Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Mecanismos e eficácia do 5-fluorouracil para a prevenção e tratamento do câncer de pele não melanoma: revisão integrativa

Mechanisms and effectiveness of 5-fluorouracil in the prevention and treatment of non-melanoma skin cancer: an integrative review

Mecanismos y eficacia del 5-fluorouracilo para la prevención y el tratamiento del cáncer de piel no melanoma: revisión integrativa

Beatriz Ribeiro Duarte[1], Bruna Zawacki El Ammar[2], Maria Madalena Guimarães Rodrigues[3].

RESUMO

Objetivo: Sintetizar criticamente os mecanismos de ação e a eficácia do 5-fluorouracil na prevenção e no tratamento do câncer de pele não melanoma (CPNM), destacando modos de uso, combinações terapêuticas, formulações emergentes e impacto clínico com base em estudos publicados nos últimos cinco anos. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura, com busca em bases de dados nacionais e internacionais, contemplando estudos publicados entre 2020-2025. Foram incluídos estudos clínicos, observacionais, revisões sistemáticas, relatos de caso e pesquisas experimentais que abordaram o uso do 5-fluorouracil na prevenção ou no tratamento do CPNM e lesões cutâneas precursoras. **Resultados:** Treze estudos foram incluídos, abrangendo diferentes países e delineamentos metodológicos. O 5-fluorouracil demonstrou eficácia consistente em múltiplas abordagens, incluindo uso tópico, intralesional e terapias combinadas, com destaque para associações com calcipotriol, cetuximabe, terapias fototérmicas e sistemas avançados de liberação. Observou-se redução significativa de lesões, bom perfil de segurança e potencial preventivo para progressão maligna, especialmente em ceratoses actínicas e carcinomas cutâneos iniciais. **Considerações Finais:** O 5-fluorouracil configura-se como opção terapêutica eficaz e versátil no manejo do CPNM, com perspectivas promissoras associadas a novas formulações e estratégias combinadas, reforçando a necessidade de estudos clínicos robustos para consolidar seu uso.

Palavras-chave: 5- fluorouracil, Tratamento, Câncer de pele não melanoma.

ABSTRACT

Objective: To critically synthesize the mechanisms of action and the efficacy of 5-fluorouracil in the prevention and treatment of non-melanoma skin cancer, highlighting modes of use, therapeutic combinations, emerging formulations, and clinical impact based on studies published over the last five years. **Methods:** An integrative literature review was conducted, with searches in national and international databases, including studies published between 2020 and 2025. Clinical and observational studies, systematic reviews, case reports, and experimental research addressing the use of 5-fluorouracil in the prevention or treatment of non-melanoma skin cancer and precursor cutaneous lesions were included. **Results:** Thirteen studies were included, encompassing different countries and methodological designs. 5-

[1] Centro Universitário Serra dos Órgãos, Teresópolis – RJ.
[2] Universidade Feevale, Novo Hamburgo – RS.
[3] Universidade Católica de Brasília, Brasília – DF.

SUBMETIDO EM: 12/2025 | **ACEITO EM: 1/2026** | **PUBLICADO EM: 3/2026**

fluorouracil demonstrated consistent efficacy across multiple approaches, including topical and intralesional administration, as well as combined therapies. Notable associations included calcipotriol, cetuximab, photothermal therapies, and advanced drug delivery systems. A significant reduction in lesions, a favorable safety profile, and preventive potential against malignant progression were observed, particularly in actinic keratoses and early-stage cutaneous carcinomas. **Final considerations:** 5-fluorouracil represents an effective and versatile therapeutic option in the management of non-melanoma skin cancer, with promising perspectives linked to novel formulations and combined strategies, reinforcing the need for robust clinical studies to consolidate its use.

Keywords: 5-fluorouracil, Treatment, Non-melanoma skin cancer.

RESUMEN

Objetivo: Sintetizar de manera crítica los mecanismos de acción y la eficacia del 5-fluorouracilo en la prevención y el tratamiento del cáncer de piel no melanoma, destacando modalidades de uso, combinaciones terapéuticas, formulaciones emergentes y su impacto clínico a partir de estudios publicados en los últimos cinco años. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura en bases de datos nacionales e internacionales, incluyendo estudios publicados entre 2020 y 2025. Se incorporaron estudios clínicos y observacionales, revisiones sistemáticas, reportes de casos e investigaciones experimentales sobre el uso del 5-fluorouracilo en el manejo del cáncer de piel no melanoma y de lesiones cutáneas precursoras. **Resultados:** Se incluyeron trece estudios de distintos países y diseños metodológicos. El 5-fluorouracilo mostró eficacia consistente en enfoques tópicos, intralesionales y terapias combinadas, con asociaciones relevantes con calcipotriol, cetuximab, terapias fototérmicas y sistemas avanzados de liberación. Se evidenció reducción significativa de lesiones, buen perfil de seguridad y potencial preventivo de progresión maligna, especialmente en queratosis actínicas y carcinomas cutáneos iniciales. **Consideraciones finales:** El 5-fluorouracilo es una opción terapéutica eficaz y versátil en el manejo del cáncer de piel no melanoma, con perspectivas prometedoras vinculadas a nuevas formulaciones y estrategias combinadas, lo que refuerza la necesidad de estudios clínicos robustos.

Palabras clave: 5-fluorouracilo, Tratamiento, Cáncer de piel no melanoma.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é uma entidade clínica heterogênea que abrange uma variedade de neoplasias malignas da pele. As principais formas incluem carcinomas de queratinócitos, como o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular cutâneo, conhecidos como cânceres de pele não melanoma (CPNM), além do melanoma (CULLEN JK, et al., 2020). A exposição solar prolongada está associada ao desenvolvimento da ceratose actínica, considerada uma lesão pré-cancerosa com potencial de progressão para carcinoma cutâneo (MACHADO NS, et al., 2022; STOCKFLETH E, et al., 2023).

Atualmente, o câncer de pele representa um problema de saúde pública crescente, com impactos significativos nos custos dos serviços de saúde, especialmente nos casos diagnosticados tardiamente. O diagnóstico precoce é essencial, uma vez que as lesões iniciais apresentam elevadas taxas de cura, principalmente com o avanço de novas terapias farmacológicas (HASAN N, et al., 2023). O tratamento cirúrgico corresponde a maior parte dos casos de cura, todavia a quimioterapia sistêmica constitui uma alternativa terapêutica (KHANSUR T e KENNEDY A, 1991).

No entanto, a excisão cirúrgica é considerada o padrão-ouro no tratamento do CPNM. Apenas em situações nas quais a abordagem cirúrgica não é viável, seja devido às condições clínicas do paciente, ao sítio anatômico da lesão ou à necessidade de múltiplas excisões, o tratamento tópico pode representar uma alternativa terapêutica eficaz (CULLEN JK, et al., 2020). Dentre os agentes tópicos disponíveis, o 5-fluorouracil tem se destacado por sua eficácia superior a outros quimioterápicos na abordagem do CPNM. Trata-se de um agente quimioterápico antimetabólito que atua inibindo a síntese de DNA e RNA, sendo amplamente utilizado no tratamento tópico, intralesional ou sistêmico de neoplasias cutâneas e outras

neoplasias malignas. O tratamento tópico reduz a toxicidade sistêmica associada aos agentes sistêmicos, bem como permite alcançar concentrações mais altas de medicamentos no local do tumor (MAGHFOUR J, et al., 2021; MACHADO NS, et al., 2022; GIL-LIANES J e MORGADO-CARRASCO D, 2023; DLOTT AH, et al., 2024).

O estudo prospectivo de coorte de Rosenberg AR, et al. (2019), derivado de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, demonstrou que a associação tópica de 5-fluorouracil em creme com calcipotriol, administrada por apenas quatro dias, foi altamente eficaz no tratamento da ceratose actínica e na redução do risco de progressão para carcinoma espinocelular. A terapia induziu uma resposta imunológica cutânea robusta, com aumento significativo da formação de células T de memória residentes no tecido, especialmente na pele do rosto e couro cabeludo, quando comparada ao grupo controle. Durante o seguimento de até três anos, observou-se uma redução significativa da incidência de carcinoma espinocelular nas áreas tratadas (7% no grupo intervenção versus 28% no controle), evidenciando não apenas a eficácia clínica imediata do 5-fluorouracil tópico, mas também seu potencial efeito preventivo a longo prazo, sem impacto significativo na incidência de carcinoma basocelular.

Um estudo pré-clínico experimental também demonstrou que uma formulação tópica inovadora de 5-fluorouracil em microemulsão apresentou desempenho superior ao creme comercial convencional, ao proporcionar maior retenção cutânea e liberação controlada do fármaco, com redução do fluxo transdérmico. A microemulsão mostrou estabilidade termodinâmica adequada, gotículas esféricas com tamanho médio de aproximadamente 100 nm e propriedades físico-químicas compatíveis com o uso tópico, conforme confirmado por análises laboratoriais e microscopia eletrônica. Em modelos animais, a formulação otimizada foi considerada segura para uso crônico, não induzindo eritema, edema ou alterações histopatológicas após 21 dias de aplicação, sugerindo que o sistema de microemulsão pode reduzir a toxicidade tópica e sistêmica associada ao 5-fluorouracil, ao mesmo tempo em que potencializa sua eficácia local no tratamento de lesões cutâneas pré-cancerosas e do câncer de pele não melanoma (KUMAR S e SINHA VR, 2015).

Estudos antigos também já comprovaram sua eficácia em relação ao uso sistêmico, como o de KhansurT e Kennedy A (1991), que demonstraram atividade positiva da associação entre 5-fluorouracil e cisplatina para o tratamento de carcinomas espinocelulares avançados.

Apesar do uso consolidado do 5-fluorouracil no tratamento do CPNM, a literatura ainda apresenta lacunas relevantes quanto à comparação entre suas diferentes formas de administração (tópica, intralesional e sistêmica), à variabilidade nos protocolos terapêuticos e à quantificação da eficácia clínica em distintos subtipos tumorais e perfis de pacientes. Além disso, embora novas formulações venham sendo testadas para aumentar a penetração cutânea e reduzir efeitos adversos, ainda há escassez de sínteses que consolidem evidências recentes sobre a eficácia dessas abordagens inovadoras. Falta também uma análise crítica do nível hierárquico das evidências disponíveis, dificultando a incorporação racional do 5-fluorouracil em diretrizes terapêuticas padronizadas.

Diante disso, este estudo teve como objetivo sintetizar criticamente os mecanismos de ação e a eficácia do 5-fluorouracil na prevenção e no tratamento do CPNM, destacando modos de uso, combinações terapêuticas, formulações emergentes e impacto clínico com base em estudos publicados na última década.

MÉTODOS

Este é um estudo de revisão integrativa da literatura, que se caracteriza por uma análise crítica e abrangente de estudos sobre um tema específico, fundamentando-se em pesquisas anteriores, segundo o modelo proposto por WhittemoreR e Knafl K (2005). A metodologia adotada nesta análise abrange seis etapas essenciais para a elaboração da revisão integrativa da literatura: definição do problema de pesquisa; desenvolvimento da estratégia de busca; seleção dos trabalhos; coleta de dados; avaliação crítica e integração das informações; e discussão dos achados. Para assegurar a robustez metodológica, foi utilizado o *checklist* PRISMA-SCR, que assegura a transparência e a qualidade na realização de revisões sistemáticas e integrativas (TRICO AC, 2018).

A pergunta da pesquisa foi elaborada utilizando a abordagem PICO (Paciente, Intervenção, Comparação, *Outcomes* – Resultados), ajustada à realidade do estudo:

- P: Pessoas com câncer de pele não melanoma;
- I: Terapias com 5-fluorouracil (tópico, intralesional ou sistêmico);
- C: Outras abordagens terapêuticas ou ausência de comparação;
- O: Mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança e impacto terapêutico.

Com base nessa estratégia, a questão central que guiou a pesquisa foi: Em pessoas com câncer de pele não melanoma, quais são os mecanismos de ação, a eficácia clínica e a segurança do 5-fluorouracil, em suas diferentes formas de administração, quando comparado a outras abordagens terapêuticas ou ao não tratamento?

Os descritores utilizados na busca foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND”, a fim de ampliar a busca, e “OR” para incluir termos alternativos, da seguinte forma: (5-fluorouracil) AND(“non-melanoma skin câncer” OR “skin neoplasms” OR “basal cell carcinoma” OR “cutaneous squamous cell carcinoma”).

A busca foi realizada nas bases de dados: PubMed/MEDLINE (*National Library of Medicine*), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Acadêmico; este último incluído no intuito de ampliar achados de potencialmente relevantes, não indexados em bases tradicionais, como artigos recentes de acesso aberto e publicações emergentes, em consonância com a abordagem ampla proposta em revisões integrativas. Neste caso, para restringir aos estudos mais relevantes, no Google Acadêmico foi estipulado que os descritores estivessem presente no título dos artigos – e também foi repetida a pesquisa com os descritores em português.

A coleta de dados e elaboração do artigo ocorreu entre março e dezembro de 2025.Para seleção dos artigos, adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos de revisão sistemática, ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos de caso publicados nos últimos cinco anos (2020-2025). Foram descartados trabalhos que apresentassem texto incompleto, estudos de revisão narrativa, integrativa ou de escopo, monografia, dissertações ou teses, ou cujo conteúdo não fosse pertinente ao tema, especialmente aqueles que abordassem métodos de tratamento que não envolvessem o 5-fluorouracil para cânceres de pele não melanomas.

A triagem dos títulos, resumos e textos completos foi realizada de forma independente por dois revisores, com divergências resolvidas por consenso. O método utilizado para classificar os artigos foi a Classificação Hierárquica das Evidências, descrita por Belsey J e Snell T (2009), que classifica em níveis, considerando como:

- Evidência FORTE: I) Revisão sistemática ou metanálise; II) Ensaios clínicos randomizados;
- Evidência MODERADA: III) Ensaios clínicos sem randomização, IV) Estudos observacionais de coorte e casos-controle e V) Revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos;
- Evidência FRACA: VI) Estudos descritivos ou qualitativos; VII) Séries de casos e relatos de caso; VIII) Opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialidades.

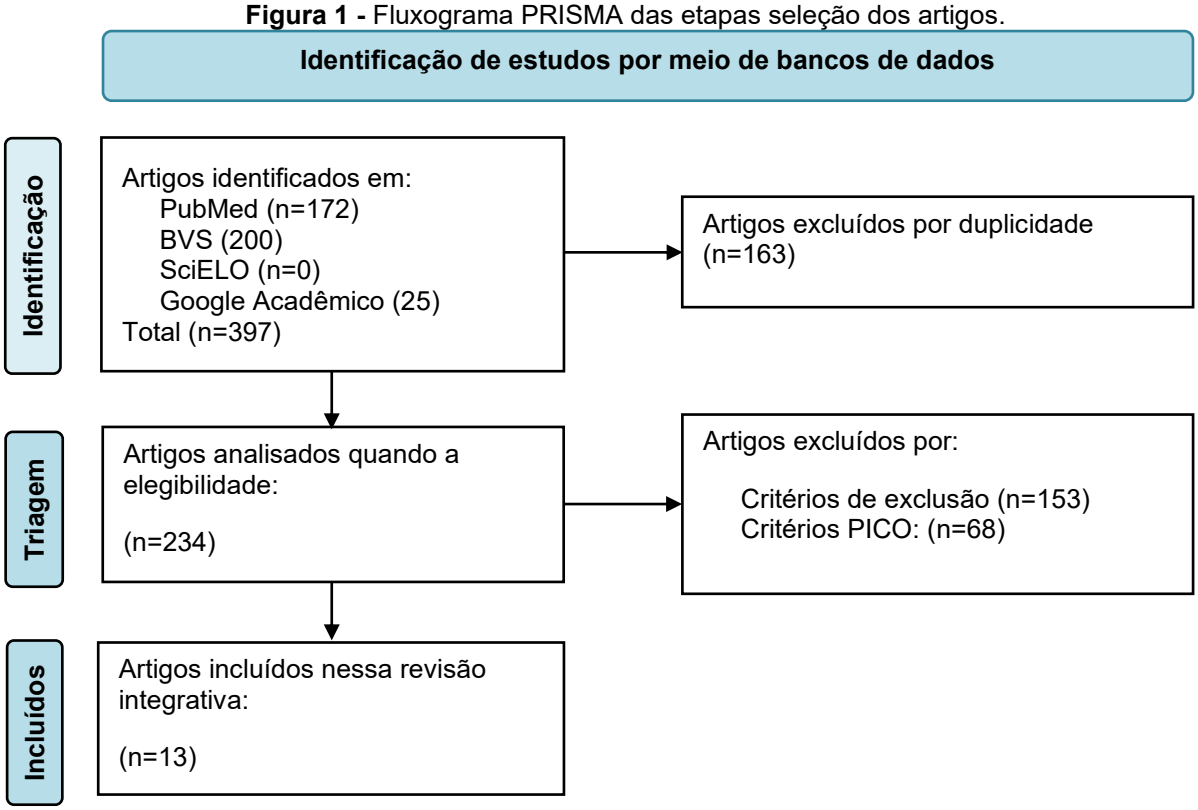
A avaliação dos estudos escolhidos foi feita através de uma análise sistemática dos dados, agrupando os artigos com base em similaridades e importância para os propósitos do estudo. Este estudo não requer o consentimento do Comitê de Ética em Pesquisa, pois trata-se de uma revisão de literatura e não envolve a coleta de dados primários com pessoas ou animais.

Este protocolo de revisão integrativa não foi registrado em plataformas como o PROSPERO, uma vez que registros formais são exigidos apenas para revisões sistemáticas com meta-análise de dados primários. Por se tratar de uma revisão integrativa baseada exclusivamente em dados secundários de acesso público, este estudo não requereu aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme a Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados resultou em 397 estudos, sendo excluídos 163 por duplicidade, restando 234 para triagem quanto a elegibilidade, conforme mostra o fluxograma PRISMA (**Figura 1**). Após análise dos critérios de inclusão (critérios PICO, método utilizado) e exclusão, foram incluídos 13 artigos nesse estudo.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA das etapas seleção dos artigos.



Fonte: Duarte BR, et al., 2026.

A **Tabela 1** traz os dados sistematiza dos desses 13 artigos. São descritas informações referentes ao ano de publicação, autores e países de realização, objetivos, delineamentos metodológicos, principais resultados e níveis de evidência, permitindo uma visão comparativa e organizada das evidências disponíveis.

Tabela 1 - Artigos incluídos nessa revisão integrativa, sobre ação e a eficácia do 5-fluorouracil na prevenção e no tratamento do CPNM.

Ano, Autores, País	Objetivo	Método	Resultados	Nível de evidência
2020 VazquezT e Florez-White M Estados Unidos	Relatar o caso de um paciente de 96 anos com carcinoma espinocelular *in situ*, tratado com 5-fluorouracil intralesional e ácido tricloroacético tópico.	Relato de caso	A aplicação intralesional do 5-fluorouracil, junto a uma camada de ácido tricloroacético, promoveu redução completa do carcinoma espinocelular após 3 semanas do tratamento conjunto com ácido tricloroacético, sendo uma alternativa para pacientes não elegíveis a cirurgia dermatológica.	VII Fraca
2021 Balagholi S, et al. Irã	Otimizar a dose efetiva de mitomicina C, 5-fluorouracil e da combinação de ambos em culturas de células de carcinoma basocelular.	Estudo experimental, quantitativo, de natureza aplicada, pré-clínico	Mitomicina C e fluorouracil apresentaram efeito citotóxico significativo sobre o carcinoma basocelular cultivado, com redução da viabilidade celular, bloqueio do ciclo celular na fase de síntese e indução de apoptose. A mitomicina C mostrou maior eficácia na indução de apoptose, associada ao aumento da expressão do gene supressor tumoral TP53, enquanto o fluorouracil, isolado ou em combinação, modulou positivamente reguladores do ciclo celular. A aplicação intralesional da dose otimizada de mitomicina C resultou em melhora clínica significativa em um caso de carcinoma basocelular avançado periocular, sugerindo potencial terapêutico não cirúrgico.	III Moderada
2021 Hamad J e Jolly PS Estados Unidos	Avaliar a taxa de resposta tumoral do desbridamento seguido de fluorouracil intralesional no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo e do ceratoacantoma, bem como identificar fatores clínicos associados à eliminação tumoral ou à falha terapêutica.	Estudo observacional retrospectivo	O desbridamento seguido de fluorouracil intralesional apresentou alta taxa global de eliminação tumoral, com melhor resposta observada em carcinomas espinocelulares bem diferenciados, ceratoacantomas e variantes relacionadas. Lesões localizadas no tronco e nas extremidades exibiram maiores taxas de resolução em comparação às localizadas em couro cabeludo, face, pescoço e orelhas. Pacientes imunocompetentes apresentaram maior taxa de resposta ao tratamento do que pacientes imunossuprimidos, sendo observadas menores taxas de eliminação em indivíduos do sexo masculino e em tumores localizados em áreas cefálicas.	IV Moderada
2021 Maghfour J, et al. Estados Unidos	Avaliar a eficácia da 5-fluorouracil intralesional no tratamento do CPNM	Revisão sistemática	O fluorouracil intralesional apresentou altas taxas de resolução no tratamento do câncer de pele não melanoma, com eliminação semelhante entre o carcinoma espinocelular cutâneo e o carcinoma basocelular, ambas superiores à observada no ceratoacantoma. Não foram identificadas diferenças significativas quanto à duração das lesões nem ao tempo de resolução entre os diferentes tipos tumorais, indicando eficácia consistente do fluorouracil intralesional especialmente para carcinomas espinocelular e basocelular.	I Forte
2021 Yuan C, et al. China	Desenvolver e caracterizar uma membrana fibrosa de liberação controlada contendo fluorouracil, baseada em fibras de poli(lactídeo-co-glicolídeo) obtidas por eletrofiação coaxial, visando sua aplicação potencial no tratamento de tumores cutâneos.	Estudo experimental pré-clínico *in vitro*	Ofluorouracil incorporado em fibras núcleo-casca de poli(lactídeo-co-glicolídeo) apresentou perfil de liberação controlada dependente do peso molecular e da composição do copolímero, com taxas de liberação mais rápidas associadas a polímeros de menor peso molecular e maior fração do componente glicolídeo. As membranas fibrosas desenvolvidas apresentaram morfologia adequada e estrutura núcleo-casca bem definida, além de ausência de citotoxicidade em testes celulares, indicando potencial aplicação segura como sistema tópico para o tratamento de tumores de pele.	III Moderada

Ano, Autores, País	Objetivo	Método	Resultados	Nível de evidência
2023 Luu W e McRae MY Austrália	Investigar a segurança e viabilidade do uso intralesional de 5-fluorouracil para tratarcarcinoma espinocelular cutâneo	Estudo observacional retrospectivo	O fluorouracil intralesional foi uma alternativa segura e eficaz para o tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo, com altas taxas de eliminação das lesões. A maioria das lesões apresentou resolução completa após múltiplas aplicações, com baixa taxa de recorrência e efeitos adversos predominantemente leves e autolimitados, como ulceração local e infecção transitória. Os achados indicam que o fluorouracil intralesional constitui uma opção terapêutica viável, não invasiva e de baixa morbidade, especialmente em pacientes nos quais a abordagem cirúrgica não é ideal.	IV Moderada
2023 Marka A, et al. Estados Unidos	Avaliar a eficácia clínica, a segurança e a viabilidade do uso de fluorouracil intralesional em concentrações diluídas (10,0 mg/mL e 16,7 mg/mL) no tratamento do câncer de pele não melanoma	Estudo retrospectivo de série de casos	O fluorouracil intralesional em concentrações diluídas apresentou alta eficácia no tratamento do câncer de pele não melanoma, com taxa de eliminação clínica de 96% das lesões tratadas. A maioria dos pacientes alcançou resolução completa, mantida durante um seguimento médio de quase dois anos, sem recorrências locais ou efeitos adversos relatados, indicando boa tolerabilidade. Os resultados sugerem que o uso de doses intralesionais mais baixas de fluorouracil pode manter a eficácia terapêutica ao mesmo tempo em que reduz o risco de toxicidade relacionada à dose.	VII Fraca
2024 Amaral SI, et al. Portugal	Avaliar a eficácia e a segurança de um hidrogel tópico contendo nanóxido de grafeno parcialmente reduzido associado ao fluorouracil, combinado à terapia fototérmica por irradiação no infravermelho próximo, como abordagem alternativa para o tratamento do carcinoma basocelular.	Estudo experimental pré-clínico *in vitro*	O hidrogel contendo nanóxido de grafeno parcialmente reduzido associado ao fluorouracil apresentou baixa citotoxicidade em células cutâneas normais, mantendo perfil de segurança adequado. Em células de carcinoma basocelular expostas à irradiação no infravermelho próximo, a formulação promoveu redução de aproximadamente 90% no número de células tumorais e morte celular em cerca de 80% das células remanescentes após um único tratamento, indicando efeito antitumoral expressivo decorrente da combinação entre quimioterapia tópica e terapia fototérmica.	III Moderada
2024 Lapidus AH, et al. Austrália	Avaliar a eficácia clínica da associação tópica de fluorouracil a 5% com calcipotriol no tratamento da ceratose actínica e do carcinoma espinocelular cutâneo	Revisão sistemática	A combinação tópica de fluorouracil a 5% com calcipotriol promoveu redução significativa do número de lesões de ceratose actínica em diferentes áreas fotoexpostas, incluindo face, couro cabeludo e membros superiores, após oito semanas de tratamento. Não foram observadas diferenças significativas na incidência de carcinoma espinocelular cutâneo após um e dois anos de seguimento, contudo verificou-se redução significativa dessa incidência após três anos, especialmente em lesões localizadas na face e no couro cabeludo.	I Forte
2024 Shojaei S, et al. Irã	Desenvolver e avaliar um *scaffold*(matriz de suporte) nanofibrosoeletrofiado contendo fluorouracil e etoposídeo, baseado em poliálcool vinílico e quitosana, como sistema de liberação localizada para o tratamento quimioterápico do melanoma cutâneo.	Estudo experimental pré-clínico *in vitro*	O*scaffold*nanofibroso contendo fluorouracil e etoposídeo apresentou morfologia homogênea, elevada porosidade, boa resistência mecânica e perfil hidrofílico adequado, além de liberação sustentada e controlada dos fármacos. Em ensaios celulares, a formulação promoveu acentuada citotoxicidade e indução de apoptose em células de melanoma, evidenciando potencial eficácia antitumoral e sugerindo que o sistema pode contribuir para a redução de efeitos adversos associados à quimioterapia sistêmica, por meio da administração localizada.	III Moderada

Ano, Autores, País	Objetivo	Método	Resultados	Nível de evidência
2024 Teixeira AS, et al. Brasil	Avaliar a eficácia do creme de colchicina 0,5% versus creme de 5-fluorouracil 5% no tratamento do campo de cancerização cutâneo.	Ensaio clínico randomizado	A resolução da ceratose actínica nos antebraços com o uso do 5-fluorouracil foi de 75%. Já a resolução da ceratose actínica pela colchicina foi de 67%. 5-fluorouracil foi superior na resolução da ceratose, bem como na prevenção da evolução desta para um CPNM.	II Forte
2025 Huynh J, et al. Alemanha	Avaliar a eficácia, o controle da doença, a sobrevida e a tolerabilidade da combinação de cetuximabe e 5-fluorouracil em pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo localmente avançado ou metastático que não eram candidatos a cirurgia curativa, radioterapia ou imunoterapia sistêmica anti-PD-1*, ou que apresentaram progressão após essas abordagens.	Observacional retrospectivo	O tratamento combinado com cetuximabe e 5-fluorouracil resultou em resposta parcial em 1 paciente (5%) e doença estável em 9 pacientes (45%), totalizando uma taxa de controle da doença de 50%. Não foram observadas respostas completas.Entre os pacientes que não responderam ao tratamento, a maioria apresentava doença metastática com metástases à distância e linfonodais. O tratamento demonstrou boa tolerabilidade, com sobrevida livre de progressão mediana de 3 meses e sobrevida global mediana de 29 meses. O evento adverso mais frequente foi a erupção cutâneaacneiforme, observado em 40% dos pacientes. Os resultados indicam que a combinação terapêutica apresenta benefício clínico limitado, porém com perfil de segurança aceitável em pacientes com poucas opções terapêuticas.	IV Moderada
2025 Pomi FL, et al. Itália	Avaliar a eficácia e a segurança do creme de 5-fluorouracil 4% no tratamento de ceratoses actínicas hiperqueratóticas, condição para a qual há escassez de evidências terapêuticas.	Estudo observacional retrospectivo	Foram avaliadas 66 lesões de ceratose actínica hiperqueratótica em 19 pacientes tratados com 5-fluorouracil 4% por 28 dias consecutivos. No seguimento de 3 meses, observou-se clareamento completo em 54,5% das lesões e clareamento parcial (>75% de redução) em 24,2%. O tratamento apresentou bom perfil de segurança e tolerabilidade, sendo o eritema a reação local mais frequente (89,5%), seguido de ardor (73,6%). Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido a eventos adversos.	IV Moderada

Legenda: *Anti-PD-1 = imunoterapia baseada em anticorpos monoclonais que bloqueiam o receptor PD-1 (*Programmed Death-1*), expresso na superfície dos linfócitos T.
Fonte: Duarte BR, et al., 2026.

Os 13 estudos incluídos foram conduzidos em diferentes contextos geográficos, com predominância de países da América do Norte, Europa, Oceania, América do Sul e Oriente Médio. Observou-se maior concentração de pesquisas realizadas nos Estados Unidos e na Austrália, seguidas por estudos desenvolvidos na Europa (Alemanha, Itália e Portugal), além de contribuições do Brasil, Irã e China. Essa distribuição evidencia o interesse internacional no uso do 5-fluorouracil como alternativa terapêutica para a prevenção e o tratamento do câncer de pele não melanoma, tanto em cenários clínicos quanto experimentais.

Em relação aos desenhos metodológicos, houve ampla heterogeneidade entre os estudos incluídos. Predominaram investigações observacionais retrospectivas, incluindo séries de casos e análises de prontuários, voltadas principalmente à avaliação da eficácia e da segurança do 5-fluorouracil em contextos clínicos reais. Também foram identificados ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, estudos experimentais pré-clínicos *in vitro* e um relato de caso. Essa diversidade metodológica reflete tanto o uso consolidado do 5-fluorouracil em práticas assistenciais quanto o desenvolvimento contínuo de novas formulações e estratégias terapêuticas em nível experimental.

Quanto ao nível de evidência, os estudos apresentaram diferentes graus de robustez metodológica. Foram incluídos estudos classificados como evidência forte, representados por revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados; evidência moderada, composta majoritariamente por estudos observacionais retrospectivos e estudos experimentais pré-clínicos; e evidência fraca, correspondente a séries de casos e relatos de caso. A maior parte dos artigos enquadrou-se nos níveis de evidência moderada, indicando a predominância de dados clínicos observacionais e experimentais, com menor número de estudos controlados de alto nível hierárquico.

DISCUSSÃO

Fazendo uma análise comparativa entre os estudos, constata-se que o 5-fluorouracil tem sido amplamente investigado em diferentes contextos terapêuticos do câncer de pele não melanoma e de lesões precursoras, apresentando resultados consistentes quanto à eficácia e à segurança, sobretudo em abordagens não cirúrgicas. Observa-se uma diversidade de modalidades de uso do fármaco, incluindo administração intralesional, formulações tópicas isoladas ou associadas, sistemas de liberação controlada e combinações com outras terapias antineoplásicas ou físicas.

Entre as abordagens clínicas, o uso intralesional do 5-fluorouracil foi uma das estratégias mais frequentemente relatadas, especialmente no tratamento do carcinoma espinocelular cutâneo. Estudos observacionais retrospectivos, séries de casos e um relato de caso evidenciaram altas taxas de eliminação tumoral, com resolução completa ou controle da doença em grande parte das lesões tratadas, além de boa tolerabilidade geral (VAZQUEZ T e FLOREZ-WHITE M, 2020; HAMAD J e JOLLY PS, 2021; LUU W e MCRAE MY, 2023; MARKA A, et al., 2023). A revisão sistemática conduzida por Maghfour J, et al. (2021) reforça esses achados ao demonstrar elevada taxa de resolução do câncer de pele não melanoma com o uso intralesional do 5-fluorouracil, com eficácia semelhante entre carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular cutâneo.

A associação do 5-fluorouracil a procedimentos adjuvantes, como o desbridamento prévio ou o uso concomitante de ácido tricloroacético, mostrou-se particularmente relevante em pacientes não elegíveis a tratamento cirúrgico. O relato de caso descrito por VazquezT e Florez-White M (2020) exemplifica essa estratégia ao demonstrar resolução completa de carcinoma espinocelular *in situ* após tratamento combinado, reforçando o potencial do 5-fluorouracil como alternativa terapêutica em populações específicas, como pacientes idosos ou com comorbidades.

No contexto da terapia tópica, os estudos incluídos apontam resultados positivos tanto no tratamento quanto na prevenção da progressão de lesões precursoras. O ensaio clínico randomizado de Teixeira AS, et al. (2024) demonstrou superioridade do 5-fluorouracil a 5% em relação à colchicina tópica na resolução da ceratose actínica e na prevenção da evolução para câncer de pele não melanoma. De forma complementar, a revisão sistemática de Lapidus AH, et al. (2024) evidenciou que a associação tópica de 5-fluorouracil com calcipotriol resulta em redução significativa das lesões de ceratose actínica e impacto positivo na redução da incidência de carcinoma espinocelular cutâneo em seguimento prolongado.

Resultados relevantes também foram observados no tratamento de ceratoses actínicas hiperqueratóticas, condição tradicionalmente considerada de difícil manejo. O estudo observacional retrospectivo conduzido por Pomi FL, et al. (2025) demonstrou taxas expressivas de clareamento completo e parcial das lesões tratadas com 5-fluorouracil a 4%, com bom perfil de segurança e elevada adesão dos pacientes, ampliando as evidências sobre a aplicabilidade do fármaco nesse subgrupo clínico.

No âmbito experimental e pré-clínico, diferentes estudos exploraram estratégias inovadoras de liberação e potencialização do efeito antitumoral do 5-fluorouracil. A incorporação do fármaco em sistemas de liberação controlada, como fibras poliméricas e *scaffolds* nano fibrosos, demonstrou perfil de liberação sustentada, baixa citotoxicidade em células normais e efeito antitumoral significativo em modelos celulares (YUAN C, et al., 2021; SHOJAEI S, et al., 2024). Além disso, a associação do 5-fluorouracil à terapia fototérmica mediada por nanomateriais apresentou resultados expressivos na redução da viabilidade de células de carcinoma basocelular, sugerindo efeito sinérgico entre quimioterapia tópica e estímulos físicos (AMARAL SI, et al., 2024).

Outro aspecto relevante refere-se às associações medicamentosas sistêmicas, especialmente em cenários de doença avançada. O estudo observacional retrospectivo de Huynh J, et al. (2025) avaliou a combinação de cetuximabe e 5-fluorouracil em pacientes com carcinoma espinocelular cutâneo localmente avançado ou metastático, evidenciando taxa de controle da doença de 50% e perfil de segurança aceitável, ainda que com benefício clínico limitado. Esses achados indicam que, embora o 5-fluorouracil possa contribuir para o controle tumoral em contextos avançados, seus melhores resultados parecem ocorrer em estágios iniciais ou localizados da doença.

Ainda, os dados experimentais de Balagholi S, et al. (2021) destacam o papel do 5-fluorouracil na modulação do ciclo celular e na indução de apoptose em carcinoma basocelular, especialmente quando associado a outros agentes quimioterápicos, reforçando sua relevância biológica e terapêutica. Em conjunto, os estudos analisados demonstram que o 5-fluorouracil apresenta ampla versatilidade terapêutica, com eficácia comprovada em diferentes formulações, vias de administração e cenários clínicos, sustentando seu papel como agente fundamental na prevenção e no tratamento do câncer de pele não melanoma.

De forma integrada, os achados desta revisão permitem compreender o 5-fluorouracil não apenas como um agente citotóxico clássico, mas como um fármaco multifacetado, cujo impacto terapêutico no câncer de pele não melanoma resulta da combinação entre seus mecanismos de ação antineoplásicos e a diversidade de estratégias de administração e formulação atualmente disponíveis. A análise dos estudos evidencia que a eficácia do 5-fluorouracil está diretamente relacionada à sua capacidade de interferir na síntese de DNA, promover bloqueio do ciclo celular e induzir apoptose em queratinócitos displásicos ou neoplásicos, ao mesmo tempo em que sua aplicação localizada permite maior seletividade tumoral e redução da toxicidade sistêmica.

Observa-se que a adaptação do fármaco a diferentes contextos clínicos, desde lesões precursoras, como as ceratoses actínicas, até carcinomas cutâneos estabelecidos e, em situações específicas, formas avançadas da doença, amplia significativamente seu espectro de uso. Além disso, a incorporação do 5-fluorouracil em associações terapêuticas e sistemas inovadores de liberação reflete uma tendência contemporânea de potencializar sua ação antitumoral, melhorar a adesão ao tratamento e otimizar o perfil de segurança. Essas abordagens indicam um movimento em direção à personalização do tratamento do câncer de pele não melanoma, considerando características da lesão, localização anatômica, condição clínica do paciente e objetivos terapêuticos, como erradicação tumoral, controle da doença ou prevenção da progressão maligna. Assim, o conjunto das evidências analisadas reforça que o 5-fluorouracil permanece atual e relevante na prática dermatológica e oncológica, não apenas por sua eficácia isolada, mas pela sua capacidade de se integrar a estratégias terapêuticas modernas, sustentando seu papel central no manejo contemporâneo do câncer de pele não melanoma.

Esta revisão integrativa apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus achados. Observou-se heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos quanto aos desenhos metodológicos, populações avaliadas, tipos de lesões cutâneas, vias de administração do 5-fluorouracil, esquemas terapêuticos e desfechos analisados, o que dificulta comparações diretas e sínteses

quantitativas. Além disso, parte relevante das evidências é oriunda de estudos observacionais, séries de casos e relatos isolados, com níveis de evidência moderados a baixos, bem como de investigações pré-clínicas, limitando a generalização dos resultados para a prática clínica. A ausência de padronização dos protocolos terapêuticos e de seguimentos de longo prazo em alguns estudos também representa uma limitação importante.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na análise dos estudos incluídos, o 5-fluorouracil demonstra-se uma alternativa terapêutica relevante e versátil na prevenção e no tratamento do câncer de pele não melanoma e de suas lesões precursoras, especialmente em abordagens não cirúrgicas e em pacientes com contraindicação ao tratamento convencional. As evidências apontam potencial benefício clínico em diferentes formulações, associações terapêuticas e contextos de uso, embora ainda existam lacunas quanto à padronização de protocolos e à definição de esquemas ideais. Nesse sentido, futuros estudos, especialmente ensaios clínicos randomizados e pesquisas multicêntricas com maior número de participantes e seguimento prolongado, são necessários para fortalecer o nível de evidência, comparar estratégias terapêuticas e explorar novas tecnologias de liberação e combinação do 5-fluorouracil, ampliando suas perspectivas de aplicação clínica segura e eficaz.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL SI, et al. Pharmaceutical formulations containing graphene and 5-fluorouracil for light-emitting diode-based photochemotherapy of skin cancer. ACS Applied Materials & Interfaces, 2024; 16(4): 4333-4347.
2. BALAGHOLI S, et al. Optimizing the effective doses of mitomycin C, 5-fluorouracil, and their combination on cultivated basal cell carcinoma. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 2021; 84(5): 481-489.
3. BELSEY J e SNELL T. What is evidence-based medicine? 2nd edition. Oxford, UK: Hayward Medical Communications; 2009.
4. CULLEN JK, et al. Topical treatments for skin cancer. Advanced Drug Delivery Reviews, 2020; 153: 54-64.
5. DLOTT AH, et al. Calcipotriol and 5-fluorouracil combination therapy for the treatment of actinic keratosis in the clinic: a review article. Clinical Drug Investigation, 2024; 44(10): 733-737.
6. GIL-LIANES J e MORGADO-CARRASCO D. RF-Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of nonmelanoma skin cancer. Actas Dermo-Sifiliograficas, 2023; 114(3): 255–256.
7. HAMAD J e JOLLY PS. Debulking followed by intralesional 5-fluorouracil for the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma: A retrospective analysis. Dermatologic Therapy, 2021; 34(6): e15139.
8. HASAN N, et al. Skin cancer: understanding the journey of transformation from conventional to advanced treatment approaches. Molecular Cancer, 2023; 22(10): 168.
9. HUYNH J, et al. Cetuximab plus 5-fluorouracil in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective cohort study. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2025; 23(8): 932-938.
10. KHANSUR T e KENNEDY A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. Cancer, 1991; 67(8): 2030-2032.
11. KUMAR S e SINHA VR. Design, development and characterization of topical microemulsions of 5-fluorouracil for the treatment of non melanoma skin cancer and its precursor lesions. Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2015; 16(2): 259-268.
12. LAPIDUS AH, et al. Topical calcipotriol plus 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratosis, bowen's disease, and squamous cell carcinoma: a systematic review. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 2024; 28(4): 375-380.

13. LUU W e MCRAE MY. Intralesional 5-fluorouracil as a management for cutaneous squamous cell carcinomas: A rural Australian retrospective case series. The Australasian Journal of Dermatology, 2023; 64(4): 556–559.
14. MACHADO NS, et al. Implicações do uso de imunobiológicos no tratamento de dermatoses. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2022; 15(12): e11697.
15. MAGHFOUR J, et al. Intralesional 5-fluorouracil for treatment of non-melanoma skin cancer: a systematic review. Journal of Drugs in dermatology, 2021; 20(2): 192-198.
16. MARKA A, et al. Dilute intralesional 5-fluorouracil for the treatment of squamous cell carcinomas and keratoacanthomas: a case series. Journal of Drugs in Dermatology, 2023; 22(5): 507-508.
17. POMI FL, et al. Efficacy of 5-fluorouracil 4% cream in the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis: a single-center retrospective real-world study. Dermatology and Therapy, 2025; 15(10): 2997-3007.
18. ROSENBERG AR, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. JCI Insight, 2019; 4(6): e125476.
19. SHOJAEI S, et al. Development of 5-fluorouracil/etoposide co-loaded electrospun nanofibrous scaffold for localized anti-melanoma therapy. Journal of applied Biomaterials & Functional Materials, 2024; 22:22808000241284439.
20. STOCKFLETH E, et al. Evaluating the efficacy and safety of 4% 5-fluorouracil cream in patients with actinic keratosis: an expert opinion. Acta Dermato-Venereologica, 2023; 103: adv11954.
21. TEIXEIRA AS, et al. 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. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2024; 99(4): 527-534.
22. TRICCO AC, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. Annals of internal medicine, 169(7), 467-473.
23. VAZQUEZ T e FLOREZ-WHITE M. A patient with squamous cell carcinoma in-situ successfully treated with intralesional 5-Fluorouracil and topical trichloroacetic acid. The Journal of Dermatological Treatment, 2020; 31(2): 180-182.
24. WHITTEMORE R e KNAFL K. The integrative review: updated methodology. Journal of Advanced Nursing, 2005; 52(5): 546-553.
25. YUAN C, et al. Coaxially electrospun 5-fluorouracil-loaded PLGA/PVP fibrous membrane for skin tumor treatment. Biomedical Materials, 16(6): 10.1088/1748-605X/ac2887.