000;143(3):524-31.
160. Philips N, Chalensouk-Khaosaat J, Gonzalez S. Simulation of the Elastin and Fibrillin in Non-Irradiated or UVA Radiated Fibroblasts, and Direct Inhibition of Elastase or Matrix Metalloproteinases Activity by Nicotinamide or Its Derivatives. *J Cosmet Sci.* 2018;69(1):47-56.
161. Ratcliffe DR, Iqbal J, Hussain MM, et al. Fibrillar collagen type I stimulation of apolipoprotein B secretion in Caco-2 cells is mediated by beta1 integrin. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1791(12):1144-54.
162. Greatens A, Hakozaiki T, Koshoffer A, et al. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp. Dermatol.* 2005;14:498–508.
163. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol.* 2009;54(4):303–309.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar a eficácia e a segurança da NIC 5% creme na estabilização do campo de cancerização em pacientes imunocompetentes em uso de protetor solar, após criocirurgia com nitrogênio líquido nas QAs.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Avaliar a melhora clínica das QAs através da quantificação da contagem de QAs, graduação de sua intensidade e escore de gravidade de QAs;

2. Avaliar o aspecto do campo de cancerização através da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços;

3. Avaliar a segurança e a tolerabilidade do tratamento através da presença de eventos adversos e da preferência subjetiva.

### 3. MANUSCRITO

**Título:** Eficácia e segurança da nicotinamida 5% creme na estabilização do campo de cancerização cutâneo após criocirurgia com nitrogênio líquido: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado

**Autores:**

Ivanka Miranda de Castro Martins- MD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Hélio Amante Miot- MD, PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

Anna Carolina Miola- MD, PhD, Departamento de Dermatologia (Unesp), Botucatu, SP, Brazil

**Número de palavras:** 2479

**Tabelas:** 2

**Figuras:** 2

**Cidade, estado e país em que o estudo foi realizado:**

Botucatu, São Paulo, Brasil

**Correspondência:**

Ivanka Miranda de Castro Martins

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

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

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

Email: ivanka.castro@gmail.com

**Conflito de interesses:** Nenhum.

**Fonte de financiamento:** FUNADERM

**Consentimento dos pacientes:** obtido (Anexo 1)

**Aprovação ética:** Este protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (nº. 4.552.696) (Anexo 6).

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

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

**Registro:** O estudo foi registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos com o número RBR-6m7tyhf.

## Resumo

**Fundamentos:** O campo de cancerização (CCC) é uma área que possui alterações genômicas e subclínicas decorrentes da exposição solar crônica, com maior predisposição ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. As queratoses actínicas (QAs) são consideradas marcadores de atividade dessa área. Tratamentos que visem à estabilização do campo, ou seja, a associação de uma terapia tópica adjuvante a tratamentos destrutivos voltados às QAs, podem reduzir a incidência de QAs e de tumores cutâneos. A nicotinamida (NIC), também conhecida como niacinamida, possui efeito na quimioprevenção do câncer de pele, pois atua no reparo do DNA, diminui a inflamação, reprime a depleção de energia celular e reduz os efeitos da imunossupressão cutânea causados pela radiação ultravioleta. Esse trabalho objetivou avaliar a eficácia e segurança do creme de NIC 5% na estabilização do campo de cancerização cutâneo, em imunocompetentes.

**Objetivos:** Avaliar a eficácia e segurança do creme de NIC 5% na estabilização do campo de cancerização cutâneo, em imunocompetentes.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado. Foram incluídos 26 pacientes imunocompetentes, com 3-10 QAs em cada antebraço. Após a inclusão, realizou-se tratamento com nitrogênio líquido nas QAs de ambos os antebraços, que foram randomizados para receber, 14 dias após a realização do procedimento: NIC 5% creme, duas vezes por dia durante 56 dias; ou placebo (PLAC). Todos os participantes receberam filtro solar (FPS 30). A avaliação clínica foi realizada pela contagem de QAs, escala de gravidade (EGQA), escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA) e questionário sobre efeitos adversos e tolerabilidade. O desfecho primário foi a redução percentual da contagem de QAs no D70. Os desfechos secundários foram: o *clearance* completo das lesões, redução da atividade do CCC, analisada pelo EGQA e EFA no D70. Todos os participantes incluídos no estudo fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). A contagem de QAs, EGQA e EFA foram comparadas de acordo com o tempo e os grupos por modelo linear generalizado de efeitos mistos. A significância foi definida como valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Ambos os tratamentos melhoraram todos os desfechos, sem diferença entre eles. As contagens de QAs reduziram em 61% (IC95% 50 a 72%;  $p < 0,01$ ) para o grupo NIC; e em 56% (IC 95% 44 a 68%;  $p < 0,01$ ) para o grupo PLAC. O *clearance* completo foi atingido em 21% (IC95% 7 a 37%) dos participantes do grupo NIC, e em 17% (IC95% 4 a 31%) dos participantes do grupo PLAC ( $p = 0,44$ ). O uso de NIC foi bem tolerado e não houve predileção entre os tratamentos ( $p = 0,99$ ).

**Limitações:** Estudo monocêntrico, interrompido após análise interina, por futilidade da intervenção.

**Conclusão:** Nicotinamida 5% creme foi seguro em idosos imunocompetentes, porém, não promoveu estabilização do campo de cancerização ou melhora do aspecto da pele quando comparado ao placebo, após criocirurgia.

**Palavras-chave:** Campo de cancerização, Carcinoma espinocelular, Ceratose actínica, Niacinamida, Dermatologia, Oncologia, Quimioprevenção.

## Introdução

Queratoses actínicas (QAs) são lesões pré-malignas formadas por proliferações de queratinócitos histologicamente atípicos,<sup>1</sup> e são consideradas as precursoras mais comuns do carcinoma espinocelular (CEC).<sup>2</sup> Aproximadamente 60% dos CECs originam-se em QAs diagnosticadas previamente.<sup>3,4</sup> Entretanto, não há como determinar precisamente, tanto na avaliação clínica quanto histopatológica, quais lesões apresentarão transformação maligna, estabilização ou regressão<sup>1</sup>. Enquanto o risco individual de uma QA evoluir para CEC é baixo (aproximadamente 1% em 10 anos), a multiplicidade de lesões no mesmo indivíduo aumenta essa chance.<sup>5-7</sup>

Pacientes que possuem múltiplas QAs em uma mesma área do tegumento configuram um campo de cancerização cutâneo (CCC) em atividade<sup>8</sup>, conceito que descreve regiões de pele aparentemente normais, porém com alterações subclínicas, multifocais e genéticas associadas à carcinogênese.<sup>9</sup>

A finalidade do tratamento das QAs é evitar sua progressão para CEC e reduzir o número de lesões pré-malignas. Existem inúmeras formas destrutivas, tópicas e sistêmicas, que são eficazes. A escolha da terapêutica dependerá do número de lesões, idade do paciente, comorbidades, grau de imunossupressão, custo do tratamento e tolerabilidade. Além do tratamento, é possível utilizar estratégias terapêuticas que visem à estabilização do campo de cancerização, conceito que visa à utilização de tratamentos tópicos ou sistêmicos como terapia adjuvante à criocirurgia e a outros tratamentos ablativos, prevenindo o surgimento de novas QAs e o tratamento de lesões pré-malignas não responsivas ao NL.

Nicotinamida (NIC) é um derivado da vitamina B3, precursora da nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NAD+), componente essencial do metabolismo energético celular, cuja produção de energia é muito importante para o reparo e regeneração dos queratinócitos lesados pela radiação ultravioleta (RUV).<sup>10</sup> Além disso, regula a expressão de citocinas inflamatórias e modula a função de barreira cutânea.<sup>11,12</sup> Diversos estudos demonstraram o benefícios da NIC em condições patológicas inflamatórias,

distúrbios pigmentares, fotoenvelhecimento e quimioprevenção de neoplasias.<sup>12-16</sup>

Em relação à utilização de NIC contra o câncer de pele e lesões pré-malignas, um ensaio clínico randomizado duplo-cego observou redução da porcentagem de QAs com uso tópico de NIC 1% por três meses de tratamento, porém, tal resposta não foi sustentada no período de seis meses.<sup>17</sup> Até o momento, não há estudos com NIC tópica, em concentrações maiores, para o tratamento e estabilização do CCC. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia e a segurança da NIC 5% creme na estabilização do campo de cancerização em pacientes imunocompetentes em uso de protetor solar, após criocirurgia com nitrogênio líquido nas QAs.

### **Casuística e métodos**

Foi conduzido um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo autocontrolado, para avaliar a eficácia e segurança da NIC 5% creme na estabilização do CCC em pacientes imunocompetentes, após criocirurgia com nitrogênio líquido (NL) nas QAs.

Este estudo foi realizado no ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UNESP entre fevereiro de 2021 a julho de 2022. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (no. 4.552.696 - Anexo 6) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1).

Foram incluídos indivíduos imunocompetentes, maiores de 18 anos, com 3 a 10 lesões compatíveis com QAs em ambos os antebraços. Não foram incluídos: pacientes submetidos a algum tratamento para QAs nos últimos seis meses; em uso de retinoides ou medicações imunossupressoras; com doenças imunodepressoras subjacentes; com doenças dermatológicas inflamatórias ou neoplásicas em atividade nas topografias estudadas; portadores de doenças genéticas predisponentes a tumores cutâneos; hipersensibilidade ou alergia a qualquer uma das substâncias em estudo. Os pacientes com câncer de pele ativo na área de estudo foram excluídos devido à possível confusão com a contagem e avaliação de gravidade das QAs.

Após a inclusão, foi realizada criocirurgia com NL por 10 segundos nas QAs de ambos os antebraços. Os antebraços de cada paciente foram

randomizados a partir de simulação computacional, para receber: NIC 5% creme, duas vezes por dia durante 56 dias em um antebraço; ou placebo (PLAC), na mesma posologia, no outro antebraço. O tratamento tópico foi iniciado após 14 dias da realização da criocirurgia. Para cada paciente, o estudo teve duração de 70 dias e, durante esse tempo, foram fornecidos tubos de filtro solar de amplo espectro com fator de proteção solar (FPS) 30 (Loreal Solar Expertise Supreme®) para aplicação em ambos os antebraços. Todos os participantes receberam o tratamento durante o período do estudo. A área estudada foi delimitada pela fossa antecubital e articulações radiocarpicas e radioulnares; a contagem de QAs foi realizada em duplicata, utilizando marcação cutânea, para garantir sua reprodutibilidade.

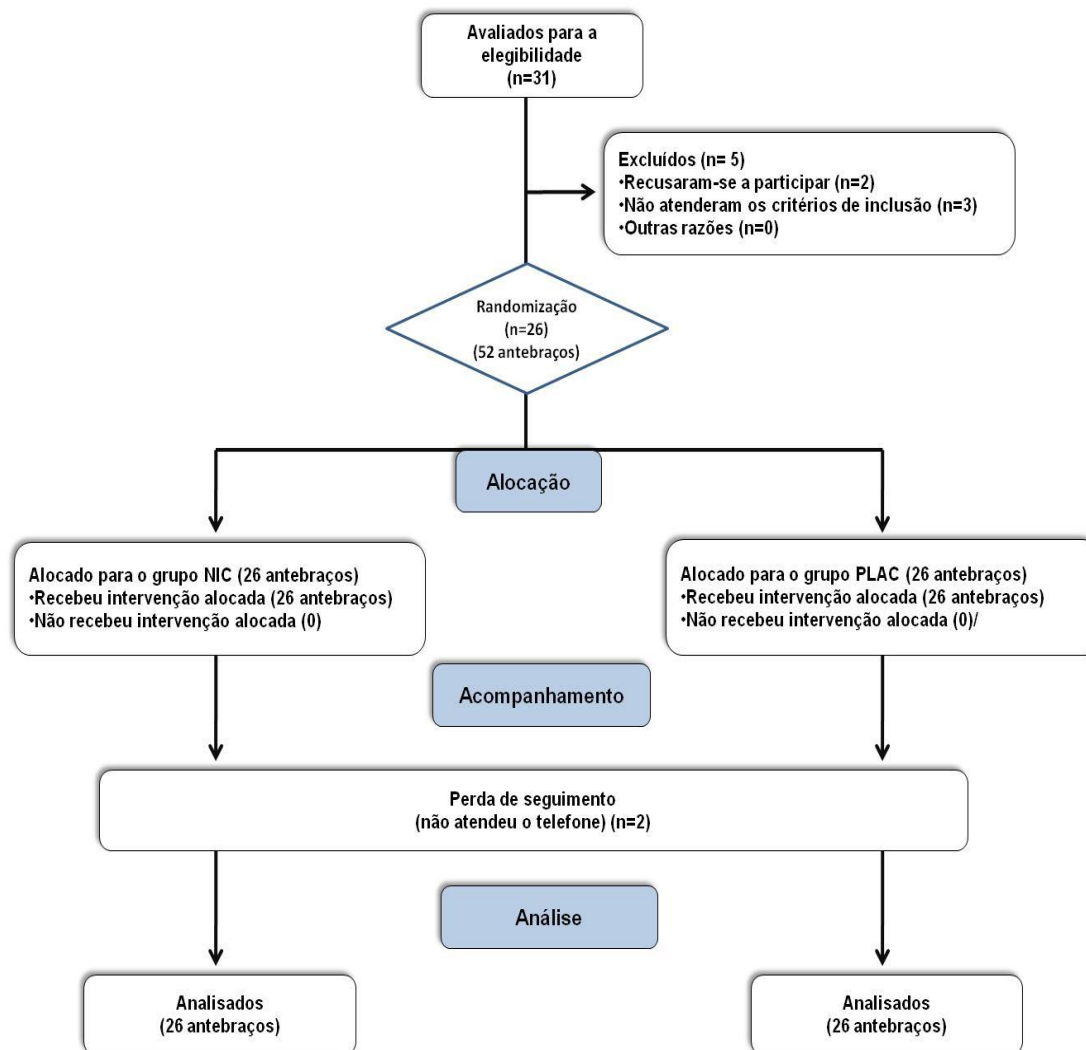
Em relação ao cegamento, ambos os produtos eram brancos, de textura semelhante e foram embalados em tubos idênticos e rotulados como tópico 1 e tópico 2. Os produtos contidos em cada tubo foram identificados como placebo e nicotinamida apenas no final do estudo, na análise estatística. Todos os pacientes foram orientados pelo pesquisador e receberam uma prescrição por escrito, para evitar confusão entre os tubos. Não houve confusão relatada pelos pacientes na aplicação dos produtos.

Os pacientes foram avaliados nos seguintes momentos (figura 1): D0 – inclusão, randomização, avaliação clínica (contagem, escala de fotoenvelhecimento dos antebraços – EFA, escore de gravidade das QAs – EGQA) e criocirurgia, D28 – avaliação de eventos adversos – Anexo 4 – e tolerabilidade, D70 – avaliação clínica (contagem, EFA, EGQA e avaliação de eventos adversos).

O estudo foi financiado pela FUNADERM (Fundo de Apoio à Dermatologia da Sociedade Brasileira de Dermatologia) e registrado na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), com o número RBR-6m7tyhf.

A EFA leva em consideração o número de QAs superficiais e hipertróficas, quantidade e gravidade das ríides, número de lentigos solares, púrpura, cicatrizes atróficas, elastose e perda de elasticidade. Todos esses critérios são achados clássicos de fotoenvelhecimento. A cada parâmetro e seu grau de gravidade são atribuídos um valor de zero a quatro. Todos os parâmetros são adicionados e quanto maior o total valor, maior o fotodano (anexo 2).<sup>18</sup>

A EGQA do antebraço leva em consideração o número de lesões e os seguintes parâmetros: hiperqueratose, exulceração e diâmetro das QAs. Cada critério é graduado de zero a três. As lesões são caracterizadas individualmente e os valores são somados. Quanto maior o valor total, maior a gravidade das QAs (anexo 3).<sup>19</sup>



**Figura 1.** Fluxograma CONSORT do estudo.

O desfecho primário foi a redução percentual da contagem de QAs no D70. Os desfechos secundários foram: o *clearance* completo das lesões, redução da atividade do CCC, analisada pelo EGQA e EFA em D70.

Todos os participantes incluídos no estudo fizeram parte da população ITT (*intention to treat*). A contagem de QA, EGQA e EFA foram comparados de acordo com o tempo e os grupos por modelo linear generalizado de efeitos mistos. Valores ausentes (*dropouts*) foram imputados pela análise do modelo misto. A significância foi definida como valor  $p < 0.05$ .<sup>20</sup>



O tamanho da amostra foi dimensionado a fim de detectar uma diferença de redução de mais de 15% entre os grupos, com poder de 0,9, alfa de 0,05 e estimativa de *dropout* de até 10%, que resultou em 40 antebraços por grupo (40 pacientes). Entretanto, foi proposta uma análise interina após a finalização do seguimento do 26º paciente, para reavaliar a necessidade de continuidade ou interrupção do estudo por futilidade.

## Resultados

Um total de 26 participantes com QAs no antebraço foram incluídos entre fevereiro de 2021 a julho de 2022. Os principais dados clínicos e demográficos estão sumarizados na tabela 1. Destaca-se uma amostra composta predominantemente por idosos (idade mínima 57 anos) e de fototipos claros, especialmente I e II. Prevaleram também pacientes com histórico de neoplasias cutâneas e relevante exposição solar prévia.

**Tabela 1.** Principais características clínicas e demográficas dos participantes ( $n = 26$ ).

Variáveis	Valores		
Sexo, n(%)	Feminino	14	54%
	Masculino	12	46%
Idade em anos, média (dp)		71,4	6,7
Fototipo, n(%)	I	12	48%
	II	5	20%
	III	4	16%
	IV	4	16%
Exposição atual ao sol, n(%)	Leve	18	72%
	Moderada	6	24%
	Intensa	2	8%
Exposição prévia ao sol, n(%)	Leve	1	4%
	Moderada	6	24%
	Intensa	19	76%
Tabagismo atual, n(%)		2	8%
História de câncer de pele, n(%)		19	76%
EFA, média (dp)		88,0	19,2
Contagem de QA, média (dp)		5,6	2,3
Escala de Gravidade de QA, média (dp)		7,7	5,1

QA: queratose actínica;

EFA: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.

Durante a fase de inclusão, o Brasil foi afetado pela pandemia de COVID-19, de forma que houve dois *dropouts* no D70 por perda de seguimento. Os pacientes não retornaram para reavaliação na data agendada,

mesmo após reagendamento e inúmeras ligações. Não houve outras falhas de protocolo.

Os principais desfechos clínicos da análise interina estão dispostos na tabela 2. Após 70 dias, ambos os tratamentos melhoraram todos os desfechos, sem diferença entre eles.

As contagens de QAs (figura 2) reduziram em 61% (IC95% 50 a 72%;  $p < 0,01$ ) para o grupo NIC; e em 56% (IC 95% 44 a 68%;  $p < 0,01$ ) para o grupo PLAC, porém sem diferença entre os grupos ( $p = 0,698$ ). O *clearance* completo foi atingido em 21% (IC95% 7 a 37%) dos participantes do grupo NIC, e em 17% (IC95% 4 a 31%) dos participantes do grupo PLAC ( $p = 0,440$ ).

Como a diferença média na redução das contagens não atingiu 15%, a inclusão foi suspensa por futilidade, após a análise interina.

**Tabela 2.** Avaliação dos desfechos principais após as intervenções

Variáveis	NIC		PLAC		p-valor	
	média	dp	média	dp		
Contagem de QA	D0	5,7	2,4	5,6	2,2	0,917
	D70	2,2*	1,7	2,4*	2,1	0,698
Escala de gravidade	D0	7,6	5,7	7,8	4,5	0,585
	D70	2,0*	1,8	2,3*	2,7	0,681
EFA	D0	88,1	19,3	87,8	19,5	0,968
	D70	82,9*	19,6	83,4*	19,7	0,940

\* $p(\text{tempo}) < 0,05$

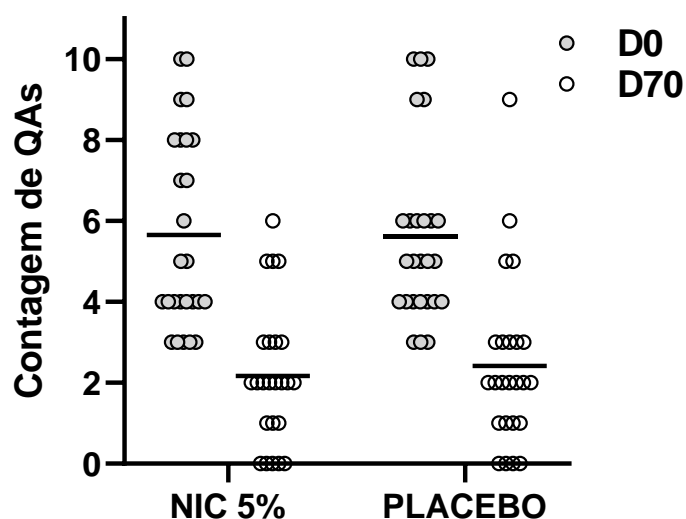
NIC: creme de nicotinamida 5%; PLAC: placebo.

Todos os pacientes utilizaram filtro solar FPS 30 durante todo o estudo.

Os resultados foram obtidos após a realização de criocirurgia e NIC ou criocirurgia e PLAC.

QA: queratose actínica; EFA: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços;

FPS: fator de proteção solar



**Figura 2.** Representação das contagens de QA na inclusão (D0) e no final do seguimento (D70), entre os grupos, após a realização de criocirurgia nas QAs e aplicação de NIC 5% 2x/dia por 56 dias e placebo na mesma posologia nos antebraços. Todos os pacientes utilizaram filtro solar FPS 30 durante todo o estudo.

Em relação aos efeitos adversos, não foram observados edema, descamação, ulceração ou bolhas na avaliação clínica no D28 ou D70.

Quanto à avaliação de tolerabilidade, um paciente descreveu prurido em ambos os antebraços, tanto com a aplicação da NIC quanto do placebo no D28. Em ambos os casos, o sintoma não causou a descontinuação do uso e se resolveu espontaneamente. O uso de NIC foi bem tolerado e não houve predileção entre os tratamentos ( $p = 0,999$ ). Nenhum paciente desenvolveu neoplasias malignas da pele, nos antebraços, durante o estudo.

### Discussão

Esse estudo indicou não haver diferença na estabilização de CCC ao comparar o uso tópico de NIC com placebo, mesmo utilizando uma concentração mais alta que estudos anteriores, após tratamento com NL.

A melhora na contagem de QAs, índices de gravidade e fotoenvelhecimento ocorreram em ambos os grupos no D70, porém sem diferenças entre si. Tal efeito pode ser explicado pelo fato de que todos os participantes utilizaram filtro solar (FPS 30) de amplo espectro, considerado tratamento eficaz para CCC. Um ensaio clínico duplo-cego e randomizado avaliou o efeito do protetor solar de amplo espectro (FPS 17) na redução de QAs em 588 pessoas acima dos 40 anos de idade, na Austrália. O uso de

fotoprotetor por seis meses promoveu a redução de 24% na contagem de QAs *versus* redução de 18% do grupo placebo, havendo ainda efeito dose-resposta conforme aderência ao tratamento.<sup>21</sup>

Estudo recente incluiu 40 indivíduos com QAs nos antebraços, que foram randomizados para aplicar protetor solar comum ou protetor solar com fotoliase. O uso de fotoprotetor associado à fotoliase não demonstrou diferenças na redução da contagem de QAs, escala de fotoenvelhecimento e gravidade de QAS dos antebraços quando comparado ao filtro solar comum, corroborando, portanto, que o uso isolado de filtro solar pode ser suficiente para a redução da contagem de QAs.<sup>22</sup>

A quimioprevenção do câncer de pele pela NIC é justificada pelo potencial em atuar no reparo do DNA, diminuir a inflamação e conter a depleção de energia celular. Além disso, a capacidade de reduzir os efeitos da imunossupressão cutânea causados pela RUV foi avaliada em estudo com NIC oral e tópica.<sup>23-26</sup>

Quando administrado por via oral a pacientes imunocompetentes, estudo duplo cego e randomizado com 41 pacientes demonstrou que NIC 500 mg/dia por quatro meses levou a 29% de redução na contagem de QA *versus* 13% placebo ( $p < 0.05$ ). Mesmo grupo de estudo observou diminuição de 35% da contagem de QAs *versus* 13% placebo ( $p < 0.05$ ) com o regime de nicotinamida 500mg 2 vezes ao dia, por 4 meses.<sup>27</sup>

Outro estudo duplo-cego, randomizado e controlado, avaliou 386 pacientes que tiveram pelo menos 2 cânceres de pele não melanoma nos 5 anos anteriores. Esse foram randomizados para receber 500 mg de nicotinamida duas vezes ao dia ou placebo por 12 meses. Neste estudo de fase 3, observou-se que o número de QAS foi apenas 11% menor no grupo NIC do que no grupo placebo em 3 meses ( $p = 0.01$ ), embora o tamanho amostral do estudo fosse vultoso.<sup>28</sup>

Provavelmente, exista variabilidade na resposta clínica do campo de cancerização à NIC. Características associadas ao fototipo, idade, fotodano, imunossupressão ou imunosenescência e menor taxa de metabolização hepática podem ser elementos associados a diferentes respostas clínicas, o que deve ser explorado em estudos posteriores.

Em um ensaio clínico duplo-cego e randomizado com 36 pacientes com QAs nos antebraços, a NIC oral 1000mg/dia não promoveu melhora clínica das

lesões em 120 dias; entretanto, houve diminuição na expressão de Ki67 na análise imunohistoquímica.<sup>29</sup> Dessa forma, a suplementação oral de NIC no tratamento do CCC e na prevenção de neoplasias cutâneas, em pacientes de baixo risco, ainda carece de evidências mais robustas.<sup>30</sup> Ademais, os resultados do tratamento do CCC nos antebraços apresentam taxas de respostas pouco comparáveis aos estudos na face, visto que nessa localização os *clearances* são usualmente superiores.

Apesar do custo acessível e da alta tolerabilidade, há poucos ensaios prospectivos com NIC tópico para o tratamento do CCC. Em um estudo que avaliou o uso tópico a 1%, diário, por três meses, em antebraços, couro cabeludo e face de 30 participantes (26 homens e 4 mulheres), houve regressão clínica de QA de 22% *versus* 10% do grupo placebo; entretanto, essa diferença de tratamento não foi mantida após seis meses.<sup>17</sup> Deve-se salientar que os autores utilizaram número restrito de participantes, desfecho único (contagem de QA) e amostra não homogênea quanto ao sexo, já que há maior suscetibilidade à imunossupressão UV no sexo masculino.<sup>16</sup>

A NIC também apresenta participação no controle do fotoenvelhecimento, devido sua atividade antioxidante e capacidade de melhorar a homeostase epidérmica e a bioenergética em células senescentes.<sup>31</sup> Um estudo clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, *split-face* avaliou o efeito da NIC na aparência do envelhecimento da pele facial em 50 participantes. Foi orientada aplicação de produto hidratante em metade da face e NIC a 5% na outra metade por 12 semanas. A NIC foi bem tolerada e proporcionou melhorias significativas *versus* controle nos pontos finais avaliados: linhas finas/rugas, manchas hiperpigmentadas, textura e manchas vermelhas.<sup>32</sup> Foram avaliadas apenas pacientes caucasianas saudáveis do sexo feminino com idade entre 40 e 60 anos. Dessa forma, foi analisado um número restrito de participantes com amostra não homogênea quanto ao sexo e fototipo.

A exposição à RUV, estresse oxidativo, imunossupressão, desregulação do ciclo celular e alteração no reparo do DNA<sup>33,34</sup> são fatores importantes, tanto na fisiopatologia das QAs, quanto na formação do CCC e no processo de fotoenvelhecimento. Entretanto, as diferentes topografias estudadas e a idade mais avançada dos pacientes do nosso estudo podem justificar a variabilidade

de resposta do fotoenvelhecimento em relação aos demais ensaios, bem como o curto intervalo de tempo de uso durante o estudo, tornando necessária a realização de mais estudos avaliando o efeito antioxidante da NIC a longo prazo em pacientes com fotoenvelhecimento moderado a grave, como pacientes com CCC em atividade.

Além disso, estudos anteriores demonstraram a capacidade anti-inflamatória e a eficácia da NIC 4% utilizada isoladamente no tratamento da psoríase.<sup>35</sup> Entretanto, por essa propriedade não ser a única via envolvida no desenvolvimento das QAS e neoplasias, talvez o uso de NIC tópica não seja suficiente para tratar ou estabilizar o CCC, como observado em outras doenças inflamatórias.<sup>36,37</sup>

Além da diferente via de administração e concentração, o presente estudo avalia o seguimento de pacientes com CCC sob a perspectiva de sua estabilização, e não tratamento, visto o tratamento prévio das QAs com nitrogênio líquido, cuja efetividade é alta para as lesões identificadas, porém não trata o CCC em si.<sup>38,39</sup> Tal modelo dificulta a comparação com estudos prévios voltados à redução das QAs pelo uso isolado de NIC; por outro lado, levanta a hipótese de inefetividade da NIC tópica a 5% também no tratamento do CCC, o que necessita ser explorada por meio de outros desenhos.

O presente estudo apresenta algumas limitações: é monocêntrico, e apresenta participantes idosos de instituição pública, o que reduz a generalização dos resultados. Além disso, foi realizado o tratamento prévio com NL, e tempo de seguimento de 70 dias, o que restringe a comparação dos resultados com outros ensaios.

Em conclusão, o tratamento tópico com NIC 5% foi seguro em idosos imunocompetentes, porém não promoveu estabilização do CCC ou melhora do aspecto da pele, após criocirurgia com NL.

## Referências

1. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-657.
2. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2017;31:5–7.

3. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1(8589):795-7.
4. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009;115(11):2523-30.
5. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic Keratosis: Rationale and Management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(1):11– 31.
6. 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.
7. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, et al. Actinic Keratosis Diagnosis and Increased Risk of Developing Skin Cancer: A 10- year Cohort Study of 17,651 Patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00128.
8. Torezan LA, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 775-86.
9. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
10. Gensler HL. Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. *Nutr Cancer* 1997; 29:157–62.
11. Niren NM. Pharmacologic doses of nicotinamide in the treatment of inflammatory skin conditions: a review. *Cutis*. 2006;77(1 Suppl):11-6.
12. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, et al. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *Br. J. Dermatol*. 2000;143:524–531.
13. Forbat E, Al-Niaimi F, Ali FR. Use of nicotinamide in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(2):137-144.
14. Ballotti R., Healy E., Bertolotto C. Nicotinamide as a chemopreventive therapy of skin cancers. Too much of good thing? *Pigment. Cell Melanoma Res*. 2019;32:601–602.
15. Hakozaki T., Minwalla L., Zhuang J., et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br. J. Dermatol*. 2002;147:20–31.
16. Bissett D.L., Oblong J.E., Berge C.A. Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. *Dermatol. Surg*. 2005;31:860–865.
17. Moloney F, Vestergaard M, Radojkovic B, et al. Randomized, double-blinded, placebo controlled study to assess the effect of topical 1% nicotinamide on actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2010;162(5):1138-9.
18. 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.
19. 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;14:1–7.
20. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210038.
21. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-51.
22. Alvares BA, Miola AC, Schmitt JV, et al. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2022;97(2):157-165
23. Song SB, Park JS, Chung GJ, et al. Diverse therapeutic efficacies and more diverse mechanisms of nicotinamide. *Metabolomics*. 2019;15(10):137.
24. Wang L, Liang C, Li F, et al. PARP1 in Carcinomas and PARP1 Inhibitors as Antineoplastic Drugs. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18 :2111.
25. Choupani J, Mansoori Derakhshan S, Bayat S, et al. Narrower insight to SIRT1 role in cancer: A potential therapeutic target to control epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. *J Cell Physiol*. 2018;233(6):4443-4457.
26. Sun M, Du M, Zhang W, et al. Survival and Clinicopathological Significance of SIRT1 Expression in Cancers: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:121.
27. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, et al. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol*. 2012;132(5):1497-500.
28. Chen AC, Martin AJ, Damian DL. Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2016; 25;374(8):790.

29. 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):784-787.
30. Mainville L, Smilga AS, Fortin PR. Effect of Nicotinamide in Skin Cancer and Actinic Keratoses Chemoprophylaxis, and Adverse Effects Related to Nicotinamide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg.* 2022;26(3):297-308.
31. Kwak JY, Ham HJ, Kim CM, et al. Nicotinamide exerts antioxidative effects on senescent cells. *Mol Cells.* 2015;38(3):229-235.
32. Bissett DL, Miyamoto K, Sun P, Li J, et al. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2004;26:231–238.
33. Balcere A, Konrāde-Jilmaza L, Pauliņa LA, et al. Clinical Characteristics of Actinic Keratosis Associated with the Risk of Progression to Invasive Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(19):5899.
34. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S10-S19.
35. El-Khalawany M, Nouh AH, Kadah AS, et al. Evaluation of safety and efficacy of topical 4% nicotinamide in treatment of psoriasis; among a representative sample of Egyptians (an analytical observational study). *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15734
36. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel).* 2021 Aug 21;10(8):1315.
37. Rolfe HM. A review of nicotinamide: treatment of skin diseases and potential side effects. *J Cosmet Dermatol.* 2014;13(4):324-8.
38. Ianhez M, Miot HA, Bagatin E. Liquid nitrogen for the treatment of actinic keratosis: a longitudinal assessment. *Cryobiology.* 2014;69(1):140-3.
39. Ianhez M, Fleury LF, Jr., Miot HA, et al. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol.* 2013; 88: 585-93.



#### 4. CONCLUSÕES

O tratamento tópico com NIC 5% creme não foi superior ao placebo na redução da contagem e gravidade de QAs, após o tratamento com nitrogênio líquido.

NIC 5% creme não promoveu estabilização do campo de cancerização cutâneo, nem melhora do fotoenvelhecimento dos antebraços, em 70 dias.

O uso de NIC foi bem tolerado e não houve predileção entre os tratamentos.

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

Você foi atendido(a) no ambulatório Dermatologia do Hospital das Clínicas da UNESP e foi convidado a participar do projeto de pesquisa chamado **“Eficácia e segurança do creme de nicotinamida 5% versus placebo na estabilização do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado”**, que pretende avaliar o efeito de um creme com nicotinamida na prevenção de lesões pré-malignas do seu antebraço, chamadas queratoses actínicas.

A pesquisa constitui em avaliar seus antebraços e submeter cada antebraço a um dos tratamentos, para comparação. Após a cauterização das lesões com nitrogênio líquido, um dos antebraços receberá creme de nicotinamida, por 60 dias, enquanto o outro antebraço receberá placebo, ou seja, um produto que não contém a substância estudada, para efeito de comparação. Após o estudo, ambos os antebraços serão retratados.

Nos dias seguintes, as áreas tratadas podem evoluir com vermelhidão nas áreas tratadas. Durante 60 dias após o início do tratamento, você deve usar um filtro solar fornecido pelos pesquisadores.

Após quinze dias, você será avaliado clinicamente, a fim de detectar possíveis efeitos colaterais que possam ocorrer durante seu tratamento e, ao término dos 60 dias de tratamento, você será reavaliado, de forma semelhante a primeira uma consulta.

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. Por outro lado, o estudo pode apresentar alguns riscos para você, como permanecer mais tempo no hospital do que o esperado; sentir-se constrangido por ter seu corpo examinado por mais de um profissional médico; perder um dia de trabalho; perder algum tipo de transporte caso o tempo ultrapasse o desejado. Eventualmente, o creme possa causar alguma irritação na pele. Porém, não há risco inerente à saúde ou à vida e nossa equipe tomará os cuidados necessários para que esses inconvenientes ocorram o mínimo possível.

Seu nome não será divulgado e sua privacidade será respeitada. Os dados obtidos com os questionários serão confidenciais e ficarão guardados com a médica responsável pela pesquisa

Você não é obrigado a participar da pesquisa e caso não deseje, pode falar abertamente, sem que isso interfira no restante do seu atendimento no hospital. Caso você concorde em participar e depois mude de ideia, pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Basta avisar através do telefone (14) 3811-6167. Caso tenha dúvidas e queira mais explicações, também pode ligar no mesmo número. Você poderá entrar em contato com o CEP através dos telefones: 3880-1608 ou 3880-1609 para quaisquer informações adicionais sobre este estudo, das 08h às 12h ou das 13:30h às 17h. O CEP localiza-se no seguinte endereço: Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - São Paulo CEP: 18618-970.

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

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

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

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

Dr<sup>a</sup> Ivanka Miranda de Castro

Data:...../...../..... Assinatura:.....

**Anexo 2 – Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços**

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

### Anexo 3

#### Escala de gravidade clínica das queratoses actínicas – AKSS

<b>Característica</b>	<b>Descrição</b>	<b>Pontos</b>
Diâmetro	0 a 5 mm	0
	6 a 10 mm	1
	Maior que 10mm	2
Hiperqueratose	Ausente ou lesão levemente áspera à palpação (mais palpável que visível)	0
	Aspecto descamativo evidente	1
	Queratina compacta aderida à superfície da lesão	2
Exulceração	Ausente	0
	Presente	1

**Escore Clínico = Diâmetro + Hiperqueratose + Exulceração**

**Valor mínimo: 0 - Valor máximo: 5**

#### Anexo 4: Protocolo de análise defeitos colaterais da nicotinamida

**Paciente nº:**

**Visita:** 30 – 70

**Nome:**

**RG:**

**Idade:**

**Fototipo:** I – II – III – IV

**Tratamento:** Fórmula \_\_\_\_ AD: \_\_\_\_\_ AE: \_\_\_\_\_

**Avaliação de Tolerabilidade:**

1) qual a intensidade de ressecamento (0 – sem ressecamento; 1 – ressecamento leve; 2 – ressecamento moderado; 3 – ressecamento severo)?

AD: \_\_\_\_\_ AE: \_\_\_\_\_

2) qual a intensidade de prurido (0 – sem prurido; 1 – prurido leve; 2 – prurido moderado; 3 – prurido severo)? AD: \_\_\_\_\_ AE: \_\_\_\_\_

3) qual a intensidade de irritação (0 – sem irritação; 1 – irritação leve; 2 – irritação moderada; 3 – irritação severa)? AD: \_\_\_\_\_ AE: \_\_\_\_\_

4) qual a intensidade de queimação (0 – sem queimação; 1 – queimação leve; 2 – queimação moderada; 3 – queimação severa)? AD: \_\_\_\_\_ AE: \_\_\_\_\_

5) qual tratamento tópico faria novamente? \_\_\_\_ AD \_\_\_\_ AE

**Avaliação clínica:**

0 – Ausência 1 – Leve 2 – Moderado 3 – Intenso

SINAIS	ANTEBRAÇO DIREITO	ANTEBRAÇO ESQUERDO
DESCAMAÇÃO		
ERITEMA		
EDEMA		
BOLHAS		
CROSTAS		

## ANEXO 5: Publicações durante o mestrado

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



### RESEARCH LETTER

#### Cultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire for patients with actinic keratosis (AKQoL-BR) to Brazilian Portuguese\*



Dear Editor,

Actinic keratoses (AK) account for 10% of complaints at dermatological consultations in Brazil.<sup>1</sup> Although the annual risk of progression from AK to squamous cell carcinoma (SCC) is 0.025%–0.6%,<sup>2</sup> patients with multiple AK have up to a 20% risk for the emergence of SCCs.<sup>3</sup> Moreover, AK can impact the Quality of Life (QoL) of the affected patients.

AK affects photoexposed areas and can cause pain, bleeding, and progress to SCC. To measure the impact of AK on patient QoL, a specific instrument called the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire (AKQoL) was developed in Denmark.<sup>4</sup> It is a questionnaire with nine self-administered questions, focused on the discomfort caused by AK in the previous week, which has been adapted to other languages.<sup>5</sup> To date, there is no version adapted for the Portuguese language.

This study aimed to validate and culturally adapt the AKQoL to Brazilian Portuguese. For this purpose, a methodological study was carried out between March 2020 and June 2021, involving outpatients of the Dermatology services of the Faculty of Medicine of Botucatu - UNESP and Instituto Lauro de Souza Lima - ILSL, who were over 18 years old and literate. The project was approved by the Ethics Committee of the institutions.

After the authors' consent, the AKQoL was translated into Portuguese by three dermatologists fluent in English, as recommended by the ISPOR task force.<sup>6</sup> The translations were merged into a consensual English version aiming to assess the maintenance of its meaning and, subsequently, submitted to cultural adaptation based on the interview of 15 participants with AK, aiming the selection of the most appropriate terms for the understanding of each item.

The translated and culturally adapted version (AKQoL-BR) was applied to 113 participants with AK, sampled

**Table 1** Demographic data of the interviewed patients (n = 113).

Age (years)*		72 (10)
Sex	Female	48 (43%)
	Male	63 (57%)
Phototype	I	16 (14%)
	II	70 (63%)
	III	21 (19%)
	IV	4 (4%)
Level of schooling	Elementary school	71 (69%)
	High School	27 (24%)
	Higher Education	8 (7%)
Smoking		19 (17%)
Sunscreen use		81 (73%)
History of skin tumors		80 (72%)
Previous sun exposure	Mild	15 (14%)
	Moderate	28 (25%)
	Intense	68 (61%)

\* Mean(dp)

by convenience, for psychometric validation. Fifteen of these participants were resubmitted to the questionnaire within seven days to assess its temporal stability (test-retest). Another ten were treated with liquid nitrogen and reassessed after 30 days to assess sensitivity to change. The sample size calculation was based on the COSMIN (Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments Study Design Checklist), which recommends the minimum number of 100 assessed subjects for questionnaire validation studies.<sup>7</sup>

The internal consistency of the AKQoL-BR was evaluated using the McDonald- $\omega$  coefficient (adequate if  $\omega > 0.70$ ). Its dimensionality was estimated using Horn parallel analysis and confirmed by the UniCo (unidimensional congruence) indicator, the unidimensionality of which is defined by values  $\geq 0.95$ . Temporal stability was tested by the Intraclass Correlation Coefficient (ICC; adequate if  $ICC > 0.70$ ), and post-treatment responsiveness was assessed by the Wilcoxon test.<sup>8</sup> The correlation between AK severity and the score was assessed by Spearman rho coefficient.<sup>9</sup> A p-value  $\leq 0.05$  was considered significant.

The participants main demographic data are shown in **Table 1**. The high prevalence of elderly individuals, low pho-

\* Study conducted at the Dermatology Outpatient Clinic, Instituto Lauro de Souza Lima and Dermatology Outpatient Clinic, Faculty of Medicine, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brazil.



**Table 2** Quality of life questionnaire for patients with actinic keratoses – AKQoL-BR.

	These questions focus on how sun-damaged skin may have affected your life over the past week:			
	Please, mark the alternative you consider the correct answer with an X			
In the past week, having to protect my skin every time I go out in the sun has bothered me.	Not at all	A little	Quite a lot	Very much
In the past week, having sun-damaged skin has made me consider the important things in life.	Not at all	A little	Quite a lot	Very much
In the past week, my quality of life has decreased due to the sun damage to my skin.	Not at all	A little	Quite a lot	Very much
In the past week, I have been worried that the sun damage to my skin will become a more serious skin disease.	Not at all	A little	Quite a lot	Very much
In the past week, I have tried to hide my sun-damaged skin from other people by using make-up or clothes to cover it.	Rarely/ Not at all	Sometimes	Frequently	Constantly
In the past week, I have felt guilty about the sun damage to my skin.	Rarely/ Not at all	Sometimes	Frequently	Constantly
In the past week, I have checked my skin and looked for lesions caused by the sun.	Rarely/ Not at all	Sometimes	Frequently	Very often
In the past week, my life has become more difficult due to the sun damage to my skin.	Not at all	A little	Quite a lot	Very much
In the past week, I have thought about what I have to do when I am exposed to the sun.	Rarely/ Not at all	Sometimes	Frequently	Constantly

totypes, and high frequency of skin cancer are highlighted. The AKQoL-BR (Table 2) showed good understanding by the participants, and all the questionnaires were completed in less than ten minutes.

The internal consistency of the questionnaire was 0.82 (95%CI 0.78–0.87), and its unidimensionality was indicated by Horn analysis, with the first factor being responsible for 57.5% of the construct variance, and item 4 (fear of evolution to something serious) was the one with the highest factor loading (0.82). The Kaiser-Meyer-Olkin test resulted in 0.82 and Bartlett statistic was 469 ( $p < 0.01$ ). The UniCo indicator resulted in 0.955.

There was a good correlation between the items and the total score ( $\rho \geq 0.45$ ); however, some weak ( $\rho < 0.30$ ) inter-item correlations were observed (Table 3). Item 5, related to the camouflage of AK, was the only one that showed a floor effect, that is, the vast majority of respondents marked the smallest possible measure as an answer to the question asked (in this case, “during the last week, I tried to hide the sun damage to my skin from other people with makeup or clothes”), with 73% of options in the alternative “never or not at all”.

The AKQoL-BR showed adequate temporal stability and sensitivity to improvement. The mean score (sd) of the tests and retests were 11.7 (6.5) and 11.3 (5.4), with an ICC of 0.88 ( $p < 0.01$ ). The treated participants perceived a reduced impact on quality of life and decreased their scores from 7.0 (3.5) to 5.9 (3.5;  $p = 0.016$ ).

Our results show that the AKQoL-BR proved to be feasible, consistent, reproducible, and sensitive for the assessment of AK impact on QoL in a Brazilian sample. The internal consistency was close to that of the original Danish version ( $\alpha = 0.81$ ), and of the other translations performed in Switzerland ( $\alpha = 0.82$ ) and Spain ( $\alpha = 0.91$ ); however, the Dutch version showed a less significant consistency ( $\alpha = 0.64$ ).<sup>4,5,10,11</sup> On the other hand, the analysis of the AKQoL-BR in subscales (function, emotions and control), conceived by the authors of the original scale, is not feasible in the Portuguese version, due to its unidimensionality.

Dermatological diseases affect different dimensions of life, due to symptoms, functional limitations and the promotion of stigmas associated with the appearance of lesions, which interfere with social interactions, professional activities, leisure and inflict damage on one’s self-esteem. Consequently, there may be psychological impairment of patients. The modern concept of medical treatment presupposes, in addition to the objective reduction of lesions, the effect of metrics based on patients’ perceptions, such as the impact on QoL, which makes the use of specific instruments for QoL assessment in pre- and post-therapeutic evaluation relevant.

At the same time, it is important to emphasize that there is not always a perfect correlation between clinical severity and impact on QoL, as this is a subjective concept



## RESEARCH LETTER

**Table 3** Inter-item correlation coefficient and Spearman rho correlation coefficient between the items and the total AKQoL-BR score (n = 113).

Variable	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

and depends on personal interpretations, which may vary between individuals, in different cultures, and even in the same individual, in different phases of one's life. The meaning of the disease and its stigma is also highly variable, requiring care in the interpretation of outcomes reported by patients in heterogeneous populations. In this case, the floor effect observed in item 5, demonstrating a lack of concern with the camouflage of the lesions, might not be found in samples containing younger patients, or those who carry out social and work activities that require more frequent exposure of the lesions, as well as in patients with a higher educational level, who may have a different perception of the disease and, consequently, suffer a greater impact on quality of life. In the Dutch validation study, item 5 was also among those with a floor effect, in addition to items 3 and 8; while the Spanish study did not show any items with a floor effect.<sup>5</sup>

The present study has limitations, such as the predominance of elderly patients, attended in the public health system and with a low educational level, which makes it difficult to generalize the results; however, it does not undermine the properties of the validated instrument. The use of the AKQoL-BR in future studies will be important to consolidate its usefulness in assessing the quality of life of patients with AK.

In conclusion, a Brazilian Portuguese version of the AKQoL was adapted and validated, which showed favorable psychometric behavior for its use in clinical studies in patients with AK.

### Financial support

None declared.

### Authors' contributions

Marcella Akemi Haruno de Vilhena: Design and planning of the study; collection, analysis, and interpretation of data; Critical review of the literature, writing, and approval of the final version of the manuscript.

Ivanka Miranda de Castro: Collection, analysis, and interpretation of data; Critical review of the literature, writing and approval of the final version of the manuscript.

Anna Carolina Miola: Design and planning of the study; effective participation in research orientation; collection,

analysis, and interpretation of data; critical review of the literature; critical review of the manuscript, writing and approval of the final version of the manuscript.

Ingrid Stresser Gioppo: Design and planning of the study; collection, analysis, and interpretation of data; critical review of the literature, approval of the final version of the manuscript.

Amanda Soares Teixeira: Design and planning of the study; analysis and interpretation of data; critical review of the literature, approval of the final version of the manuscript.

Hélio Amante Miot: Design and planning of the study; effective participation in research orientation, project development, analysis and interpretation of data; critical review of the literature; critical review of the manuscript, writing and approval of the final version of the manuscript.

### Conflicts of interest

None declared.

### References

- 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.
- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425–34.
- 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.
- 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.
- Alarcon I, Vinding GR, Christensen KB, Esmann S, Malvey J, Puig S, et al. Spanish version of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:986–91.
- 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.
- 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, DGCTM Snels, 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 <sup>a</sup>,  
Ivanka Miranda de Castro <sup>b</sup>, Anna Carolina Miola <sup>b,\*</sup>,  
Ingrid Stresser Gioppo <sup>c</sup>, Amanda Soares Teixeira <sup>d</sup>,  
Hélio Amante Miot <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Private Practice, São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brazil

<sup>c</sup> Hospital Geral de Curitiba, Curitiba, PR, Brazil

<sup>d</sup> Department of Dermatology, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brazil

\* Corresponding author.

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

Received 1 May 2021; accepted 6 August 2021

Available online 20 September 2022

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

0365-0596/ © 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the diagnosis of primary cutaneous melanoma at a University Hospital in Rio de Janeiro<sup>☆</sup>

Dear Editor,

Melanoma is the most severe type of skin cancer and its incidence has been increasing worldwide, although its mortality rate has remained stable and it has shown a decreasing trend in some countries in recent decades.<sup>1</sup> Early diagnosis and advances in the treatment of progressive disease are likely responsible for this stabilization in mortality rates.<sup>2</sup> From a financial point of view, cutaneous melanoma represents a critical burden for Brazil, and the cost of the disease varies according to the Health system (public versus private) and disease stage at the time of the diagnosis. Expenditures on patients with advanced disease can be up to 34-fold (Brazilian Unified Health System) or 270-fold (private health sector) higher than what is required to treat early-stage disease.<sup>3</sup>

Due to the health restrictions imposed by the SARS-CoV-2 pandemic, access to health services in the city of Rio de Janeiro was impaired, especially in 2020. As a result, there was practically a suspension in the follow-up of high-risk patients and screening tests for melanoma at Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). Measuring the impact of reduced skin cancer screening in this period on the worsening of the prognosis of patients with cutaneous melanoma is a challenge, but a necessary indicator for health services. The aim of the present study was to evaluate the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the diagnosis of primary cutaneous melanoma in the Dermatology Service of a university hospital in the city of Rio de Janeiro.

<sup>☆</sup> Study conducted at the Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

## Methods

A cross-sectional, descriptive and analytical observational study was carried out on cases of melanoma diagnosed at the Dermatology Service of the HUPE. Cases diagnosed as primary cutaneous melanoma that was confirmed on histopathological examination, in the period between 2012 and 2021, were included. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the diagnosis of primary cutaneous melanoma was evaluated by comparing the number of diagnosed cases and the annual average of tumor thickness measured in millimeters during this period.

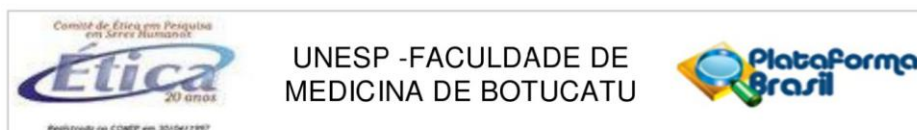
The association between two qualitative variables was verified through the test of difference in proportions using Fisher's adjustment for small numbers. Poisson regression was used to estimate the incidence ratios and 95% confidence intervals. The statistical analysis was performed using Stata/SE software, version 12.0 for Mac.

## Results

In the last ten years, since the outpatient treatment of pigmented lesions was started at the Dermatology Service of HUPE, 91 new cases of cutaneous melanoma were diagnosed in 89 patients, with one patient having two asynchronous melanomas and another patient with two synchronous melanomas. Of the 91 assessed tumors, 24% (22) were *in situ* lesions and 75% (69) were invasive tumors with a mean thickness of 1.04 mm (0.10–5.72 mm), with a predominance of 47% (42) of lesions with Clark II invasion level. **Table 1** shows the distribution of the Breslow thickness medians observed between the years 2012 and 2021. The mean number of cases diagnosed between the years 2013 and 2019 was 9.8 cases/year. In 2020, a decrease of 49.0% (5) was observed in the number of diagnosed cases. In the year 2021, there were 11 diagnosed cases. In the first trimester of 2021 alone, the same number of melanoma cases were diagnosed as along the entire year 2020. The findings in **Table 2** indicate that melanoma incidence rates



## Anexo 6: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** EFICÁCIA E SEGURANÇA DA NICOTINAMIDA 5% CREME NA ESTABILIZAÇÃO DO CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO CEGO E PLACEBO-CONTROLADO

**Pesquisador:** Hélio Amante Miot

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 41634620.4.0000.5411

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

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

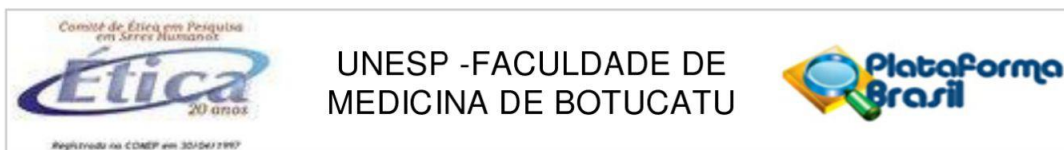
**Número do Parecer:** 4.552.696

#### Apresentação do Projeto:

Segundo informações retiradas do documento intitulado PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf, de 03 de fevereiro de 2021, um campo de cancerização cutâneo em atividade é uma região onde podem surgir novas lesões pré-malignas e malignas e explica a maior recorrência de tumores excisados nessa região. Devido à exposição à radiação ultravioleta (RUV) e ao aumento da incidência de neoplasias cutâneas no campo de cancerização cutâneo, terapêuticas voltadas para estabilização da atividade do campo de cancerização podem auxiliar na redução da incidência de QAs e evitar a progressão das lesões pré-malignas, como forma de prevenção da carcinogênese. Existem diversas propostas de tratamento, porém há poucos estudos voltados à estabilização do campo de cancerização. Apesar do baixo custo e bons perfis de eficácia e segurança, não há estudos com o uso de nicotinamida tópica 5% voltada para essa finalidade, justificando a relevância do estudo.

Será conduzido ensaio clínico randomizado e duplo-cego, em que serão incluídos 80 pacientes, imunocompetentes, sem restrição por gênero ou idade, com 3 a 10 queratoses actínicas(QAs) por região estudada dos antebraços. Os antebraços (n=160) serão randomizados em dois grupos e avaliados clinicamente (contagem de QAs, avaliação do fotoenvelhecimento dos antebraços e escore de gravidade).

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



Continuação do Parecer: 4.552.696

As QAs serão submetidas à crioterapia com nitrogênio líquido e, após 14 dias, um antebraço receberá nicotinamida 5% creme e outro placebo, 2x ao dia, por 56 dias. Após duas semanas de tratamento, serão avaliados os eventos adversos (ressecamento da pele, prurido, eritema, sensação de queimação e irritação local) e a tolerabilidade. Após o término do tratamento (70 dias após a primeira avaliação), os pacientes serão submetidos à nova avaliação clínica (contagem de QAs, escore de gravidade, avaliação do fotoenvelhecimento dos antebraços e dos eventos adversos).

Dessa forma, para cada paciente, o estudo terá duração de 70 dias. Durante esse tempo, serão orientados ao uso de filtro solar de amplo espectro UVA e UVB (La Roche-Posay XL protect FPS 30®) nos antebraços.

Espera-se que a nicotinamida reduza o número de QAs incidentes, que haja melhora da avaliação do envelhecimento dos antebraços e da gravidade das QAs de forma superior no grupo com nicotinamida tópica em relação ao grupo placebo sem efeitos colaterais e com boa tolerabilidade, além de perfil de eventos adversos efêmeros e toleráveis.

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

Os objetivos permanecem inalterados e encontram-se descritos no documento anterior PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf, de 03 de fevereiro de 2021.

Segundo informações do referido documento o estudo por objetivo geral avaliar a eficácia e a segurança da NAM 5% creme na estabilização do campo de cancerização em pacientes imunocompetentes, após crioterapia com nitrogênio líquido nas QAs.

Os objetivo secundários compreendem:

1. Avaliar a melhora clínica das QAs através da quantificação da contagem de QAs, graduação de sua intensidade e escore de gravidade de QAs.
2. Avaliar o aspecto do campo de cancerização através da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços.
3. Avaliar a segurança através da presença de eventos adversos nos tratamentos.
4. Avaliar a tolerabilidade através da preferência subjetiva.

**Endereço:** Chácara Butignolli, s/n

**Bairro:** Rubião Júnior

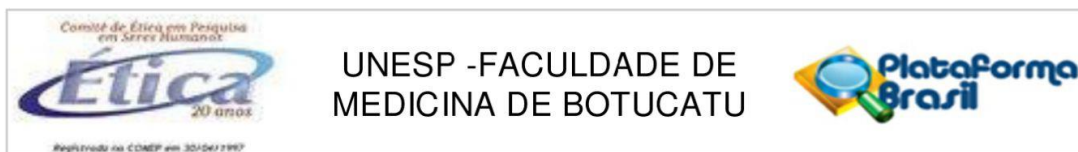
**UF:** SP

**Telefone:** (14)3880-1609

**CEP:** 18.618-970

**Município:** BOTUCATU

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



Continuação do Parecer: 4.552.696

Leia-se:

NAM: NICOTINAMIDA

QAs: QUERATOSES ACTÍNIAS

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores descrevem, no documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf (fevereiro/2021), os seguintes riscos e benefícios de participação no estudo:

**RISCOS:** Os pacientes com as características da inclusão, são tratados rotineiramente com crioterapia com nitrogênio líquido, sujeita a dor e infecção local. Ademais, são orientados à fotoproteção. O estudo adiciona à rotina desses pacientes, o creme de nicotinamida, com baixa probabilidade de irritação ou alergia local.

**BENEFÍCIOS:** Os pacientes serão beneficiados com seguimento periódico durante o estudo, assim como o fornecimento dos filtros solares. Se apresentar resultados favoráveis, o estudo visa a redução da incidência de cânceres de pele nessas áreas de risco.

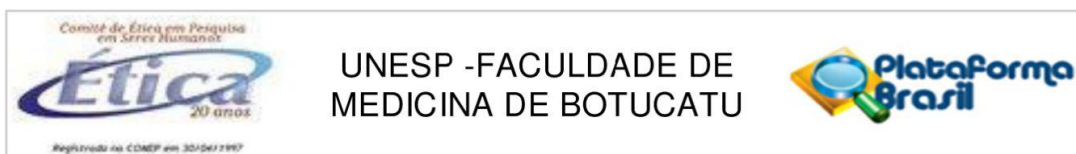
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

De acordo com o documento "NAN1.pdf", o presente projeto de pesquisa será realizado pela aluna de Mestrado Ivanka Miranda de Castro, sob orientação do Prof. Dr. Hélio Miot e co-orientação da Dra. Anna Carolina Miola.

Trata-se de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, em que serão incluídos 80 pacientes, imunocompetentes, sem restrição por gênero ou idade, com 3 a 10 QAs por região estudada dos antebraços. Os antebraços (n=160) serão randomizados em dois grupos e avaliados clinicamente, segundo informações do documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf (fevereiro/2021).

Como será realizado estudo de eficácia e segurança, o ativo (Nicotinamida 5%) será comparado com o placebo, por 8 semanas, para verificar se adiciona efeito à terapêutica convencional: crioterapia com nitrogênio líquido.

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



Continuação do Parecer: 4.552.696

Informações mais detalhadas sobre a nicotinamida (NAM) encontram-se no documento "NAN1.pdf".

A nicotinamida é um derivado da vitamina hidrossolúvel B3 também conhecida como niacinamida. Inúmeros estudos relataram o papel do NAM contra o câncer de pele e lesões pré-malignas. Os pesquisadores apontam a necessidade de realização de novos estudos que visem não apenas o tratamento, mas também a estabilização do campo de cancerização com medicações com boa segurança e baixo custo. Reduzir o número de lesões pré-malignas, prevenir surgimento de CEC a partir de QAs e, conseqüentemente, reduzir o número de procedimentos cirúrgicos e gastos para o serviço de saúde são fatores que justificam a necessidade de novas pesquisas.

Em 02 de fevereiro de 2021, após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou PENDENTE o Projeto de Pesquisa apresentado, com as seguintes pendências (Parecer nº ):

1) Tempo total de duração do tratamento com o ativo estudado. No documento "TCLE.pdf" é informado ao participante que o tratamento dura 60 dias. Nos documentos "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf" e "NAN.pdf" há a informação de tempo total de 70 dias.

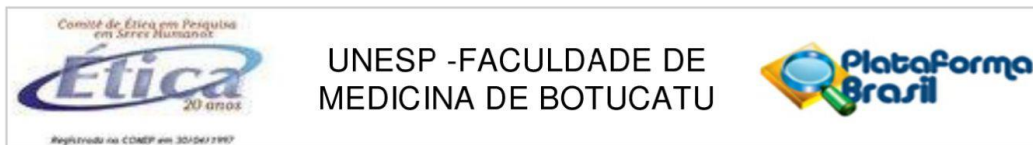
RESPOSTA: Pendência atendida; postada nova versão do TCLE com a correção do tempo total de 70 dias (Documento "TCLE2a.pdf").

2) Número total de participantes. Consta no documento "TCLE.pdf" a informação: "A pesquisa constitui em avaliar seus antebraços e submeter cada antebraço a um dos tratamentos, para comparação". Essa informação é coincidente com os critérios de randomização descritos nos documentos "NAN.pdf" e "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf". Ao mesmo tempo, há informações sobre um total de 80 pacientes, com randomização de 40 antebraços em cada grupo (documento "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf"). Se cada participante terá seus antebraços (dois) randomizados, não seriam 160 antebraços, com 80 em cada grupo?

RESPOSTA: Pendência atendida; confirmação de que serão 80 pacientes, 160 antebraços (80 em cada grupo de tratamento) (Documento "RespostasCEP.docx"), embora mantenha-se a informação no documento de "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1672646.pdf" de 40 antebraços em cada grupo.

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





Continuação do Parecer: 4.552.696

3) A inclusão do contato telefônico da pesquisadora responsável, atendendo à Resolução 466/2012 em seu item "IV.5 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá, ainda:", letra d), "(...)Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente."

RESPOSTA: Pendência atendida; postada nova versão do TCLE com a inserção solicitada (Documento "TCLE2a.pdf").

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

Anteriormente postados os documentos obrigatórios:

- Folha de rosto devidamente assinada (Documento "FolhaDeRostoAssinada.pdf").
- Termos de anuência institucional da FMB (Documento "TermoDeAnuencialInstitucional.pdf") e do HCFMB (Documento "AnuenciaHcfmbSipe4312020.pdf").

Diante dos questionamentos do Parecer nº 4.519.594, de 02 de fevereiro de 2021, foram postadas novas versões de:

- Projeto de pesquisa completo (Documento "NAN1.pdf").
- TCLE (Documento "TCLE2a.pdf").

**Recomendações:**

Apresentar relatório final de atividades após encerramento da pesquisa.

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

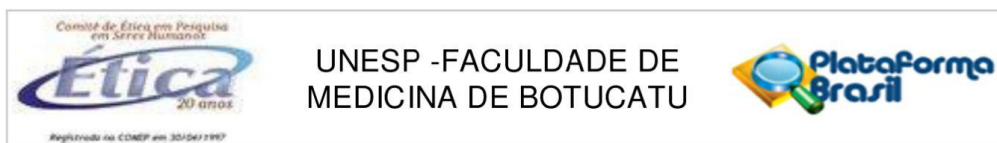
Após análise em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o Projeto de Pesquisa.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO EXTRAORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 16/02/2021, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se APROVADO. O Pesquisador deverá enviar Relatório Final de Atividades ao final da pesquisa.

Atenciosamente,

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



Continuação do Parecer: 4.552.696

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1672646.pdf	03/02/2021 08:27:42		Aceito
Outros	RespostasCEP.docx	03/02/2021 08:27:31	Hélio Amante Miot	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	NAN1.pdf	03/02/2021 08:26:30	Hélio Amante Miot	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2a.pdf	03/02/2021 08:26:10	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	03/12/2020 16:59:47	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnuenciaHcfmbSipe4312020.pdf	03/12/2020 16:59:32	Hélio Amante Miot	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	03/12/2020 16:59:14	Hélio Amante Miot	Aceito
Outros	AnuencServ.pdf	27/11/2020 17:01:05	Hélio Amante Miot	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BOTUCATU, 23 de Fevereiro de 2021

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

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