



ARTIGO ORIGINAL

Eficácia e segurança do creme de colchicina 0,5% versus creme de 5-fluorouracil 5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo: ensaio clínico randomizado^{☆,☆☆}

Amanda Soares Teixeira ^{ID} ^{a,*}, Ivanka Miranda de Castro Martins ^{ID} ^b,
Anna Carolina Miola ^{ID} ^b e Hélio Amante Miot ^{ID} ^b

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

^b Departamento de Infectologia, Dermatologia, Radioterapia e Diagnóstico por Imagem, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 3 de agosto de 2023; aceito em 2 de setembro de 2023

PALAVRAS-CHAVE

Ceratose actínica;
Colchicina;
Ensaio clínico
controlado
aleatório como
assunto;
Fluoruracila;
Neoplasias cutâneas

Resumo

Fundamentos: 5-fluorouracil (5-FU) é medicamento de primeira linha para tratar campo de cancerização cutâneo (CCC). Há poucos ensaios clínicos com colchicina (COL) tópica.

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

Método: Ensaio clínico randomizado, aberto, autocontrolado. Quarenta e cinco pacientes (90 antebraços), com 3 a 10 ceratoses actínicas (CA) em cada antebraço, utilizaram creme de COL 0,5% 2×/dia por sete dias em um antebraço, e creme 5-FU 5% 2×/dia, por 21 dias, no outro antebraço. As posologias foram definidas a partir de ensaios clínicos prévios para cada medicamento. Efeitos adversos foram avaliados após 14 dias e os desfechos, após 90 dias da inclusão. O desfecho primário foi a eliminação completa de CA, e os secundários: eliminação parcial ($\geq 50\%$), redução na contagem de CA, avaliação da escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA), escala de gravidade das CA (EGCA) e efeitos adversos.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.09.005>

☆ Como citar este artigo: Teixeira AS, Martins IMC, Miola AC, Miot HA. Efficacy and safety of 0.5% colchicine cream versus 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. An Bras Dermatol. 2024;99.

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.09.005>

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: amandateixeira.dermato@gmail.com (A.S. Teixeira).

Resultados: Após 90 dias, houve eliminação completa das CA em 37% (95% IC 24%-49%) e eliminação parcial em 85% (95% IC 76%-93%) dos antebraços tratados com 5-FU, *versus* 17% (95% IC 7%-27%) e 78% (95% IC 66%-88%) para COL ($p > 0,07$). Houve redução percentual de 75% na contagem de CA dos antebraços tratados com 5-FU (95% IC 66%-83%) e de 64% nos tratados com COL (95% IC 55%-72%). Quanto à EFA e EGCA, houve melhora em ambos os grupos, sem diferença quanto à EFA ($p = 0,654$), com superioridade do 5-FU para EGCA ($p = 0,012$).

Limitações do estudo: Estudo monocêntrico.

Conclusões: 5-FU e COL são eficazes para tratamento do CCC, sem superioridade entre eles na redução de contagem de CA.

© 2024 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Ceratoses actínicas (CA) são proliferações atípicas de queratinócitos induzidas por radiação, em especial ultravioleta, decorrente de exposição solar crônica.¹ Classicamente, são consideradas lesões pré-malignas, com potencial de evolução para carcinoma espinocelular (CEC) de até 0,075% ao ano para lesão individual.² Para além da análise de lesões individuais, pacientes com múltiplas CA apresentam incidência acumulada de CEC muito superior à dos pacientes sem CA.³ O campo de cancerização cutâneo (CCC) é caracterizado por múltiplas CA e/ou CEC *in situ*, ocorrendo em área cronicamente exposta à radiação ultravioleta.⁴

O tratamento das CA e do CCC visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes, erradicar lesões, prevenir a emergência de malignidades cutâneas e evitar recidivas.⁵ As opções terapêuticas podem ser direcionadas para o tratamento de lesões individuais (terapias destrutivas) ou do CCC.^{6,7} Uma vez que as atípicas que predisõem o surgimento de neoplasias malignas ocorrem mesmo em áreas sem lesões clinicamente visíveis, é recomendável tratar todo o CCC e, nesse contexto, os tratamentos tópicos são as opções mais utilizadas.

5-FU é análogo de pirimidina com ação antitumoral descrita primariamente em 1957,⁸ e há mais de 50 anos é usado para tratamento de lesões cutâneas pré-malignas e malignas.⁹ Sua ação decorre principalmente da inibição da timidilato sintase e, como interfere no processo de replicação celular, células com alto índice mitótico são mais suscetíveis ao seu efeito citotóxico, enquanto células normais aparentam ser bem menos sensíveis a esses efeitos.¹⁰ As reações adversas locais são um empecilho à aderência completa ao tratamento, que costuma durar de 14 a 28 dias.¹¹

A colchicina (COL) é um dos fármacos mais antigos ainda em uso na atualidade. É alcaloide natural extraído do corno da planta *Colchicum autumnale* e outras espécies do gênero *Colchicum*.¹² O uso para tratamento de CA foi descrito em 1968 por Marshall e se fundamenta na ação antimitótica do fármaco, uma vez que compromete a composição dos microtúbulos e a divisão celular. Em 2000, o primeiro ensaio clínico que avaliou a eficácia da COL para tratamento das CA evidenciou *clearance* total de 70% nas CA do couro cabeludo de pacientes tratados com COL após 60 dias.¹³

A busca por novas opções de tratamento, que ofereçam maior tolerância, aderência, eficácia e/ou segurança que as existentes, é desejável. Apesar de décadas terem se

passado desde os primeiros relatos de seu uso para tratamento de CA, há poucos ensaios clínicos publicados que permitam estabelecer a eficácia e a segurança da COL para tratamento de CA e CCC. Além disso, não há estudo comparando COL a 5-FU no tratamento para CCC. Este estudo, então, tem por objetivo avaliar a eficácia do creme de COL 0,5% *versus* creme de 5-FU 5% no tratamento do CCC em pacientes imunocompetentes com múltiplas CA nos antebraços.

Métodos

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

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

Os critérios de exclusão definidos foram: dermatoses extensas afetando um dos antebraços, hipersensibilidade ou alergia sabida a alguma das substâncias estudadas, imunossupressão por medicamentos e/ou doenças, gestação, amamentação e uso de retinoides, anti-inflamatórios ou qualquer outro tratamento tópico na região avaliada.

Os participantes foram randomizados para definir em qual antebraço receberiam 5-FU ou COL, em alocação de 1:1, gerada por simulação computacional (randomização em bloco). A randomização foi executada por pesquisador não envolvido na avaliação dos pacientes, com alocação sequencial, e a inclusão e avaliação dos pacientes foi realizada por outro pesquisador. Cada indivíduo foi submetido aos dois tratamentos, um em cada antebraço. 5-FU foi aplicado 2×/dia por 21 dias, e COL 2×/dia por sete dias. Os pacientes também receberam filtro solar para uso regular em ambos os antebraços durante todo o período do estudo. A aplicação das medicações e do filtro solar foi realizada pelos próprios pacientes.

Na inclusão, cada participante recebeu um pacote correspondente ao seu grupo de randomização, contendo: 1) três tubos de 15 g de creme de 5-FU 5% (Efurix®, Valeant);

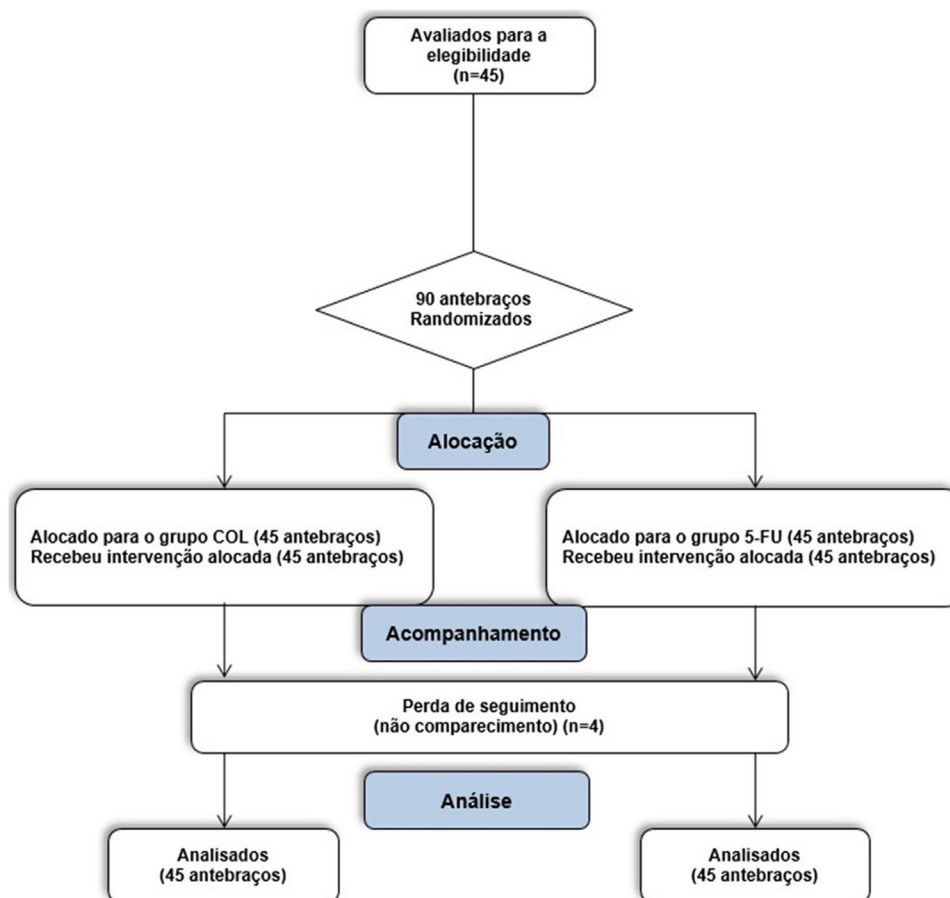


Figura 1 Fluxograma CONSORT do estudo.

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

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

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

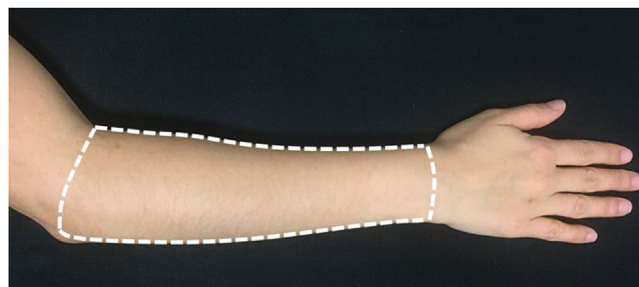


Figura 2 Representação da área submetida aos tratamentos - face dorsal do antebraço (Fonte: Arquivo dos pesquisadores).

Após marcação das CA com caneta, foi realizada contagem e confirmação da contagem para cada antebraço, pelo mesmo avaliador (A.S.T.) em ambas as avaliações.

A EFA é uma escala validada, que mensura o grau de envelhecimento dos antebraços por meio do número de CA superficiais e hipertróficas, quantidade e gravidade de rugas, lentigos solares, púrpuras visíveis, cicatrizes atróficas estelares, elastose e perda de elasticidade. Cada critério tem um peso e, ao final da avaliação, os valores são somados resultando em número que varia de 0 a 192.¹⁴

A EGCA permite avaliar resposta a modalidades terapêuticas para CCC de maneira qualitativa, e é complementar à contagem de CA. Diâmetro em milímetros, grau de hiperqueratose e exulceração de cada CA são parâmetros considerados, e o valor final da EGCA é dado pela somatória da pontuação de todas as CA na área avaliada.¹⁵

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

A comparação dos efeitos adversos provocados por terapias tópicas com posologias distintas em um mesmo paciente pode ser complexa, uma vez que o ápice das reações locais ocorre em momentos diferentes. O creme de COL teve seu uso avaliado, na maioria dos estudos, no esquema de 2×/dia por 10 dias.^{16–18} Ensaios clínicos prévios com COL tópica realizados pelo nosso grupo de pesquisa revelaram que os últimos dias de tratamento levaram a reações locais mais acentuadas.^{16,17} No presente estudo, adotamos curso mais curto, de sete dias, de modo a avaliar se a redução do período de tratamento demonstraria a mesma eficácia, mas com menos efeitos adversos. De outro modo, a posologia usual do creme de 5-FU 5% para o tratamento de CA é de 2×/dia por duas a quatro semanas, e os efeitos adversos são mais intensos quanto mais prolongado o esquema terapêutico.¹⁹ Diante do exposto, foi estabelecido curso de tratamento de sete dias para COL, de 21 dias para 5-FU e a avaliação de efeitos adversos foi realizada após 14 dias do início dos tratamentos, momento considerado oportuno para não supervalorizar a ocorrência de reações locais por nenhuma das terapias.

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

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

O tamanho do efeito foi calculado como a diferença nas médias de cada variável em D0 e D90, e o intervalo de confiança usando a técnica de *bootstrap* com 1.000 reamostras. Os dados foram analisados no IBM SPSS 25 v. A significância foi definida como $p < 0,05$.²¹

Resultados

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

Os principais dados clínicos e demográficos dos 45 participantes na inclusão (D0) estão expostos na [tabela 1](#). Houve

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

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

CA, ceratose actínica; EFA, escala de fotoenvelhecimento dos antebraços; EGCA, escala de gravidade das ceratoses actínicas.

^a Por antebraço.

^b Mediana (p25-p75).

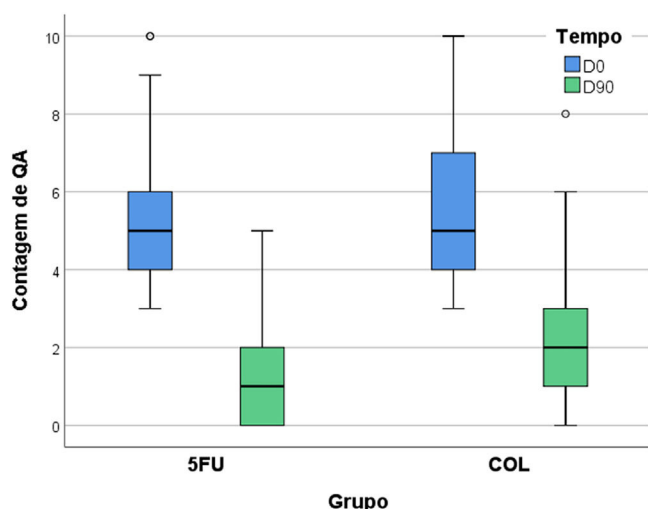
predominância de mulheres (62%); a idade média dos participantes foi de 67,3 anos; fototipo II foi o mais comum (69%); e a maioria dos pacientes tinha antecedente pessoal de câncer de pele (60%) e intensa exposição solar prévia (64%).

No que concerne aos desfechos clínicos, 15 antebraços tratados com 5-FU apresentaram *clearance* completo das CA em D90 (37%; 95% IC 24%-49%), enquanto entre os tratados com COL, sete alcançaram esse desfecho (17%; 95% IC 7%-27%), ($p=0,077$). Já o *clearance* parcial (redução $\geq 50\%$ no número de CA) foi obtido por 35 dos antebraços 5-FU (85%; 95% IC 76%-93%) e por 32 dos COL (78%; 95% IC 66%-88%; $p=0,508$).

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

Tabela 2 Principais desfechos clínicos entre os antebraços

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

**Figura 3** Distribuição das contagens de ceratoses actínicas dos antebraços no D0 e D90, entre os tratamentos.

A diferença intergrupos da melhora da EFA também não foi relevante ($p = 0,654$); por outro lado, ambos os tratamentos levaram à redução significativa da EGCA, e nesse quesito houve superioridade do 5-FU ($p = 0,012$; [tabela 2](#), [fig. 3](#)).

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

Não houve surgimento de neoplasias malignas nas regiões tratadas durante o seguimento de 90 dias. No período do estudo, houve quatro *dropouts*, de modo que 41 participantes (82 antebraços) passaram por todas as três avaliações (D0, D14 e D90). Os *dropouts* não ocorreram em virtude dos efeitos adversos da intervenção, mas por não comparecimento dos pacientes no dia agendado para a avaliação e impossibilidade de reagendamento ([fig. 1](#)). Os participantes faltantes foram contactados e não compareceram por motivos ligados à pandemia de COVID-19.

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

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

^a Mediana (p25-p75).

Discussão

O presente estudo não demonstrou diferença quanto à eficácia no tratamento de CA entre 5-FU 5% e COL 0,5% nas posologias e tempo de uso testados. Uma vez que 5-FU é tratamento consagrado e fortemente recomendado para

tratamento de CA e CCC,⁷ esse dado reforça COL também como opção terapêutica, de custo acessível e posologia que facilita a aderência, em que pesem efeitos adversos mais intensos.

Entre os antebraços tratados com 5-FU, 37% apresentaram *clearance* completo das CA, resultado muito semelhante ao encontrado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, com 932 pacientes, em que foi avaliada a eficácia de creme de 5-FU 5% seis meses após um curso de tratamento de 2×/dia por quatro semanas na face e orelhas (*clearance* completo 5-FU 38% *versus* placebo 17%).²²

Outro ensaio clínico randomizado, envolvendo 602 pacientes, que comparou 5-FU 5% a outras três opções de tratamento para CA na cabeça, evidenciou *clearance* ≥ 75% em 90,6% dos pacientes após três meses do término de tratamento.²³ De maneira similar, verificamos 85% de *clearance* parcial (≥ 50%) nos antebraços tratados com 5-FU em nosso estudo.

No que tange ao tratamento de CA em membros superiores, um ensaio clínico autocontrolado comparou o uso de creme de 5-FU 5% 2×/dia em dois ciclos de 15 dias separados por 15 dias de pausa *versus* quatro sessões quinzenais de *peeling* de ácido glicólico 70% + solução de 5-FU 5%, apontando redução de 85,7% no número de CA nos membros tratados com 5-FU creme.²⁴ A menor amostragem do referido estudo, área de tratamento incluindo as mãos, bem como a posologia diferente, que pode interferir na aderência ao tratamento, são características que podem explicar a discreta diferença, a favor, em relação à redução de 75% na contagem de CA encontrada em nosso estudo.

Foi observado *clearance* completo de 17% nos antebraços submetidos ao curso de sete dias de creme de COL 0,5%, 2×/dia. A mesma taxa foi constatada em um estudo que utilizou COL 0,5% em antebraços 2×/dia por 10 dias em 36 antebraços estudados.¹⁶ Esses dados sugerem que um curso mais curto, de sete dias, pode apresentar a mesma eficácia na melhora de CA e CCC. Não é possível inferir resultados decorrentes de cursos mensais, sequenciais.

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

Constatamos redução de 64% na contagem de CA nos antebraços tratados com COL comparando D0 com D90. Estudo anterior evidenciou resultado superior da COL nos membros superiores, com redução de 73,4%.¹⁸ Essa superioridade pode justificar-se por, no referido estudo, ter sido realizado um segundo curso de tratamento de 10 dias nos pacientes que apresentaram pouca ou nenhuma resposta inflamatória ao primeiro curso.

O primeiro ensaio clínico que testou o uso de COL para tratamento de CA comparou a aplicação de gel de COL 2×/dia por 10 dias ao placebo, verificando total resolução das lesões em sete dos 10 pacientes tratados, enquanto no grupo placebo nenhum paciente apresentou resposta. Em contraposição ao nosso estudo, esse ensaio clínico não era

controlado, não houve período de *washout* antes da inclusão (quantidade não informada de participantes havia realizado outros tratamentos para CA pouco antes do estudo), a concentração utilizada de COL foi de 1% em veículo gel, a área tratada foi a frente e a amostragem foi consideravelmente menor,¹³ diferenças que podem justificar a discrepância na taxa de *clearance* completo.

Não há apresentações tópicas industrializadas de COL, mas é possível obter formulações de uso tópico contendo COL por meio de farmácias de manipulação. Em relação à solubilidade, 1 g de COL dissolve-se em 22 mL de água, 220 mL de éter, 100 mL de benzeno, livremente em álcool ou clorofórmio e é praticamente insolúvel em éter de petróleo ou vaselina.²⁵ Utilizamos como veículo neste estudo o creme não iônico, por apresentar bom perfil de solubilidade para COL, propiciando a penetração do fármaco. Dois ensaios clínicos prévios^{16,17} desse grupo de pesquisa utilizaram a mesma formulação, produzida pela mesma farmácia de manipulação (Farmácia Específica Ltda), atingindo taxas de *clearance* muito similares, o que sugere constância e estabilidade das formulações. A COL escurece quando exposta à luz,²⁶ motivo pelo qual optamos por frascos resistentes à luz e *airless* para armazenamento do creme de COL.

Para o tratamento do fotoenvelhecimento de antebraços, 5-FU demonstrou previamente melhorar aspecto visual da pele, além de aumentar a expressão de pró-colágeno I na avaliação seis meses após o tratamento.²⁷ Ambos os tratamentos investigados no presente estudo levaram à melhora na EFA. Esse resultado faz refletir se a COL poderia trazer benefícios também no tratamento do fotoenvelhecimento, suscitando a importância de estudos com desenho dedicado a elucidar essa questão.

A EGCA foi o desfecho em que evidenciamos superioridade significativa do 5-FU em relação à COL ($p=0,012$). Os critérios que definem essa escala são diâmetro das lesões, grau de hiperqueratose e presença de exulceração.¹⁵ É importante considerar que, para o paciente, a melhora de hiperqueratose e exulceração, ainda que não haja resolução completa da lesão, pode trazer mais satisfação e conforto.

Diferenças relevantes foram encontradas em relação aos efeitos adversos dos tratamentos: COL provocou mais dor, mais edema e mais descamação que 5-FU; em compensação, 5-FU ocasionou maior formação de crostas. A ocorrência de reações adversas pode ser motivo para o paciente não aderir apropriadamente ao tratamento; entretanto, o principal fator que compromete a aderência a tratamentos tópicos para CA e CCC é a duração prolongada de tratamento.²⁸ Assim, ainda que a COL esteja mais associada a alguns dos efeitos adversos, o fato de ter curso mais curto de tratamento comparativamente ao 5-FU a posiciona como vantajosa opção de tratamento de CA e CCC.

Em um estudo que avaliou reações cutâneas em decorrência do uso de 5-FU 5% 2×/dia por quatro semanas evidenciou-se que eritema intenso foi a reação mais frequente (46,7%), seguido por prurido (28,9%), sensação de queimação (21,5%) e descamação (18,5%).¹¹ Em nosso estudo, houve eritema em 82% e descamação em 49% dos antebraços tratados com 5-FU. Todavia, na presente pesquisa, o eritema foi classificado como intenso em apenas 2% dos casos. A diferença pode ser explicada pelo fato de

que o estudo acima mencionado determinou a ocorrência de efeitos adversos por meio do relato telefônico dos participantes, enquanto em nosso estudo as reações foram aferidas por exame dermatológico.

Ademais, o papel adicional dos filtros solares no tratamento do CCC não deve ser negligenciado; em estudo com população semelhante que incluiu 40 indivíduos (80 antebraços) com CA nos antebraços, houve redução de cerca de 30% na contagem de lesões, após 60 dias.²⁹

São limitações do presente estudo a relativa homogeneidade da população estudada, por tratar-se de estudo unicêntrico.

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

Conclusões

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

Suporte financeiro

Fundo de Apoio à Dermatologia (FUNADERM).

Contribuição dos autores

Amanda Soares Teixeira: Desenho do projeto; coleta dos dados; revisão da literatura; escrita e aprovação do texto.

Ivanka Miranda de Castro Martins: Coleta dos dados; escrita e aprovação do texto.

Anna Carolina Miola: Desenho do projeto; revisão da literatura; escrita e aprovação do texto.

Hélio Amante Miot: Desenho do projeto; análise dos dados; revisão da literatura; escrita e aprovação do texto.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87:425–34.
- Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:502–18.
- Madani S, Marwaha S, Dusendang JR, Alexeeff S, Pham N, Chen EH, et al. Ten-year follow-up of persons with sun-damaged skin associated with subsequent development of cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2021;157:559–65.
- Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:709–17.
- Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Fari-nazzo E, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59:677–84.
- Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94:637–57.
- Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:e209–33.
- Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*. 1957;179:663–6.
- Klein E, Helm F, Milgrom H, Stoll HL Jr, Traenkle HL. Tumors of the skin. II. Keratoacanthoma; local effect of 5-fluorouracil. *Skin (Los Angeles)*. 1962;1:153–6.
- Ceilley RI. Mechanisms of action of topical 5-fluorouracil: review and implications for the treatment of dermatological disorders. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:83–9.
- Ahmady S, Oyen EMM, Jansen MHE, Nelemans PJ, Kessels JPHM, Kelleners-Smeets NWJ, et al. Patient-reported skin reactions to 5% 5-fluorouracil in treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2021;185:1050–2.
- Dasgeb B, Kornreich D, McGuinn K, Okon L, Brownell I, Sackett DL. Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*. 2018;178:350–6.
- Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta PA, Saurat JH. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000;200:346–8.
- Guimarães CO, Bagatin E, Guadanhim LR, Sternberg F, Picosse FR, Nunes G, et al. Development and validation of a clinical scale for the evaluation of forearm skin photoaging. *J Cutan Med Surg*. 2015;19:380–7.
- Arruda GO, Miola AC, Miot HA, et al. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surg Cosmet Dermatol*. 2022;14:e20220083.
- Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, Schmitt JV, Abbade LPF, Miot HA. Effectiveness and safety of 0.5% colchicine cream vs. photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratosis and skin field cancerization of the forearms: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;179:1081–7.
- Miola AC, Miot HA. Efficacy of oral Polypodium leucotomos, colchicine cream and ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol*. 2023;98:232–6.
- Akar A, Bülent Taştan H, Herbil, Erbil H, Arca E, et al. Efficacy and safety assessment of 0.5% and 1% colchicine cream in the treatment of actinic keratoses. *J Dermatolog Treat*. 2001;12:199–203.
- Rajkumar JR, Armstrong AW, Kircik LH. Safety and tolerability of topical agents for actinic keratosis: a systematic review of phase 3 clinical trials. *J Drugs Dermatol*. 2021;20:s4s4–14ss.
- Miot HA. Sample size in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras*. 2011;10:275–8.
- Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210038.
- Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Swetter SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151:952–60.
- Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380:935–46.
- Heuser CL, Heuser GG, Casagrande J, Zanella JFP, Winkelmann ER. Peeling with 70% glycolic acid followed by 5% 5-fluorouracil as well as 5% 5-fluorouracil cream are effective methods for the

- treatment of actinic keratoses on upper limbs: a randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2020;33:e13459.
25. O'Neil MJ, editor. *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14. ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, 2006.
26. American Society of Health System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2009*. Bethesda, MD: American Society of Health System Pharmacists, 2009.
27. Guimarães CO, Miot HA, Bagatin E. Five percent 5-fluorouracil in a cream or for superficial peels in the treatment of advanced photoaging of the forearms: a randomized comparative study. *Dermatol Surg.* 2014;40:610–7.
28. Shergill B, Zokaie S, Carr AJ. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Prefer Adherence.* 2013;8:35–41.
29. Alvares BA, Miola AC, Schimitt JV, Miot HA, Abbade LPF. Efficacy of sunscreen with photolyase or regular sunscreen associated with topical antioxidants in treating advanced photodamage and cutaneous field cancerization: a randomized clinical trial. *An Bras Dermatol.* 2022;97:157–65.