

EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Ceratoses actínicas: revisão dos aspectos clínicos, dermatoscópicos e terapêuticos^{☆,☆☆}

Clarissa Prieto Herman Reinehr * e Renato Marchiori Bakos 

Departamento de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 17 de fevereiro de 2019; aceito em 17 de outubro de 2019

Disponível na Internet em 16 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Ceratose actínica;
Dermoscopia;
Lesões
pré-cancerosas;
Neoplasias cutâneas;
Neoplasias de células
escamosas

Resumo Ceratoses actínicas são displasias queratinocíticas intraepiteliais com potencial de transformação maligna. Clinicamente, apresentam-se como máculas, pápulas ou placas hiperqueratóticas sobre uma base eritematosa em áreas fotoexpostas; podem ser pigmentadas e apresentar variados graus de infiltração. Além disso, nas fases iniciais podem ser mais palpáveis do que visíveis, e, quando múltiplas, as lesões podem fazer parte do campo de cancerização. Apresentam prevalência que varia entre 11% e 60% nos indivíduos brancos com mais de 40 anos. A radiação ultravioleta é o principal fator envolvido na patogênese, porém fatores individuais também interferem na predisposição ao surgimento das lesões. O diagnóstico das lesões é baseado no exame clínico e dermatoscópico, porém em algumas situações o exame histopatológico é necessário. Seu potencial risco de transformação em carcinoma espinocelular permanece como a principal situação clínica de maior atenção. As modalidades terapêuticas para o manejo de ceratoses actínicas incluem métodos ablativos, cirúrgicos e medicamentosos, que devem ser individualizados conforme a necessidade do paciente.

© 2019 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/>).

Histórico e definição

As ceratoses actínicas, também denominadas ceratoses solares ou senis, foram descritas em 1826 por Dubreuilh.^{1,2} Posteriormente, o termo “keratoma senilis” foi proposto por Freudenthal e, em 1958, Pinkus renomeou as lesões como ceratoses actínicas.³ Embora classicamente categorizadas como lesões pré-neoplásicas, alguns autores sugerem considerá-las como neoplasias *in situ*, uma vez que derivam de modificações clonais no DNA de queratinócitos.^{2,4-7} Nesse sentido, consideram as ceratoses actínicas como tendo características de malignidade desde sua gênese,

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>

[☆] Como citar este artigo: Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. 2019;94:637–57.

^{☆☆} Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: cla.reinehr@gmail.com (C.P. Reinehr).

tanto do ponto de vista das alterações citológicas apresentadas pelos queratinócitos epidérmicos, que são semelhantes às observadas nos carcinomas espinocelulares (CEC), inclusive perda de polaridade, pleomorfismo nuclear, maturação desregulada e aumento do número de mitoses, quanto do ponto de vista molecular, apresenta mutações idênticas na proteína p53.³ A dificuldade de estabelecer critérios inequívocos para determinar quando uma ceratose actínica sofre transformação para CEC reforça essa hipótese. De acordo com Ackerman, não existe um limiar claro entre ceratoses actínicas e CECs finos e a ceratose actínica é considerada parte do espectro evolutivo dos CECs, descrita como um CEC em fase "embrionária".² Assim, nomenclaturas propostas em substituição ao termo ceratose actínica incluiriam neoplasia intraepidérmica queratinocítica e CEC intraepidérmico queratótico solar.³

As ceratoses actínicas são formadas pela proliferação de queratinócitos com variados graus de displasia na epiderme, ou seja, representam displasias queratinocíticas intraepiteliais; as lesões apresentam potencial de transformação maligna para câncer de pele não melanoma (CPNM), em especial para CEC, e ocorrem preferencialmente em áreas fotoexpostas.^{1,8,9}

Epidemiologia

Ceratoses actínicas representam o terceiro motivo de consulta dermatológica, perdem apenas para acne e dermatites.¹⁰ Com o processo de envelhecimento global da população, estima-se que ocorrerá aumento gradual na frequência de ceratoses actínicas.¹⁰ Em relação à prevalência de ceratoses actínicas, a Organização Mundial da Saúde estima que os maiores índices são observados em indivíduos brancos que moram próximos à linha do Equador.¹¹

No cenário internacional, a prevalência de ceratoses actínicas é maior na Austrália, onde predominam fototipos baixos e alta taxa de exposição à radiação ultravioleta (UV), seguida pelos Estados Unidos e, por fim, a Europa.¹² A prevalência de ceratoses actínicas varia de 40% a 60% na Austrália, nos indivíduos brancos com mais de 40 anos, e de 11,5% a 26% nos Estados Unidos em indivíduos com mais de 30 anos.¹³⁻¹⁸ Na Inglaterra, um estudo de base populacional observou prevalência de ceratoses actínicas de 15,4% nos homens e de 5,9% nas mulheres com mais de 40 anos; essa prevalência foi elevada para 34,1% e 18,2%, para homens e mulheres, respectivamente, quando apenas os pacientes com mais de 70 anos foram considerados.¹⁹ Estudo espanhol observou prevalência de ceratoses actínicas de 28,6% nos pacientes com mais de 45 anos; essa prevalência foi maior em homens do que em mulheres e aumentou conforme a idade para ambos os sexos.²⁰ Outro estudo, feito na Áustria, observou prevalência de 31% nos pacientes com mais de 30 anos; essa prevalência foi maior nos pacientes do sexo masculino (39,2% em homens *versus* 42,3% em mulheres).²¹ Por fim, na população asiática os estudos apontam prevalência muito menor: na Coreia do Sul, os valores variam de 0,02% em pacientes com 40 anos; 0,09% em pacientes com 60 anos e 0,21% nos pacientes com 70 anos;²² na China, estudo de base populacional (1.590.817 pacientes avaliados) observou prevalência de 0,52%, com média de 69,8 ± 11,8 anos.²³

No Brasil, ceratoses actínicas representam o quarto diagnóstico dermatológico mais comum.¹ Além disso, em indivíduos com mais de 65 anos elas representam o principal motivo de consulta dermatológica no Brasil (17,2%); na Região Sul isso se traduz em 7,4% dos diagnósticos e na Região Norte, em 2,89% das visitas.²⁴ Em estudo feito na cidade de Curitiba, com 491 pacientes com média de 59,8 anos, a prevalência de ceratose actínica foi de 60,79% nas mulheres e 30,9% nos homens.²⁵ Outro estudo, feito na cidade de Bauru (SP), que incluiu apenas descendentes japoneses que vivem no Brasil, a prevalência de ceratoses actínicas foi de 13,4%, com média dos pacientes de 68,9 anos – essa prevalência é mais alta do que a observada em indivíduos de mesma composição étnica que vivem no Japão.²⁶

Conforme observamos nos estudos citados, a prevalência de ceratoses actínicas aumenta conforme a idade dos pacientes, varia de < 10% em indivíduos brancos entre 20-29 anos, até 80% em indivíduos entre 60-69 anos.²⁷ Exceção ocorre nos pacientes albinos e portadores de genodermatoses que apresentam defeitos nos genes de reparo ao DNA, como xeroderma pigmentoso, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Cockayne e síndrome de Bloom, que podem apresentar lesões na primeira década de vida, de maior agressividade e risco de transformação maligna.^{1,28-30} A idade é um fator de risco independente para desenvolvimento de ceratoses actínicas, a *odds ratio* (OR) varia entre 1,6 a 41,5 de acordo com a idade – OR de 4,8 para indivíduos entre 46 e 60 anos e de até 41,5 nos indivíduos com mais de 70 anos.³¹⁻³⁴

Indivíduos do sexo masculino apresentam prevalência de ceratoses actínicas mais elevada, com OR de 1,7 a 3,9, devido à maior carga média de exposição UV a que homens são expostos.^{31,32,34-36}

Populações cuja composição étnica apresenta predominantemente indivíduos de fototipos baixos (I e II), mais suscetíveis aos efeitos carcinogênicos da radiação UV, apresentam maior risco de ceratoses actínicas, com OR de 1,7 a 6,9.^{31,32,34-36} Além disso, a localização geográfica também é de suma importância, uma vez que representa a taxa de radiação UV a que determinada população está exposta, pode até modificar as taxas de prevalência em populações que fizeram movimentos migratórios, como é o caso do que foi observado no estudo feito com descendentes nipônicos em Bauru.²⁶

Poucos estudos que avaliam a incidência de ceratoses actínicas estão disponíveis. O primeiro data de 1986, feito em Maryborough/Austrália (37°S), com 1.040 indivíduos com mais de 40 anos, avaliados em dois momentos em período de 12 meses. Na primeira avaliação, 59% dos indivíduos apresentavam ceratoses actínicas; na segunda avaliação, 60% deles apresentaram novas lesões. Entre os pacientes sem lesões na primeira avaliação, 19% desenvolveram lesões observadas na segunda visita.³⁷ Estudo populacional feito no País de Gales com 1.034 indivíduos com mais de 60 anos observou uma taxa de incidência de ceratoses actínicas de 149 lesões por pessoas-ano e uma prevalência de 23%.³⁸ Outro estudo, feito na Coreia do Sul, avaliou 77.975 indivíduos com mais de 40 anos com ceratoses actínicas que haviam consultado com médicos dermatologistas de 2006 a 2015 pelo menos duas vezes em um ano.²² A

taxa de incidência no período avaliado variou de 17,95 a cada 100 mil pessoas-ano em 2006 e 53,99 a cada 100 mil pessoas-ano em 2015, taxas muito mais baixas do que as esperadas na população ocidental. Além disso, os autores observaram aumento da taxa de incidência conforme a idade do paciente aumentava e esse aumento foi mais intenso na faixa de 70 anos.²²

Patogênese

A etiologia das ceratoses actínicas envolve tanto fatores individuais quanto ambientais.¹³

A exposição excessiva à radiação UV é o principal fator envolvido, atua como um carcinógeno completo, tanto na indução quanto na promoção de expansão tumoral.^{8,39,40} A radiação UV ativa cascatas de sinalização molecular, resulta em modificações nos níveis de citocinas regulatórias, efeito imunossupressivo, além de diferenciação celular e apoptose defeituosas.⁸ A radiação UV é dividida em UVA, UVB e UVC; 94%-97% da radiação que atinge a superfície da Terra são compostas por raios UVA; os raios UVB são parcialmente absorvidos pela camada de ozônio e representam 3%-6%, enquanto os raios UVC são filtrados pela camada de ozônio na atmosfera e níveis mínimos atingem a superfície terrestre.⁸

A radiação UVA (320-400 nm) atinge a pele mais profundamente e estimula a produção de espécies reativas de oxigênio, que danificam membranas celulares, seus núcleos e proteínas;⁴¹ além disso, o UVA promove mutações de reposição de guanina (G) por timina (T) no DNA.⁴² Como resultado, vias de transdução de sinal e de interação celular são afetadas, ocorre proliferação celular anormal.⁸

A radiação UVB (290-320 nm), por sua vez, é absorvida pelo DNA celular, promove erros no reparo de dímeros de ciclobutano pirimidina e produção de 6-4 fotoprodutos, além de substituições de DNA de citosina-timina (C-T) características.⁴¹ Tais efeitos resultam em mutações na proteína p53, que regula o ciclo celular e atua no reparo de danos ao DNA, mutações no gene da telomerase e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias.^{42,43}

Desse modo, os mecanismos envolvidos no surgimento de ceratoses actínicas são inflamação, estresse oxidativo, imunossupressão, apoptose prejudicada, desregulação do ciclo celular e da proliferação celular e remodelamento tecidual (fig. 1).⁸

O processo inflamatório é mediado pela via do ácido araquidônico, pela produção de citocinas pró-inflamatórias e pela ativação de mastócitos e de fator inibitório da migração de macrófagos; os resultados da ativação desses mediadores incluem peroxidação lipídica, aumento nos níveis intralésionais de linfócitos T e células de Langerhans, aumento do p53 e Bcl-2 e redução no Fas (cd95) e Fas-ligand, fatores iniciais importantes no processo de apoptose de células mutadas pela radiação UV.⁸ A conexão entre inflamação e desenvolvimento de ceratoses actínicas parte de observações de lesões que progrediram para CECs; em muitos casos, observou-se que passaram por uma fase inflamatória antes de se tornar invasivas.⁴⁴ Tal fato justifica por que terapias anti-inflamatórias são efetivas no tratamento de ceratoses actínicas.⁴⁵

O estresse oxidativo também está envolvido no processo de fotocarcinogênese, resultante da exposição excessiva à

radiação UV, que leva à produção de espécies reativas de oxigênio e culmina com a peroxidação lipídica e destruição celular, com danos ao DNA genômico e mitocondrial.⁸ As vias de transdução de sinal alteradas decorrem da fosforilação de tirosina quinase de membranas, de alteração no fator de crescimento epidérmico, na Ras e RAF e da dissociação do fator nuclear κ B do complexo inibitório B.⁴⁶⁻⁴⁹ Esses eventos resultam na produção de citocinas, inclusive interleucina (IL)-1, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-6, e na ativação da via do ácido araquidônico. O resultado final é o deslocamento de fatores de transcrição para o núcleo celular, com modificações na expressão gênica.⁵⁰

Os distúrbios da apoptose ocorrem por supressão, eliminação ou ativação de mediadores apoptóticos, como CD95 e TRAIL (fator ligante de apoptose associado ao TNF), e de genes pró-apoptóticos supressores tumorais e pela regulação da atividade apoptótica do p53.^{51,52} Além disso, a mutação do gene supressor tumoral p53 induzida pela radiação UVB é uma etapa precoce na tumorigênese cutânea.⁸

Os cinco fatores de risco independentes mais importantes para o desenvolvimento de ceratoses actínicas são idade, sexo, fototipos I e II, história prévia de neoplasias cutâneas e exposição solar por motivos ocupacionais.³⁴ A presença de neoplasias cutâneas prévias (OR = 6,47) é importante, pois reflete a associação de fatores individuais genéticos, que podem influenciar na sensibilidade à radiação UV, e do grau de exposição crônica à radiação UV a que o indivíduo se expôs durante a vida.^{33,34} Ao avaliar o fator exposição solar ocupacional, os trabalhadores de áreas externas apresentam risco duas a três vezes maior de desenvolver ceratoses actínicas e têm risco aumentado para todas as neoplasias cutâneas, com um OR de 3,45 para ceratoses actínicas, 3,67 para CEC, 3,32 para carcinoma basocelular (CBC) e 1,97 para melanoma ($p < 0,005$).^{53,54} Outros fatores de risco para ceratoses actínicas incluem episódios de queimaduras solares dolorosas antes dos 20 anos (OR = 1,21), não usar filtro solar (OR = 1,81) e história familiar positiva para neoplasias cutâneas (OR = 1,85).³⁴ Os episódios de queimaduras solares dolorosas antes dos 20 anos poderiam representar os eventos iniciadores do processo de carcinogênese, uma vez que tanto exposição aguda quanto crônica à radiação UV podem levar a mutações no gene p53 e expansão clonal queratinocítica subsequente.⁵⁵

Pacientes em uso crônico de medicamentos imunossupressores sistêmicos compõem um grupo de risco específico para neoplasias e displasias cutâneas decorrentes dos efeitos carcinogênicos da radiação UV.⁵⁶ Em transplantados de órgãos sólidos, o CPNM é a neoplasia mais prevalente, ocorre em 27% desses indivíduos.^{56,57} Pacientes imunossuprimidos apresentam maior prevalência de ceratoses actínicas e maior risco de progressão dessas lesões para CEC.⁵⁸ Estudo conduzido com 495 pacientes transplantados renais e hepáticos na cidade de Queensland, Austrália, com média na amostra de 54 anos e tempo médio de imunossupressão de 8,9 anos, observou presença de ceratoses actínicas em 80% da amostra estudada; 30% dos pacientes apresentavam mais do que cinco lesões.⁵⁹ Nos pacientes imunossuprimidos, a prevalência de CPNM é maior do que na população em geral e há maior risco de progressão das ceratoses actínicas para CEC (a incidência de CECs em imunossuprimidos é 65 vezes maior do que na população geral) e seus CECs

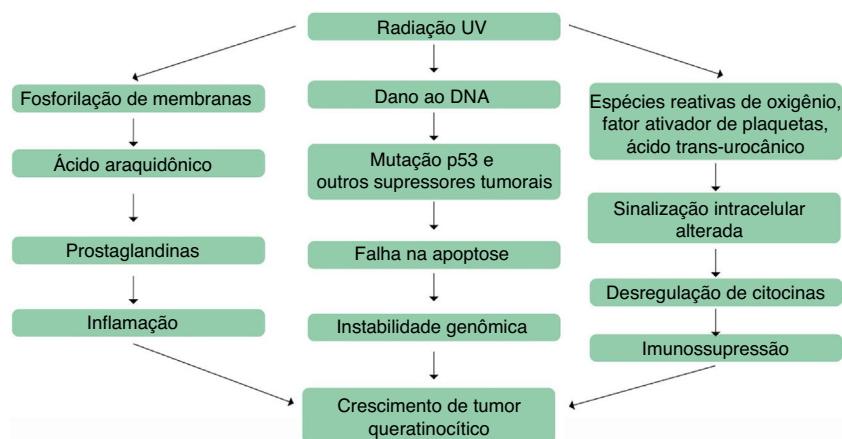


Figura 1 Mecanismos envolvidos na patogênese das ceratoses actínicas. Adaptado de: Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S10-9.[8].

apresentam maior risco de progredir para estágio IV (ocorrência de metástases em 0,5%-5% na população geral *versus* 8% em imunossuprimidos).⁵⁸⁻⁶¹ O tempo de imunossupressão é o fator mais importante para o aumento do risco de desenvolver CPNM nesses pacientes e as lesões tendem a ocorrer sobre áreas de campo de cancerização, com OR de 93 para desenvolvimento de CEC *versus* 20 vezes nos pacientes com ceratoses actínicas isoladas.^{61,62}

O desenvolvimento de ceratoses actínicas nos pacientes imunossuprimidos envolve os fatores já descritos e aspectos relacionados às medicações imunossupressoras, que podem até atuar como carcinógenos, por exemplo, a azatioprina. Ela causa danos diretos ao DNA quando há exposição à radiação UVA, além de ser fotossensibilizante. No caso da ciclosporina, os efeitos carcinogênicos ocorrem por meio da regulação positiva do TGF- β . Há evidência científica de aumento do risco de desenvolver CECs com uso de azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, prednisolona e inibidores de m-TOR (*mammalian target of rapamycin*), como sirolimus e everolimus. Entretanto, pacientes em uso de inibidores de m-TOR apresentam risco 51% menor de desenvolver CECs quando comparados aos pacientes que fizeram uso de ciclosporina ou tacrolimus.⁶³ Soma-se a isso o fato de o estado de imunossupressão crônica afetar as vias de correção de mutações pré-oncogênicas.⁵⁷ O papel do papilomavírus humano na carcinogênese cutânea de pacientes imunossuprimidos segue controverso e o mecanismo proposto não está claro.⁶³ O risco de desenvolver CPNM nos cinco primeiros anos pós-transplante reduziu de maneira significativa nos pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos de 1983-1987 para 2003-2007. Na população norueguesa, a incidência de CEC era 102 vezes maior do que a observada na população geral naquele período, reduziu para 21,6 vezes em 2003-2007.⁶⁴ A implantação de protocolos imunossupressores individualizados e menos agressivos, o seguimento clínico periódico desses pacientes, bem como medidas educativas sobre hábitos de segurança solar, foram responsáveis por essa redução.^{57,64}

Características adicionais consideradas de risco para desenvolvimento de ceratoses actínicas incluem telangiectasias na face, efélides, lentigos solares (OR = 1,6),⁶⁵ elastose solar (OR = 4,4), *cutis rhomboidalis nuchae* (OR = 2,9) e 10 ou mais melanoses no dorso das mãos (OR = 6).^{31,65}

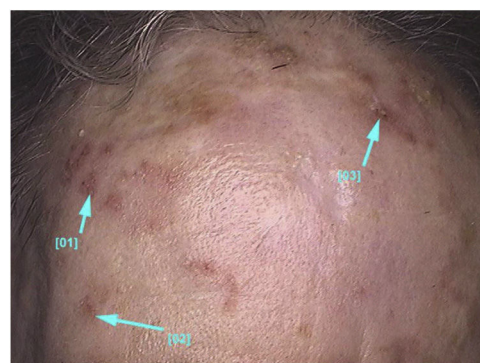


Figura 2 Ceratoses actínicas faciais não pigmentadas: múltiplas pápulas pequenas e placas eritematosas com escamas esbranquiçadas na superfície e graus variados de hiperqueratose.

Aspectos clínico-histológicos

As ceratoses actínicas apresentam-se como máculas, pápulas ou placas eritematosas, geralmente com bordas mal definidas, podem ser cobertas por escamas secas aderentes, que são por vezes mais bem identificadas à palpação do que à inspeção visual e podem apresentar graus variados de hiperqueratose.^{1,66} As lesões se manifestam únicas ou múltiplas (fig. 2), podem variar de coloração rósea às variantes eritematosas ou acastanhadas, no caso das ceratoses actínicas pigmentadas.^{67,68} O grau de infiltração também pode ser variável conforme a intensidade e o grau de displasia das lesões. Apresentam-se de forma assintomática na maioria dos casos, apesar de não ser raro que pacientes manifestem desconforto como ardência, dor, sangramento e prurido.^{1,66,69}

As ceratoses actínicas localizam-se predominantemente em áreas de fotoexposição crônica, como face, couro cabeludo em calvos, colo, região cervical, ombros, antebraços e dorso das mãos.¹³ Em ambos os sexos, a ocorrência das lesões é maior nas regiões dos membros superiores e de face e couro cabeludo.¹³ Essas regiões, em especial cabeça, pescoço e antebraços, são responsáveis por 75% das lesões relatadas.¹⁵

Tabela 1 Variantes clínicas de ceratoses actínicas e suas manifestações usuais

Corno cutâneo	Projeção cônica, acentuadamente hiperqueratótica, de coloração branca a amarelada e base papulosa eritematosa com grau variado de infiltração ⁷⁰ Diagnóstico diferencial com carcinoma espinocelular ⁶⁸
Queilite actínica	Placa avermelhada e/ou leucoplásica com descamação, fissuras, ulcerações e/ou áreas de hiperqueratose focal nos lábios (95% dos casos no lábio inferior) Diagnóstico diferencial com carcinoma espinocelular ⁷¹
Ceratose actínica pigmentada	Pápulas ou placas descamativas, ásperas com tons de marrom e preto ⁶⁶ Diagnóstico diferencial com lentigo maligno
Ceratose actínica liquenoide	Placa ou pápula rósea Usualmente nas extremidades superiores ou no tronco Diagnóstico diferencial principalmente com carcinoma basocelular ⁶⁶

As ceratoses actínicas podem se manifestar de formas distintas e apresentam variantes clínicas, como ceratose actínica hiperqueratótica, atrófica, pigmentada, ceratose actínica liquenoide, corno cutâneo e queilite actínica. As diferentes variantes apresentam características clínico-morfológicas específicas de cada subtipo e, conseqüentemente, esse reconhecimento muitas vezes é aplicável para seu correto manejo, uma vez que determinadas ceratoses respondem melhor a algumas modalidades terapêuticas, como será descrito a seguir (tabela 1).⁶⁸

Em pacientes com fotodano severo, ceratoses actínicas podem ser múltiplas e mal-delimitadas, de modo que não é possível fazer a contagem das lesões; nessas situações tem-se o chamado campo de cancerização, caracterizado por alterações pré-neoplásicas do epitélio após longa exposição a agentes carcinogênicos, em especial radiação UV, e substituído por lesões em diferentes fases, desde ceratoses actínicas subclínicas até CECs.^{72,73} O campo de cancerização foi descrito por Slaughter em 1957, ao analisar o epitélio escamoso estratificado perilesional de CECs na mucosa oral; Slaughter reportou que nos espécimes histológicos avaliados para ressecção tumoral, a pele adjacente aos CECs, apesar de clinicamente sem alterações, apresentava alterações histológicas tais como atipias celulares e até mesmo CECs *in situ*.⁷³ Esse conceito de múltiplos focos contíguos de carcinogênese do campo de cancerização representa o conjunto de alterações encontradas na pele com fotodano crônico e com múltiplos focos de CPNM, inclusive múltiplas ceratoses actínicas; nesse caso, a pele perilesional sem alterações clínicas aparentes pode apresentar modificações

citogenéticas associadas à carcinogênese.^{1,74} O conceito de campo de cancerização auxilia na explicação do curso crônico do paciente com ceratoses actínicas, com tendência à recorrência. Além disso, reitera a necessidade de tratar toda a extensão da área com lesões para uma remissão mais duradoura. De maneira contrastante, se apenas lesões visíveis forem tratadas, áreas mutantes adjacentes poderão desenvolver novas lesões.⁷⁴

Embora o diagnóstico das ceratoses actínicas seja baseado no exame clínico, em algumas situações a biópsia cutânea e o envio do material para análise histopatológica são necessários – critérios maiores: lesões grandes (> 1 cm de diâmetro), presença de sangramento, ulceração ou induração, rápido crescimento lesional e eritema; critérios menores: prurido intenso sobre a lesão, dor, pigmentação, hiperqueratose e lesão palpável. Além disso, ausência de resposta aos tratamentos habituais e presença de alguma característica não usual também podem estar associadas à progressão de ceratoses actínicas para CEC e indicam necessidade de exame histopatológico.^{3,5,68,75,76}

Cabe salientar que CECs provenientes de queilite actínica apresentam maior risco de metástase e, por esse motivo, torna-se fundamental elucidar precocemente a etiologia das lesões labiais. Nesse contexto, a biópsia e o envio do material para análise histopatológica são de suma importância. A biópsia cutânea é imperativa em casos de suspeita de CEC quando houver ulcerações, aumento da espessura da semimucosa, mudança na textura do lábio ou perda da definição entre a transição da comissura labial e a pele adjacente.⁷¹

Classificações

Distintas propostas de classificar as ceratoses actínicas já foram descritas, levaram em consideração aspectos clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos, isolados ou associados (tabela 2). Inicialmente, Olsen et al. classificaram as lesões em três graduações, de acordo com aspectos clínicos. Essa graduação é recomendada para avaliar o grau de severidade das lesões na prática clínica.^{76,77} Já Röwert-Huber et al. classificaram as lesões de acordo com o exame histológico em grau I ao grau III; essa é a classificação histológica indicada pelo Guideline Europeu para tratamento de ceratoses actínicas de 2015.^{6,76} Ao avaliar o grau de concordância entre as graduações clínica e histológica, observa-se que é baixo, reforça a necessidade de tratamento de todas as ceratoses actínicas, independentemente da graduação.⁷⁸ Além dessas duas classificações, outras estão disponíveis, inclusive a de Cockerell, que associa exame clínico e grau de atipias dos queratinócitos, e a de Goldberg, que as classifica como proliferativa ou não com base no comportamento clínico e nas características histológicas.^{3,79,80} Além disso, Zalaudek et al. usaram a dermatoscopia para classificar ceratose actínica facial. Com base no exame histopatológico, é ainda possível categorizar a ceratose actínica em sete subtipos: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica, epidermolítica, liquenoide e pigmentada.^{1,7,81} Nessa classificação pode ocorrer sobreposição de subtipos histológicos em uma única lesão.⁴³ Por fim, não há consenso sobre a validação dessas classificações. Seu uso permanece controverso e ainda não é possível definir um padrão-ouro de

Tabela 2 Classificações existentes para ceratoses actínicas

Publicações por ordem cronológica	Métodos que baseiam a classificação
Olsen et al., 1991 ⁷⁷	Exame clínico Grau I: facilmente palpáveis e pouco visíveis Grau II: facilmente visíveis e palpáveis Grau III: visíveis e hiperqueratóticas
Goldberg et al., 1994 ⁸⁰	Exame clínico e características evolutivas Lesões proliferativas: resistentes à terapêutica, tendência ao crescimento e a evoluir para CEC Não proliferativas
Cockerell, 2000 ³	Exame clínico e anatomopatológico Grau I: mácula plana sem hiperqueratose, inclusive subclínica, histopatologia com atipia de queratinócitos no terço inferior da epiderme Grau II: lesão hiperqueratótica com induração variável, histopatologia com atipia nos 2/3 inferiores da epiderme Grau III: placas induradas, podem ser pigmentadas, atipia intensa em todo o epitélio
Röwert-Ruber et al., 2007 ⁶	Achados anatomopatológicos Grau I: queratinócitos atípicos na camada basal e suprabasal da epiderme Grau II: queratinócitos atípicos nos 2/3 inferiores da epiderme Grau III: atipia superior a 2/3 da epiderme e envolvimento do epitélio anexial
Zalaudek et al., 2014 ⁷⁹	Achados dermatoscópicos Grau I: pseudorrede eritematosa, escamas discretas Grau II: pseudorrede eritematosa, aberturas foliculares queratóticas e alargadas Grau III: hiperqueratose com escamas espessas ou aberturas foliculares queratóticas e alargadas associadas a escamas

sistema de classificação para ceratoses actínicas na prática clínica.⁸²

Diagnóstico

As ceratoses actínicas são diagnosticadas clinicamente na maioria dos casos. Lesões com dados de anamnese compatíveis e com aspectos clínicos inequívocos podem ser reconhecidas e não precisam de análises complementares. A dermatoscopia tem se mostrado extremamente importante para aumentar o nível de confiança e acurácia nas lesões suspeitas. Outros métodos de imagem não invasivos, como a microscopia confocal, também podem ser de utilidade em situações específicas quando disponíveis. Finalmente, casos duvidosos irão necessitar de estudo anatomopatológico para confirmação diagnóstica.



Figura 3 Imagem dermatoscópica (Fotofinder®, 20x) do padrão em "morango", observado em ceratose actínica facial.

Conhecer as características clínicas dos principais diagnósticos diferenciais das ceratoses actínicas e saber fazer uso dos métodos auxiliares para diagnóstico é fundamental nesse processo.

Dermatoscopia

A dermatoscopia é um método não invasivo de rápida execução que auxilia no diagnóstico das ceratoses actínicas e permite diferenciá-las de seus diagnósticos diferenciais; além disso, as ceratoses actínicas apresentam critérios dermatoscópicos bem estabelecidos. A dermatoscopia apresenta alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de ceratoses actínicas, com valores de 98,7% e 95%, respectivamente.^{83,84}

Nas ceratoses actínicas faciais, quatro achados dermatoscópicos são descritos como essenciais: 1) Eritema que forma pseudorrede vascular róseo-avermelhada e circunda foliculos pilosos; 2) Escamas branco-amareladas; 3) Vasos finos e ondulados que circundam os foliculos; e 4) Aberturas foliculares preenchidas por plugs queratóticos amarelados.⁸³ Essas estruturas definem o chamado "padrão em morango" descrito para a maioria das ceratoses actínicas faciais (fig. 3).⁸³ Outro achado que pode ser encontrado é o "sinal da roseta", visto na dermatoscopia com luz polarizada, uma figura que lembra um trevo de quatro folhas, formada por quatro pontos esbranquiçados que circundam a abertura folicular.⁸⁵⁻⁸⁷

Peculiaridades dermatoscópicas são observadas em alguns subtipos de ceratoses actínicas: a ceratose actínica bowenoide apresenta vasos glomerulares regularmente distribuídos ao longo da lesão, o que a diferencia da doença de Bowen, cujos vasos são irregularmente distribuídos e agrupados; a ceratose actínica hiperqueratótica apresenta padrão inespecífico devido à hiperqueratose, que impede a visualização das estruturas subjacentes.^{66,88}

A dermatoscopia de ceratoses actínicas extrafaciais inclui eritema e escamas superficiais, por vezes acompanhados de vasos em ponto.^{88,89} Além disso, a pseudorrede eritematosa pode eventualmente ser encontrada, embora seja característica das lesões faciais.^{89,90}

Quando o paciente apresenta múltiplas ceratoses actínicas, alguns autores descrevem que as lesões tendem a seguir um mesmo padrão dermatoscópico.⁹¹ Essa tendência ocorre em relação à

Tabela 3 Modelo de progressão a partir de análise dermatoscópica de ceratoses actínicas para carcinoma espi-nocelular (CEC) invasivo

Diagnóstico clínico	Achados dermatoscópicos
Ceratose actínica	Pseudorrede eritematosa
Ceratose actínica que evolui para CEC <i>in situ</i>	Padrão <i>starburst</i>
CEC <i>in situ</i>	Estruturas opacas amareladas e vasos em ponto
CEC <i>in situ</i> que progride para invasor	Áreas brancas sem estruturas, vasos em ponto e em grampo
CEC minimamente invasivo	Massa central de queratina e vasos em grampo
CEC invasivo	Massa central de queratina, ulceração e vasos lineares irregulares



Figura 4 Dermatoscopia de ceratose actínica pigmentada facial (Fotofinder®, 20x): uma pseudorrede acastanhada que poupa os óstios foliculares é observada, além de escamas na superfície e pseudorrede vascular subjacente.

pigmentação: pacientes de fototipos mais altos tendem a apresentar múltiplas lesões pigmentadas, enquanto os de fototipos mais baixos apresentam lesões não pigmentadas.⁹¹

A dermatoscopia pode ser útil para avaliar a progressão espectral de ceratoses actínicas até a formação de CEC invasivo, conforme descrito por Zalaudek et al. (tabela 3).⁹²

Em relação à dermatoscopia de ceratoses actínicas pigmentadas, os principais tipos de pigmentação são: pseudorrede acastanhada, pigmento homogêneo, pigmento anular-granular, pigmento acastanhado ou acinzentado em pontos e glóbulos e halo pigmentado acinzentado perifolicular.⁹³ Na face, predomina a pseudorrede pigmentada e o pigmento anular-granular (fig. 4).

As ceratoses actínicas pigmentadas extrafaciais podem apresentar padrão reticular com uma rede pigmentar delicada, padrão pigmentado homogêneo ou múltiplos pontos e glóbulos irregulares de coloração acastanhada a cinza-azulada (fig. 5).⁶⁶



Figura 5 Dermatoscopia de ceratose actínica pigmentada extrafacial localizada no antebraço: observa-se pigmento acastanhado homogêneo com escamas esbranquiçadas na superfície da lesão (Fotofinder®, 20x).

Exames de imagem não invasivos

Microscopia confocal

A microscopia confocal (MC) é uma técnica não invasiva, *in vivo*, com imagens cuja resolução se aproxima da histologia. O princípio da MC baseia-se na reflexão, dispersão e absorção de comprimentos de luz próximo ao infravermelho, possibilita avaliações horizontais das lesões ao nível da epiderme e derme superficial.^{94,95} Por esse motivo, lesões hiperqueratóticas não apresentam boa visualização com MC devido à baixa penetrância da luz infravermelha.^{94,96} Os principais achados das ceratoses actínicas à MC incluem: escamas superficiais, que se apresentam como material amorfo com refratibilidade variável ao nível do estrato córneo; paraceratose, apresentada como células delimitadas por halo esbranquiçado com centro enegrecido; e padrão em favo de mel irregular na camada granular e espinhosa devido à presença de queratinócitos de variados tamanhos.⁶⁰ A diferenciação entre ceratoses actínicas e CECs pela MC é feita pelas alterações dérmicas, presentes apenas em CECs, e incluem a presença de células pleomórficas dérmicas.⁹⁴

Em relação às ceratoses actínicas pigmentadas, a MC também pode ser usada.⁹³ Os achados descritos incluem os já descritos para as lesões não pigmentadas, acrescidos de aumento da espessura da epiderme e células dendríticas intraepidérmicas correspondentes a células de Langerhans.⁹⁴

Tomografia de coerência óptica

A tomografia de coerência óptica (TCO) é outro método de imagem não invasivo, *in vivo*, com sensibilidade de 86% e especificidade de 83% para o diagnóstico de ceratoses actínicas.⁹⁴ A técnica baseia-se no princípio da interferometria, que usa a radiação infravermelha e torna possível a visualização de camadas da epiderme, estruturas anexiais e vasculares.⁹⁴ As imagens produzidas pela TCO são biologicamente tridimensionais, com profundidade de penetração de 500-1.000 mm e dimensão lateral de 4-6 mm.⁹⁷ Os principais achados observados nas ceratoses actínicas incluem espessamento e espalhamento mais forte do estrato córneo devido à paraceratose, além de aumento da espessura total da epiderme, com demarcação bem definida com a derme.⁹⁷ Nas

ceratoses actínicas hiperqueratóticas, a visualização com TCO fica dificultada.⁹⁷

Exame histopatológico

O exame histopatológico das ceratoses actínicas caracteriza-se por queratinócitos atípicos e pleomórficos na camada basal da epiderme e por maturação defeituosa dos queratinócitos nas camadas superficiais, com arquitetura anormal da epiderme. O número de mitoses está aumentado e ocorre perda da polaridade dos queratinócitos.⁴³ O chamado “sinal da bandeira” pode ser observado, decorrente da alternância de paraceratose e de hiperkeratose no estrato córneo, pois as lesões tendem a poupar o acrossiríngeo e o acrotríqueo, e sobre essas estruturas a queratinização ocorre normalmente.³ Outros achados que podem ser encontrados incluem infiltrado inflamatório leve composto por linfócitos e histiócitos, áreas de acantose e acantólise e elastose solar.^{3,67,69}

Exame imuno-histoquímico

Não é feito de rotina para diagnóstico de ceratoses actínicas, mas pode ser útil na diferenciação de lesões duvidosas, as diferenças de doença de Bowen, doença de Paget e melanoma.⁹⁸ Os anticorpos anticitoqueratinas (CK) são os principais anticorpos usados no painel imuno-histoquímico das ceratoses actínicas, uma vez que as queratinas são as principais proteínas presentes na epiderme.⁹⁹ Ceratoses actínicas tendem a apresentar painel histoquímico positivo para CK5/8 na epiderme, além de alguns casos apresentarem positividade para CK15 e CK19, marcadores de células-tronco epidérmicas, e negativo para CK7.^{98,100} A positividade de S100 favorece o diagnóstico de lesões melanocíticas e pode ser útil na diferenciação entre a ceratose actínica e o melanoma.¹⁰¹

Além disso, embora não sejam usados rotineiramente, marcadores de proliferação celular e de desregulação do ciclo celular são observados nas camadas epidérmicas.^{102,103}

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial das ceratoses actínicas inclui ceratose seborreica, doença de Bowen, CEC, lentigo solar, estrucoceratose, CBC, poroceratose, acantoma de células claras, psoríase, lúpus eritematoso, líquen plano e verruga viral.^{1,90} Nas ceratoses actínicas pigmentadas faciais, o principal diagnóstico diferencial é o lentigo maligno, embora outras lesões benignas entrem no diagnóstico diferencial, como lentigo solar, ceratose seborreica e ceratose liquenoide (tabela 4).^{93,104-106} O correto reconhecimento de cada um desses diagnósticos diferenciais é essencial, pois eles variam em relação ao prognóstico e aos tratamentos necessários.¹⁰⁶ Nesse contexto, a dermatoscopia é fundamental, pois auxilia a diferenciá-los.

Apesar do difícil diagnóstico diferencial entre ceratose actínica pigmentada e lentigo maligno na face, a dermatoscopia pode ser útil. A presença de áreas homogêneas (obliteração de folículos) é fortemente sugestiva de lentigo maligno, enquanto estruturas foliculares poupadas de pig-

mento melânico e com um halo acinzentado mais tampões córneos centrais favorecem a hipótese de ceratose actínica pigmentada.^{66,108}

Evolução e prognóstico

As ceratoses actínicas podem seguir sua evolução de três maneiras distintas e a mais relevante delas é a transformação para CEC. Por outro lado, uma parcela importante das lesões permanece estável ao longo de sua evolução e, ainda, pode involuir espontaneamente, embora recidivas sejam frequentes.^{8,109,110}

O processo de carcinogênese nas ceratoses actínicas segue o modelo de carcinogênese em múltiplas etapas: uma mutação inicial em um gene supressor tumoral leva à lesão precursora e, posteriormente, mutações em oncogenes levariam às propriedades invasivas.¹¹¹ Essa progressão pode ocorrer pela via clássica, em que há progressão da displasia queratinocítica desde as camadas mais superficiais da epiderme em direção à camada basal e à derme,³ ou pela via diferenciada, mais agressiva e comum, em que a displasia de queratinócitos apenas na camada basais da epiderme evolui para CEC invasivo por avanço lesional pelas glândulas sudoríparas e folículos pilosos.¹¹²

Dados sobre o risco de transformação maligna de uma única ceratose actínica variam de 0,1% a 16%.^{37,109,113-115} Em 10 anos, o risco de transformação maligna de uma única lesão é de cerca de 10% para pacientes imunocompetentes e de 20% em imunocomprometidos.^{67,115,116} Desse modo, ao avaliarmos o risco de transformação maligna de ceratoses actínicas em pacientes com múltiplas lesões, o risco será maior do que o descrito para pacientes que apresentam lesões únicas.¹¹⁷ De fato, o risco de esses pacientes desenvolverem CBCs e CECs é maior do que na população em geral.¹¹⁸ Em um estudo populacional nos Estados Unidos (média da população analisada de 79 anos), o risco de um paciente com ceratose actínica apresentar câncer de pele, tanto para CPNM quanto para melanoma, foi seis vezes maior, em comparação com a população sem ceratose actínica ($p < 0,001$).¹¹⁹ O estudo demonstrou ainda que esse risco estava aumentado na população branca ($p < 0,01$), com aumento conforme a idade dos pacientes se elevava.¹¹⁹

De acordo com alguns autores, 60% a 80% dos CECs desenvolvem-se em áreas de ceratoses actínicas.^{109,114,120,121} Alguns estudos sugerem até que o tempo seria um cofator para a transformação das ceratoses actínicas em lesões invasivas, com tempo médio de transformação para lesões invasivas de 24,6 meses (95% IC: 21,04-28,16 meses).^{39,122}

Comprovadamente uma parcela importante (63,1%) das lesões permanece estável ao longo de seu curso; essa é a evolução mais frequente das ceratoses actínicas.³⁷ Muitas vezes elas crescem em tamanho, quantidade ou se tornam mais hiperqueratóticas, se não tratadas.³⁷

Por fim, existe uma minoria das lesões (de 20% a 23% em pacientes com lesão única e de 0% a 7,2% em pacientes com campo de cancerização) que podem desaparecer de maneira espontânea; no entanto, os relatos referem recidiva lesional em parcela significativa dos pacientes, atinge 57% dos casos.¹¹⁰ O mecanismo proposto para explicar a remissão espontânea de ceratoses actínicas envolve uma resposta imunológica suficiente para ocasionar destruição lesional;

Tabela 4 Presença de estruturas dermatoscópicas nos distintos diagnósticos diferenciais das lesões pigmentadas faciais

	Ceratoses actínicas pigmentadas	Lentigo maligno melanoma	Lentigo senil	Ceratose seborreica	Ceratose liquenoide
Estruturas romboidais	+	+	–	–	+ / –
Granulação cinza-acastanhada	Distribuição uniforme perifolicular	Distribuição difusa	–	–	Distribuição difusa
Padrão anular-granular	+	+	–	–	+
Pigmentação folicular assimétrica	–	+	–	–	–
Áreas de pigmentação homogênea	–	+	–	–	–
Bordas roídas por traças	+ / –	–	+	+	–
Sinal da geleia	–	–	+	+	–
Estruturas em impressão digital	–	–	+	+	–

Adaptado de: Ciudad C, et al. Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:623-6.¹⁰⁷

além disso, a redução da exposição à radiação UV poderia estar envolvida.³⁷ Nos pacientes imunossuprimidos, as taxas de regressão lesional espontânea são ainda menores.¹²³

Essa progressão varia de acordo com características clínicas do paciente. Indivíduos imunossuprimidos ou com CPNM prévio apresentam maior risco de transformação maligna de suas ceratoses actínicas. Além disso, em um mesmo indivíduo as ceratoses actínicas apresentam características dinâmicas: algumas lesões regridem de maneira espontânea, enquanto outras evoluem para lesões invasivas; identificar quais lesões irão evoluir para CEC é um desafio.¹¹⁰ Outra consideração importante é que pacientes diagnosticados com ceratoses actínicas apresentam risco de novas lesões nos 12 meses que se seguem de 60%, o que demonstra as características crônicas dessa patologia.^{13,37}

Pacientes com ceratoses actínicas costumam ter um bom prognóstico, uma vez que essa dermatose não está associada diretamente à mortalidade; entretanto, diferentes graus de morbidade associados aos tratamentos das lesões e aos sintomas da doença são frequentes. Além disso, o prognóstico pode variar naqueles pacientes com lesões mais agressivas e associação com CEC. A mortalidade geral para essa neoplasia gira em torno de 3% a 4% dos casos.¹²⁴ Ainda, pacientes cronicamente fotoexpostos com ceratoses actínicas estão sob maior risco de desenvolver CPNM do tipo CBC e melanoma; por isso, maior vigilância para essa ocorrência deve ser feita nesses indivíduos.¹²⁵⁻¹²⁷

Tratamento

Tendo em vista o potencial de transformação maligna das ceratoses actínicas e o fato de não ser possível prever quais lesões irão ou não evoluir para CPNM, recomenda-se que todas sejam tratadas.^{1,9,116,128}

Algumas atitudes são essenciais no manejo de pacientes com ceratoses actínicas: 1) Avaliação dermatológica periódica; 2) Avaliação da presença e tratamento do campo de cancerização; 3) Tratamento pontual de lesões mais queratóticas; 4) Educação do paciente quanto ao caráter crônico do problema, necessidade de fotoproteção e de tratamentos frequentes; e 5) Autoexame regular da pele pelo paciente.¹²⁹

Existe uma variedade significativa de opções terapêuticas para as ceratoses actínicas. Basicamente, podemos dividi-las em métodos ablativos ou cirúrgicos e de tratamento medicamentoso por via tópica (tabela 5).¹³⁰ Uma associação entre métodos ou seu uso de maneira sequencial são atitudes muito frequentes no manejo desses pacientes.¹³¹ A escolha do tratamento varia de acordo com aspectos clínicos das ceratoses, sua localização e o número e a extensão de lesões, deve ser individualizado conforme a necessidade de cada paciente.¹³² Um ponto importante é que 25% a 75% dos pacientes tratados necessitarão de retratamento em 12 meses pelo surgimento de novas lesões, o que demonstra o caráter crônico das ceratoses actínicas, mesmo que tenha sido feito tratamento de campo de cancerização.¹²⁷ Os piores índices são observados em pacientes submetidos apenas à crioterapia e os melhores, nos que fazem tratamento de campo de cancerização.¹³³

A última revisão da Cochrane para tratamento de ceratoses actínicas foi publicada em 2012 e concluiu que 5-fluorouracil (5-FU), diclofenaco, imiquimode e mebutato de ingenol apresentavam eficácia similar.¹³⁴ No ano seguinte, Gupta et al. avaliaram as terapias tópicas para ceratoses actínicas em termos de eficácia e os resultados analisados, da melhor para a pior eficácia, foram: 5-FU a 5%, 5-FU a 0,5%; terapia fotodinâmica (TFD) com ácido aminolevulínico (ALA), imiquimode, mebutato de ingenol, TFD com metilaminolevulínico (MAL), crioterapia, gel de

Tabela 5 Opções terapêuticas ablativo-cirúrgicas e medicamentosas para as ceratoses actínicas e seus respectivos níveis de evidência

Modalidades de tratamentos cirúrgicos	Modalidades de tratamentos tópicos e orais
Criocirurgia (grau de recomendação A, nível de evidência 1++) ¹³¹	5-fluorouracil (grau de recomendação A, nível de evidência 1++) ¹³¹
Laser de CO ₂ (grau de recomendação B, nível de evidência 1+) ¹³¹	Imiquimode (grau de recomendação A, nível de evidência 1++) ¹³¹
Curetagem e eletrodisecação (grau de recomendação D, nível de evidência 4)	Mebutato de ingenol (grau de recomendação A, nível de evidência 1+) ¹³¹
Exérese cirúrgica (grau de recomendação D, nível de evidência 4)	Terapia fotodinâmica (grau de recomendação A, nível de evidência 1+) ¹³¹
	Diclofenaco (grau de recomendação A, nível de evidência 1+) ¹³¹
	Retinoides tópicos (grau de recomendação B, nível de evidência 1+) ¹³¹
	Terapias sistêmicas (grau de recomendação C, nível de evidência 2+) ¹³¹

ECR, ensaio clínico randomizado.

Grado de recomendação: A, ao menos uma metanálise, revisão sistemática ou ECR 1++ e metanálises; B, grupo de estudos 2++ com resultados consistentes; C, grupo de estudos 2+ com resultados consistentes; D, evidência nível 3 ou 4, ou consenso formal.

Nível de evidência: 1++: metanálises de alta qualidade, revisão sistemática de ECRs ou ECRs com risco muito baixo de viés; 1+: metanálises bem conduzidas, revisão sistemática de ECR ou ECR com risco baixo de viés; 1) metanálise, revisão sistemática ou ECR com risco alto de viés; 2++: revisões sistemáticas de alta qualidade, estudos caso-controle ou coorte. Os estudos caso-controle e coorte têm baixo risco de confundidores, vieses e alta probabilidade de apresentar relação causal; 2+: casos-controle ou coortes bem conduzidas com risco baixo de confundidores, vieses e probabilidade moderada de apresentar relação causal; 2) estudos de casos-controle ou coortes bem conduzidas com baixos fatores de confusão, vieses e alta probabilidade de não apresentar relação causal; 3) estudos não analíticos (relatos de caso, série de casos); 4) opinião de especialista, consenso formal.

diclofenaco.¹³⁵ Outra metanálise observou que TFD com ALA apresentava a maior eficácia em termos de resposta completa das lesões; no entanto, essa metanálise apresenta limitações por não ter incluído estudos publicados nos anos prévios à publicação.^{136,137}

Classicamente, os pacientes podem ser divididos em quatro subgrupos de acordo com o grau de extensão da doença para definição do método terapêutico: pacientes com lesões únicas (< 5 lesões por área corporal), com múltiplas lesões (6 ou mais lesões por área corporal), com áreas de campo de cancerização ou pacientes imunossuprimidos.⁷⁶

Tratamentos tópicos

5-fluorouracil

O uso de 5-FU é descrito em concentrações de 0,5% e 5% para o tratamento de ceratoses actínicas. No Brasil, o produto está disponível comercialmente apenas em concentração a 5%. O 5-FU age interferindo na síntese de DNA por inativação irreversível da timidilato sintetase; o resultado final é a apoptose de células de alta proliferação, como os queratinócitos de ceratoses actínicas.¹³⁸

Recomenda-se que o 5-FU creme a 5% seja usado duas vezes ao dia na área com lesões até que a resposta inflamatória esteja em estado de erosão, o que ocorre após período de tratamento de duas a quatro semanas. A superfície cutânea a ser tratada não deve ser maior do que 500 cm² e o tratamento deve ser escalonado caso a área a ser tratada seja superior. Após a aplicação ocorrem com frequência sensação de queimação, formação de crostas, eritema, vesiculação,

erosão, dor, fotossensibilidade, prurido e ulceração; tais efeitos são decorrentes da atividade farmacológica do 5-FU e é necessário que o paciente esteja ciente dessa sintomatologia. A ocorrência de eritema em áreas sem lesões aparentes demonstra a capacidade do 5-FU de revelar lesões subclínicas, possibilita assim o tratamento do campo de cancerização. O desaparecimento completo das lesões pode não ser evidente até um a dois meses após a interrupção da terapia.

Estudo *split-face* que comparou o uso das concentrações de 0,5% uma vez ao dia *versus* 5-FU a 5% duas vezes ao dia por período de quatro semanas de aplicação observou eficácia similar no percentual de redução do número de lesões e no percentual de pacientes que atingiram resposta completa; além disso, a concentração a 0,5% foi superior na redução do número total de lesões e foi preferida pelos pacientes pelo maior perfil de tolerabilidade.¹³⁹ No caso do 5-FU a 5%, dados de resposta completa variam de 50%-96%, com remissão completa em um ano de seguimento de 54% e 33%, respectivamente, para pacientes com lesões circunstanciais e aqueles com campo de cancerização.^{133,140}

O grau de recomendação para uso do 5-FU a 0,5% para tratamento de campo de cancerização em pacientes imunocompetentes é forte e essa concentração é preferida em relação à concentração de 5%. Em pacientes imunossuprimidos, recomenda-se o uso de 5-FU a 5%.⁷⁶ No entanto, nesse cenário, sua eficácia é limitada e o grau de recomendação para essa população específica também é baixo.⁷⁶

Há descrição do uso de 5-FU a 0,5% associado a ácido salicílico a 10% em preparações tópicas. Nesse caso, o ácido salicílico é usado como agente queratolítico para aumentar

a permeação do 5-FU e é indicado para tratamento de ceratoses actínicas grau I e II, em aplicação diária por período de 6 a 12 semanas.¹⁴¹ O grau de recomendação para o uso dessa combinação é fraco em pacientes imunocompetentes, tanto para lesões únicas quanto múltiplas, inclusive campo de cancerização.⁷⁶

Imiquimode

Imiquimode é um composto sintético da família das imidazoquinolonas que atua como imunomodulador. A medicação atua como receptor *tool-like* na expressão de RNA mensageiro de genes imunomodulatórios que induzem a produção de citocinas; como resultado, ocorre aumento da resposta imune inata e adquirida, com aumento de atividade antitumoral e antiviral.¹⁴² Além disso, o imiquimode ativa as vias pró-apoptóticas.¹⁴³

O imiquimode tópico para tratamento de ceratoses actínicas pode ser usado em concentrações de 2,5%, 3,75% e 5%. No Brasil, o produto está disponível apenas em concentração de 5%. Recomenda-se que o imiquimode a 3,75% para o tratamento de ceratoses actínicas seja usado diariamente por duas semanas, seguido de uma pausa de duas semanas e outro ciclo de duas semanas de uso.¹⁴⁴ A recomendação para uso da concentração a 5% no tratamento de ceratoses actínicas é de aplicação dois a três dias por semana, por 4 a 16 semanas, com aplicação à noite, antes de dormir; o produto deve permanecer sobre a pele por 8 horas.⁷⁶ O uso de imiquimode a 5% três vezes por semana por quatro semanas foi o tratamento mais eficaz em estudo que o comparou com o 5-FU a 5% e crioterapia.¹³² Nesse estudo, a taxa de remissão completa após um ano de tratamento foi de 73% nos pacientes que haviam usado o imiquimode.¹³³

O grau de recomendação para o tratamento de campo de cancerização com imiquimode a 3,75% é forte; para a concentração de 5%, o grau de recomendação é fraco. Essa diferença ocorre em função da qualidade metodológica dos estudos.⁷⁶

Mebutato de ingenol

O mebutato de ingenol (MI) é um derivado da planta *Euphorbia peplus*, encontrado comercialmente em concentrações de 0,015% para uso em lesões de face e couro cabeludo, com uso indicado por três dias consecutivos (uma bisnaga/dia), e na concentração de 0,05% para uso em outras áreas corporais por dois dias consecutivos. O MI age por mecanismo de ação duplo de efeitos citotóxico e imunomodulatório mediado por neutrófilos.¹⁴⁵ Os efeitos adversos esperados com o tratamento incluem eritema (94%), edema (79%), vesiculação (56%), formação de crostas (80%), descamação (85%), erosão e ulceração (32%), o pico ocorre quatro dias após o término do curso de tratamento nas lesões faciais e entre o terceiro e o oitavo dia nas lesões extrafaciais.¹⁴⁶

Estudos controlados por placebo evidenciaram taxa de resposta completa com MI 37%-44% nas ceratoses actínicas faciais e de couro cabeludo e de 39%-42% nas lesões de tronco e extremidades. Essa resposta foi mantida no seguimento de 12 meses em 46,1% das lesões faciais e em 44% das lesões extrafaciais tratadas.¹⁴⁶ Além disso, de 171 pacientes avaliados nesses estudos apenas três apresentaram efeitos adversos leves não relacionados ao tratamento.¹⁴⁷ Estudo

longitudinal na população brasileira com 27 pacientes tratados demonstrou resposta completa em 53,8% das ceratoses actínicas faciais e em 42,8% das lesões extrafaciais tratadas. Além disso, o tratamento foi bem tolerado.¹⁴⁸

Além dos estudos controlados por placebo, existem estudos que comparam o uso de MI com outras modalidades terapêuticas, como diclofenaco de sódio gel e 5-FU. Estudo de fase IV que comparou MI com diclofenaco gel para tratamento de ceratoses actínicas grau I e II de face e couro cabeludo observou resposta completa após um ciclo de tratamento com mebutato de ingenol de 34% das lesões tratadas e de 23% após 90 dias de uso de diclofenaco gel; após um segundo tratamento, as taxas de resposta completa foram de 53% para o grupo ingenol e de 45% para o grupo diclofenaco ($p < 0,001$).¹⁴⁹ Outro estudo comparou o uso de MI por três dias consecutivos em ceratoses actínicas faciais com 5-FU, aplicado duas vezes ao dia por período de quatro semanas, em relação ao perfil de efeitos adversos e perfil de segurança. Ambos os tratamentos mostraram-se seguros e a taxa de desistência foi semelhante entre os grupos tratados; no entanto, o pico e a duração das reações cutâneas locais diferiram entre os grupos: com MI, o pico ocorreu em quatro dias, com duração média de 15 dias; com 5-FU, o pico ocorreu em 29 dias e os sintomas perduraram até o 36º dia.¹⁵⁰

O grau de recomendação para o MI é forte para tratamento de campo de cancerização em pacientes imunocompetentes e é menos valioso para pacientes com lesões localizadas.⁷⁶ Pela falta de estudos, não é possível tecer uma recomendação de seu uso para pacientes imunossuprimidos, embora Muhlstadt tenha descrito um único caso de paciente transplantado renal imunossuprimido com resposta parcial ao MI para tratamento de ceratoses actínicas faciais.¹⁵¹

Terapia fotodinâmica

A TFD consiste em usar um agente fotossensibilizante e uma fonte luminosa de comprimento de onda apropriado para produzir espécies reativas de oxigênio, que irão destruir as lesões-alvo por meio de uma reação fotoquímica.^{152,153} Essa reação é conseguida pela aplicação de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou de metilaminolevulinato (MAL), que são os precursores de metabólitos fotoativos (protoporfirina IX) mais usados; esses metabólitos se acumulam nas células neoplásicas e, ao serem ativados pela luz visível, levam à formação de espécies reativas de oxigênio e *singlets* de oxigênio.¹⁵² Como resultado, essas espécies reativas de oxigênio iniciam uma cascata bioquímica de eventos que induzem a morte da célula-alvo por apoptose ou necrose e um efeito imunomodulatório.¹⁵⁴

A reação fotoquímica para cada agente fotossensibilizante ocorre após irradiação com fonte luminosa de determinado comprimento de onda no espectro da luz visível.¹⁵⁵ Existem quatro picos da absorção de porfirinas no espectro da luz visível – o maior deles no espectro da luz azul, a 410 nm, com picos menores a 540 nm, 580 nm e 635 nm.¹⁵⁶ A luz vermelha (625-740 nm) penetra mais profundamente do que a azul, atinge até 3 mm de profundidade e é mais usada para tratamento de lesões espessas. Já o espectro da luz azul (440-485 nm) atinge 1 a 2 mm de profundidade e pode ser usado no tratamento de lesões mais

superficiais.¹⁵⁷ A fonte de luz mais usada é fornecida por aparelhos de *light emitting diode* (LED), considerados o padrão-ouro, porém luz intensa pulsada, luz de halogênio ou xenônio, laser de argônio, laser Nd:YAG e laser de corante pulsado também são usados.¹⁵⁸ Antes da aplicação do agente fotossensibilizante sobre a área a ser tratada, recomenda-se curetagem superficial das lesões.¹⁵⁶ Alguns métodos podem ser usados para potencializar a permeação do agente fotossensibilizante, como microagulhamento, laser fracionado ablativo e aplicação de calcipotriol.^{156,159,160} De acordo com revisão da Cochrane para manejo de ceratoses actínicas, a TFD com ALA ou com MAL é efetiva tanto se for usada luz de LED vermelha quanto com LED azul, sem alteração na efetividade.¹³³

No Brasil, o agente fotossensibilizante disponível para TFD é o MAL. No protocolo de TFD convencional, uma camada de 1 mm do produto deve ser aplicada na área a ser tratada e ocluída por 3 horas; após esse período, é indicado remover o produto remanescente da superfície cutânea e prossegue-se à irradiação com a fonte de luz escolhida. Os principais ensaios clínicos randomizados que avaliam a taxa de resposta completa três meses após a TFD com ALA demonstram que 69%-91% dos pacientes tratados obtiveram eliminação completa das lesões.¹⁶¹ A remissão completa com a técnica que usa MAL em três meses ocorre em 90% dos casos.¹⁶² Além disso, resultados cosméticos considerados excelentes são observados em 91% a 98% dos pacientes tratados.¹⁶³ No seguimento de 12 meses, recorrências são observadas em cerca de um quarto dos pacientes tratados com TFD (24%).¹⁶⁴ Isso faz da TFD uma opção com grau de recomendação forte para tratamento das ceratoses actínicas e do campo de cancerização.^{165,166} Por outro lado, os efeitos colaterais são frequentes. Cerca de 20% dos pacientes queixam-se de dor considerada forte (graduação da dor acima de 6 em uma escala de 0 a 10) durante a emissão dos LEDs e permanecem com eritema e descamação mais intensos por até 21 dias.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Uma limitação da TFD é seu uso em lesões pigmentadas que diminuem a eficácia da reação fotoquímica, uma vez que o pigmento melânico compete com a protoporfirina IX na absorção pela luz, reduz o efeito fotodinâmico desejado.¹⁷⁰

Mais recentemente, a TFD com luz do dia foi descrita como uma técnica que apresenta taxas de resposta similares à TFD convencional, porém com menos efeitos colaterais relacionados à irradiação.¹⁷¹ A técnica consiste em aplicar o creme com MAL e após 30 minutos de incubação, sem oclusão, o paciente é exposto à luz do dia por aproximadamente duas horas, o que possibilita a ativação do MAL pelos comprimentos da luz visível, que variam de 380 a 740 nm.¹⁷² A TFD com luz do dia tem sua principal recomendação para tratamento de ceratoses actínicas não pigmentadas grau I e II.¹⁷² Estudo em amostra de 20 pacientes brasileiros (Fortaleza, CE) com ceratoses actínicas de face e couro cabeludo submetidos à técnica demonstrou excelente tolerabilidade dos pacientes; 80% deles relataram incômodo mínimo durante o período de irradiação.¹⁷¹ Estudos que comparam TFD convencional com TFD com luz do dia demonstraram efetividade e segurança semelhantes das técnicas para tratamento de ceratoses actínicas grau I e II de face e couro cabeludo.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Para tratamento de lesões múltiplas e campo de cancerização, tanto a TFD com

ALA quanto com MAL têm grau de recomendação forte. Novamente, a ausência de ensaios clínicos em pacientes imunocomprometidos e o desafio que é tratar ceratoses nesses pacientes conferem um grau de recomendação fraco para essa indicação.⁷⁶

Diclofenaco

O uso de gel de diclofenaco 3%, um anti-inflamatório não esteroide, mais ácido hialurônico 2,5%, usado para aprimorar a permeação do diclofenaco na epiderme, para tratamento de ceratoses actínicas, é recomendado com aplicação duas vezes ao dia mínimo de 60 a 90 dias.¹⁷⁶ O mecanismo de ação proposto é a inibição da ciclooxigenase-2 (COX-2), que leva à redução na síntese de prostaglandinas e à inibição da diferenciação celular e da angiogênese, à indução de apoptose e a alterações na proliferação celular.¹⁷⁷ O diclofenaco ainda ativa receptores hormonais nucleares envolvidos na diferenciação celular e na apoptose.¹⁷⁷ O uso de gel de diclofenaco por 90 dias resulta em resposta completa das lesões em 50% dos pacientes tratados e, se usado por 60 dias, em 33% deles.¹⁷⁶ Em relação à eficácia em longo prazo, estudo mais recente encontrou remissão sustentada após um ano em 95% daqueles pacientes inicialmente com resposta completa e em 45% dos imunossuprimidos com resposta completa inicial tratados com 90 dias do gel de diclofenaco.¹⁷⁸ Além disso, de acordo com estudo de Segatto et al. que comparou o uso de 5-FU 5% duas vezes ao dia por quatro semanas e gel de diclofenaco 3% duas vezes ao dia por 12 semanas, embora a redução no número total de ceratoses actínicas tenha sido significativamente maior no grupo que usou o 5-FU ($p < 0,001$), houve maior tolerância e menor número de efeitos adversos no grupo do diclofenaco (93,3% para 5-FU vs. 38,4% para diclofenaco, $p = 0,008$).¹⁷⁹ Uma possível limitação ao tratamento de ceratose actínica com gel de diclofenaco é a adesão ao longo tratamento, que varia de 60 a 90 dias ($p = 0,008$).⁷⁶

Assim, o tratamento com gel de diclofenaco pode ser uma opção para pacientes que não toleraram outras modalidades de tratamento tópico para ceratoses actínicas.^{180,181}

Tratamentos ablativo-cirúrgicos

Curetagem

A curetagem sob anestesia local para tratamento de ceratose actínica pode ser feita de forma isolada ou em associação com eletrodissecação. Esse processo parece incrementar a resolução de potenciais células displásicas remanescentes e também alcançar hemostasia. Uma opção à eletrodissecação é a crioterapia.¹³⁰ Como monoterapia, a curetagem tem especial indicação para pacientes com poucas lesões, em especial ceratoses actínicas hiperqueratóticas. É um método frequentemente usado no cenário de pacientes com grande variabilidade clínica de ceratoses como terapia complementar para lesões resistentes à terapia de campo de cancerização, além de permitir envio do material para análise histopatológica.¹³⁰ Desvantagens em relação ao método incluem necessidade de anestesia injetável da área, tempo de cicatrização, que pode ser prolongado quando forem tratadas lesões nos membros inferiores, e risco de hiperpigmentação ou hipopigmentação residual na área

tratada.^{76,130} A falta de ensaios clínicos randomizados que avaliem o tema faz com que o grau de recomendação do procedimento seja fraco, apesar de ser amplamente feito na prática diária.⁷⁶

Crioterapia

É um método destrutivo usado para tratamento pontual de ceratose actínica que usa nitrogênio líquido (NL) para executar processo de congelamento e descongelamento tecidual que leva à destruição tecidual.¹⁸² É o tratamento de eleição em muitos casos de lesões isoladas e em pequeno número, em que pese a correta análise da área tratada em vistas à identificação de um campo de cancerização. A técnica consiste em aplicar o NL na forma de spray ou em algum objeto que exerça pressão direta na pele, como um cotonete.¹⁸² Em sua forma líquida, o NL está em uma temperatura de -196 °C, permanece em temperatura negativa quando em contato com a pele (idealmente aproximadamente -50 °C). O congelamento pode atingir até 10 mm de profundidade, de acordo com a duração e a distância da aplicação.¹⁸³

A eficácia da técnica pode variar de 69% de resposta completa das lesões com congelamento superior a 5 segundos até 83% com mais de 20 segundos.¹⁸⁴ Alterações histológicas foram observadas em ceratoses actínicas tratadas com crioterapia depois de 10 segundos de duração: houve redução na atipia de queratinócitos, na espessura epidérmica e do estrato córneo e no infiltrado linfocítico.¹⁸⁵ Os estudos disponíveis que consideraram o congelamento em ciclo único ou em ciclo duplo compararam a efetividade da crioterapia com TFD; um estudo fez sessões com ciclos únicos (10') de crioterapia, repetida a cada três meses conforme a necessidade de cada paciente, e atingiu resposta completa em 85% dos casos tratados em 12 meses.¹⁸⁶ Outro estudo usou ciclo duplo de crioterapia (tempo de congelamento não informado) em uma única sessão e atingiu resposta completa em 88% dos casos tratados em 24 meses de seguimento.¹⁸⁶ Um terceiro estudo comparou TFD com MAL e crioterapia (ciclo duplo) em ceratoses actínicas; aos 12 meses de seguimento, a resposta completa com TFD foi de 89,1% *versus* 86,1% com crioterapia, sem diferença estatística entre os grupos.¹⁸⁷

Efeitos adversos descritos envolvem dor e sensação de queimação durante o procedimento, bem como eritema, edema, vesiculação durante os dias seguintes e hipopigmentação residual.¹⁸⁴ Devido à hipopigmentação residual, é importante ter cuidado com o tempo de congelamento, especialmente em pacientes de fototipo alto. Apesar de seu amplo uso na prática dermatológica, na remissão completa sustentada da crioterapia em pacientes com lesões circunstanciais após um ano de acompanhamento, o resultado é inferior (apenas 28%) ao observado com 5-FU (54%) e imiquimode (73%), justamente pelo fato de alguns pacientes terem sintomas pré-clínicos nas adjacências das lesões tratadas.¹³³

A crioterapia é uma modalidade terapêutica de baixo custo, fácil acessibilidade e boa adesão ao tratamento por parte do paciente devido ao modo de aplicação em consultório. Além disso, pode ser usada circunstancialmente sobre as lesões associada a tratamentos de campo de cancerização.^{188,189} Desvantagens incluem o fato de o método isolado não possibilitar tratamento de campo de cancerização e os graus variados de desconforto no momento

da aplicação e na recuperação citados. De qualquer modo, o grau de recomendação para tratamento de lesões circunstanciais em pacientes imunocompetentes é forte, enquanto em pacientes imunossuprimidos o efeito é mais limitado.⁷⁶

Laser de CO₂

Lasers induzem necrose coagulativa, ablação e hipertermia, o que leva à destruição lesional. Uma passada única do laser de CO₂ não fracionado poderia ser usada para remoção de lesões superficiais da epiderme, como ceratoses actínicas. O uso de laser não fracionado de CO₂ 10.600 nm tem comprimento de onda absorvido pela água, resulta em destruição tecidual não específica. Ele pode ser usado para tratamento de campo de cancerização ou para lesões circunstanciais. Nas lesões circunstanciais, os resultados no clareamento completo das lesões nos primeiros meses se assemelham aos obtidos com a crioterapia (72,8% no grupo do laser *versus* 78% para crioterapia); no entanto, no seguimento em longo prazo as lesões tratadas com laser de CO₂ apresentam menores taxas de resposta sustentada – apenas 37% dos pacientes tratados com laser permanecem sem lesões *versus* 66,8% dos tratados com crioterapia.¹⁹⁰ Além disso, como é um procedimento operador dependente, a técnica é influenciada pela experiência e familiaridade do profissional.⁷⁶ Além disso, há risco de infecção secundária, cicatrizes inestéticas e discromias. Devido ao risco aumentado de infecção em pacientes imunossuprimidos, o uso do laser de CO₂ para tratamento de campo de cancerização não é recomendado e deve ser usado apenas para lesões circunstanciais nesses pacientes.⁷⁶ Não obstante, o uso de laser de CO₂ pode ser considerado para ceratoses actínicas, porém o grau de recomendação em pacientes imunocompetentes é fraco.¹⁹¹

Prevenção

Retinoides tópicos

Um dos primeiros estudos com retinoides tópicos e ceratoses actínicas data de 1970: uma série de casos de 60 pacientes que relatou benefícios do uso de tretinoína a 0,1%-0,3% para redução nas contagens de ceratoses actínicas de cerca de 50%.¹⁹² Estudos subsequentes demonstraram que a tretinoína em menor concentração (0,05%) não apresentava tanta efetividade, com redução máxima de 45% na contagem de ceratoses actínicas.^{193,194} Todavia, apesar desses resultados positivos iniciais, estudos mais recentes que avaliam o uso de retinoides tópicos em amostra significativa (> 1.000 indivíduos) não demonstraram eficácia na redução do surgimento de CECs e CBCs em pacientes de risco, sem benefício na redução da contagem de ceratoses actínicas.^{195,196}

Peelings seriados

Alguns estudos descrevem o efeito de peelings seriados com ácido glicólico, ácido tricloroacético (ATA) e ácido salicílico em modelos animais expostos previamente à radiação UV e demonstram redução de p53 mutada e da expressão de mRNA de COX-2, demonstra-se a possível função na prevenção tumoral.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Em humanos, há poucos estudos com alto nível de evidência no assunto. Um estudo fez sessão única de peeling de Jessner e ATA 35% e apresentou

efetividade semelhante ao uso de 5-FU duas vezes ao dia por três semanas em estudo *split-face* com 15 pacientes com ceratoses actínicas faciais.²⁰⁰ Houve redução de 75% no número total de lesões em ambos os grupos, além de redução semelhante entre as hemifaces na atipia queratínocítica, paraceratose, hiperkeratose e inflamação na análise histopatológica.

Mais recentemente, a associação de peeling de ácido glicólico ou Jessner com 5-FU a 5% em intervalos quinzenais demonstrou efetividade para tratamento de campo de cancerização.²⁰¹ Trinta e uma pacientes foram submetidas a sessões até remissão lesional completa ou até completar 10 sessões. O tratamento foi efetivo e de boa tolerabilidade e apenas cinco pacientes apresentaram recidivas após 36 meses de seguimento.

Retinoides orais

Os retinoides orais, derivados sintéticos da vitamina A, são usados para quimioprevenção de CPNM em pacientes de alto risco, tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos, inclusive ainda pacientes que apresentam genodermatoses, como xeroderma pigmentoso.²⁰²⁻²⁰⁴ As principais medicações descritas nos estudos são acitretina, etretinato e isotretinoína; a acitretina é a que apresenta maior grau de evidência em relação ao seu efeito protetor.²⁰⁵ Diversos mecanismos de ação são propostos para explicar o efeito quimiopreventivo dos retinoides, inclusive imunomodulação, apoptose, promoção da diferenciação celular e inibição da queratinização e proliferação celular.²⁰² O primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou 100 pacientes com ceratoses actínicas e o uso de etretinato 5 mg três vezes por semana por dois meses observou remissão completa ou parcial das ceratoses actínicas em 84% (37 de 44 pacientes) do grupo tratado *versus* 5% (2 de 42 pacientes) no grupo placebo.²⁰⁶

Posteriormente, ensaio clínico com 44 transplantados usou acitretina 30 mg ao dia por seis meses e observou redução de 13,4% das ceratoses actínicas no grupo tratado *versus* aumento do número de ceratoses actínicas em 28,2% no placebo.²⁰⁷ Além disso, houve redução no surgimento de novos CECs no grupo tratado com acitretina: apenas 2 dos 19 pacientes do grupo intervenção (11%) desenvolveram CECs *versus* 9 dos 19 pacientes do grupo placebo (47%) (redução relativa do risco de desenvolver CECs de 78% para pacientes que fazem uso de acitretina).^{205,207} Smit et al. avaliaram o uso de acitretina 0,4 mg/kg/dia em 33 transplantados renais por três meses com exame histológico e imuno-histoquímico; modificações observadas nas ceratoses actínicas incluíram redução da espessura epidérmica ($p < 0,002$) e normalização no padrão de queratinização K10 ($p < 0,02$). No entanto, não houve modificação na proliferação celular, o que poderia explicar a recorrência precoce de ceratoses actínicas após a suspensão da acitretina.²⁰⁸ Dados a respeito da dose ideal e duração do tratamento não são definidos na literatura.²⁰³

Nicotinamida oral

A nicotinamida, forma amida da vitamina B3, é um cofator para a produção de ATP que impede a depleção de ATP e o bloqueio glicolítico induzido pela radiação UV e, portanto, auxilia no reparo do DNA. Além disso, a nicotinamida reduz

a imunossupressão induzida pela radiação UV sem alterar a imunidade basal. Os estudos para prevenção de ceratoses actínicas são poucos e o uso para esse propósito ainda é debatido.

Em estudo que avaliou o uso da nicotinamida como agente quimioprotetor para reduzir o surgimento de novas lesões de CPNM e de ceratoses actínicas em pacientes de alto risco, a medicação foi efetiva quando usada na dose de 1g diário, dividida em duas tomadas. Após 12 meses de seguimento, houve redução de 23% das taxas de surgimento dessas lesões em comparação com o grupo placebo ($p = 0,02$), com redução tanto de novos CBCs (redução de 20%) quanto de CECs (redução de 30%) e ceratoses actínicas (13%). Esse efeito protetor seria mantido apenas durante o uso da medicação, que apresentou um bom perfil de segurança. No entanto, estudos subsequentes são necessários para confirmar a reprodutibilidade dos efeitos benéficos encontrados, bem como o tempo de tratamento adequado.²⁰⁹

Fotoproteção

Independentemente do tipo de tratamento, todos os pacientes com ceratose actínica devem ser orientados quanto à fotoproteção física e uso de filtros solares como adjuvante ao tratamento e para prevenir o surgimento de novas lesões.^{132,210} O uso regular de protetor solar com fator de proteção solar (FPS) acima de 15 reduz o desenvolvimento de novas ceratoses actínicas em pacientes imunocompetentes, varia de uma redução de 50% no número de novas lesões em um ano (estudo usou FPS 29) e de 37% em dois anos (estudo usou FPS 16) ($p < 0,05$).^{211,212} Além disso, pacientes que mais se beneficiam com redução da velocidade de desenvolvimento de novas ceratoses actínicas são mais jovens, que não tiveram CPNM prévio e que se bronzeiam após pegar sol (fototipo \geq III).²¹¹ Em relação aos pacientes imunocomprometidos, estudo caso-controle que seguiu 120 pacientes imunossuprimidos por 24 meses observou que o uso de protetor solar FPS 50 de amplo espectro reduziu de maneira significativa o surgimento de novas lesões no grupo intervenção ($p < 0,05$).⁵⁶ O efeito do uso diário de protetor solar na regressão espontânea das ceratoses actínicas também é observado, tanto em pacientes imunocompetentes quanto imunossuprimidos; essa regressão é superior à observada nas lesões dos pacientes que não usam protetor solar.^{56,210,212,213} Além disso, o uso diário de protetor solar reduz a incidência de novos CECs ($p < 0,01$).^{56,213}

Mais recentemente, estudos com uso de fotoliase, enzima reparadora do DNA celular com ação fotoprotetora de amplo espectro, ativada quando o indivíduo se expõe à luz visível azul, parecem demonstrar benefício em seu uso nos pacientes com ceratoses actínicas e com campo de cancerização.^{214,215} Em estudo que avaliou o uso de fotoliase em pacientes submetidos à TFD, nove meses após o procedimento nenhum dos 15 pacientes do grupo que usou fotoliase diariamente necessitou de novo tratamento de campo de cancerização *versus* 67% ($n = 10$) dos 15 pacientes no grupo que usou protetor solar regular com FPS 50.²¹⁵

Considerações finais

Ceratoses actínicas representam uma condição cutânea de impacto na qualidade de vida dos pacientes e um

importante precursor de neoplasias cutâneas.⁹² Por esse motivo, o reconhecimento e pronto tratamento são de extrema importância, uma vez que podemos agir e evitar a progressão da lesão. Nesse sentido, aspectos clínicos e de técnicas não invasivas de imagem, especialmente a dermatoscopia, auxiliam nessa tarefa. As opções terapêuticas disponíveis são extensas e a escolha da melhor opção deve ser individualizada dentro do contexto de cada paciente e, sempre que possível, fundamentada por evidência científica.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Clarissa Prieto Herman Reinehr: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; composição do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Renato Marchiori Bakos: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; participação no design do estudo; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Questões EMC

1. Assinale a afirmativa incorreta:

- a) No Brasil, as ceratoses actínicas representam o quarto diagnóstico dermatológico mais frequente.
- b) A maior prevalência de ceratoses actínicas no Brasil encontra-se na Região Sudeste.
- c) No cenário internacional, as ceratoses actínicas apresentam prevalência mais elevada na Austrália do que na Europa.
- d) Em pacientes com mais de 65 anos, as ceratoses actínicas representam o principal motivo de consulta dermatológica no Brasil.

2. A respeito do efeito da radiação ultravioleta UVA na carcinogênese, é correto afirmar que:

- a) É responsável por alterações no gene da telomerase.
- b) Promove mutações na proteína p53.
- c) Promove mutações do DNA com substituição de guanina (G) por timina (T).
- d) Promove erros no reparo de dímeros de ciclobutano pirimidina e na produção de 6-4 fotoprodutos.

3. Características adicionais consideradas de risco para desenvolvimento de ceratoses actínicas incluem:

- a) Telangiectasias na face e efélides.
- b) Elastose solar e *cutis rhomboidalis nuchae*.
- c) As opções A e B estão incorretas.
- d) As opções A e B estão corretas.

4. Em relação à localização preferencial das ceratoses actínicas, assinale a opção correta:

- a) 75% das lesões localizam-se nos membros inferiores e na face.
- b) Localizam-se em áreas fotoexpostas, como face, couro cabeludo em indivíduos calvos, colo, região cervical, ombros, antebraços e dorso das mãos.
- c) As opções A e B estão corretas.
- d) Nenhuma opção está correta.

5. Entre os achados histopatológicos das ceratoses actínicas, pode-se incluir:

- a) Sinal da bandeira: alternância de paraceratose e ortoceratose no estrato córneo.
- b) A paraceratose ocorre sobre a área do acrossiríngio e do acrotríqueo.
- c) Não ocorre perda da polaridade dos queratinócitos.
- d) Uma vez que se trata de lesão pré-neoplásica, não há atipia de queratinócitos.

6. Em relação ao campo de cancerização, é correto afirmar que:

- a) O conceito foi suplantado pelo modelo de carcinogênese em múltiplas etapas.
- b) Ocorre unicamente em pacientes com genodermatoses, como xeroderma pigmentoso e síndrome de Bloom.
- c) Caracteriza-se por alterações pré-neoplásicas do epitélio após longa exposição à radiação UV e é constituído por lesões em diferentes fases.
- d) Diz respeito a ceratoses actínicas múltiplas, bem delimitadas e de fácil contagem em determinada área corporal.

7. Em relação à dermatoscopia de ceratoses actínicas faciais, é correto afirmar que:

- a) É método sensível, porém pouco específico para o diagnóstico de ceratose actínica.
- b) É método com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de ceratose actínica.
- c) O método é pouco usado devido à complexidade de execução.
- d) É pouco sensível, embora altamente específico para o diagnóstico de ceratose actínica.

8. Sobre a evolução das ceratoses actínicas para CEC, é incorreto afirmar que:

- a) 60% a 80% dos CECs desenvolvem-se em áreas de ceratoses actínicas.
- b) O risco de evolução para CEC é similar em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos.
- c) O tempo médio de transformação das ceratoses actínicas para lesões invasivas é de 24,6 meses.
- d) O modelo de carcinogênese em múltiplas etapas é aplicado para explicar a transformação maligna de ceratoses actínicas.

9. A respeito do uso de 5-FU no tratamento de ceratose actínica, é incorreto:

- a) Em relação à tolerabilidade, a concentração a 5% foi preferida pelos pacientes nos estudos.
- b) 5-FU age por meio da interferência na síntese de DNA por inativação irreversível da timidilato sintetase.
- c) O grau de recomendação para uso de 5-FU a 0,5% para tratamento de campo de cancerização em pacientes imunocompetentes é forte.
- d) O uso de 5-FU a 0,5% associado a ácido salicílico a 10% aumenta a permeação do 5-FU.

10. Em relações aos métodos preventivos para ceratoses actínicas e câncer de pele não melanoma, é correto afirmar que:

- a) Retinoides tópicos são efetivos e seguros para redução do número de novos CECs e CBCs, além de reduzir a contagem de ceratoses actínicas após três meses de uso.
- b) Dentre os retinoides sistêmicos, a isotretinoína demonstrou maior efetividade na redução do número de novos CECs e CBCs em pacientes de alto risco.
- c) A nicotinamida oral tem sido descrita como agente promissor em reduzir o surgimento de novas lesões de câncer de pele não melanoma e de ceratoses actínicas em pacientes de alto risco.
- d) O uso de protetor solar tem benefício unicamente na prevenção de novas ceratoses actínicas.

Gabarito:

Albinismo: epidemiologia, genética, caracterização cutânea e fatores psicossociais. *An Bras Dermatol.* 2019;94(5):503-520.

1. c	3. a	5. d	7. a	9. a
2. b	4. c	6. c	8. b	10. d

Referências

- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87:425-34.
- Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: A critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:138-50.
- Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:11-7.
- Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J.* 2000;93:650-5.
- Fu W, Cockerell CJ. The Actinic (Solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol.* 2003;139:66-70.
- Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007;156:8-12.
- Ko CJ. Actinic keratosis: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:249-53.
- Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S10-9.
- Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S20-7.
- Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg.* 2006;32:1045-9.
- Lucas R, Prüss-Üstün A. World Health Organization. Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization, Public Health and the Environment; 2006.
- Flohil SC, van der Leest RJ, Dowlathshahi EA, Hofman A, de Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:1971-8.
- Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131:455-64.
- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42 Pt 2:4-7.
- Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74:1308-12.
- Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude. *Br J Dermatol.* 1998;139:1033-9.
- Feldman SR, Fleischer AB Jr, McConnell RC. Most common dermatologic problems identified by internists, 1990-1994. *Arch Intern Med.* 1998;158:726-30.
- Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer.* 1990;65:2811-7.
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142:1154-9.
- Ferrándiz C, Plazas MJ, Sabaté M, Palomino R. EPIQA Study Group Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:674-80.
- Eder J, Prillinger K, Korn A, Geroldinger A, Trautinger F. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Austria. *Br J Dermatol.* 2014;171:1415-21.
- Lee JH, Kim YH, Han KD, Park YM, Lee JY, Park YG, et al. Incidence of Actinic Keratosis and Risk of Skin Cancer in Subjects with Actinic Keratosis: A Population-based Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:382-3.
- Zhao Y, Li CY, Wen CM, Wei YB, Li RY, Wang G, et al. The prevalence of actinic keratosis in patients visiting dermatologists in two hospitals in China. *Br J Dermatol.* 2016;174:1005-10.
- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2006;81:549-58.
- Dergham AP, Muraro CC, Ramos EA, Mesquita LAF, Colloço LM. Distribuição dos diagnósticos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de pele no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *An Bras Dermatol.* 2004;79:555-9.
- Ishioka P, Marques SA, Hirai AT, Marques MEA, Hirata SH, Yamada S, et al. Prevalence of precancerous skin lesions and non-melanoma skin cancer in Japanese-Brazilians in Bauru, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009;25:965-71.
- Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:1045-52.
- Agale S, Bharambe B, Bhatia V, D'Costa G. Childhood actinic keratosis in an albino transforming into squamous cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J.* 2012;3:199.
- Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Akasaka E, Mizukami H, Abe Y, et al. Case of oculocutaneous albinism complicated with squamous cell carcinoma Bowen's disease and actinic keratosis. *J Dermatol.* 2014;41:863-4.
- Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer.* 2005;5:564-73.
- Fargnoli MC, Altomare G, Benati E, Borgia F, Broganelli P, Carbone A, et al. Prevalence and risk factors of actinic keratosis in patients attending Italian dermatology clinics. *Eur J Dermatol.* 2017;11-12:599-608.
- Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany × analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:309-13.
- Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C. Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006;142:722-6.
- Hensen P, Müller ML, Haschemi R, Ständer H, Luger TA, Sunderkötter C, et al. Predisposing factors of actinic kera-

- tosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol.* 2009;19:345–54.
35. Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, Kashgarian M. Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling. *Cancer.* 1974;34:345–9.
 36. Engel A, Johnson ML, Haynes SG. Health effects of sunlight exposure in the United States Results from the first National Health and Nutrition Examination Survey, 1971-1974. *Arch Dermatol.* 1988;124:72–9.
 37. Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115:649–55.
 38. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74:1302–7.
 39. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:650–3.
 40. Spencer J. Understanding actinic keratosis: epidemiology, biology, and management of the disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S1.
 41. Timares L, Katiyar SK, Elmets CA. DNA damage, apoptosis and langerhans cells ? Activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem Photobiol.* 2008;84:422–36.
 42. Dodds A, Chia A, Shumack S. Actinic keratosis: rationale and management. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4:11–31.
 43. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* 2007;157:18–20.
 44. Wang L, Eng W, Cockerell CJ. Effects of ultraviolet irradiation on inflammation in the skin. *Adv Dermatol.* 2002;18:247–86.
 45. Bowden GT. Prevention of non-melanoma skin cancer by targeting ultraviolet-B-light signalling. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:23–35.
 46. Zheng ZS, Chen RZ, Prystowsky JH. UVB radiation induces phosphorylation of the epidermal growth factor receptor, decreases EGF binding and blocks EGF induction of ornithine decarboxylase gene expression in SV40-transformed human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 1993;2:257–65.
 47. Simon MM, Aragane Y, Schwarz A, Luger TA, Schwarz T. UVB light induces nuclear factor kappa B (NF kappa B) activity independently from chromosomal DNA damage in cell-free cytosolic extracts. *J Invest Dermatol.* 1994;102:422–7.
 48. Engelberg D, Klein C, Martinetto H, Struhl K, Karin M. The UV response involving the Ras signaling pathway and AP-1 transcription factors is conserved between yeast and mammals. *Cell.* 1994;77:381–90.
 49. Devary Y, Rosette C, DiDonato JA, Karin M. NF-kappa B activation by ultraviolet light not dependent on a nuclear signal. *Science.* 1993;261:1442–5.
 50. Heck DE, Gerecke DR, Vetrano AM, Laskin JD. Solar ultraviolet radiation as a trigger of cell signal transduction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;195:288–97.
 51. Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, Leverkus M, Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma ? a role for antiapoptotic signalling pathways. *Br J Dermatol.* 2009;161:107–15.
 52. D'Costa AM, Robinson JK, Maududi T, Chaturvedi V, Nickoloff BJ, Denning MF. The proapoptotic tumor suppressor protein kinase C-delta is lost in human squamous cell carcinomas. *Oncogene.* 2006;25:378–86.
 53. Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries; EPI-DERM group. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:5–11.
 54. Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:715–20.
 55. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8–18.
 56. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 2009;161:78–84.
 57. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:253–61.
 58. Nshan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses ? a systematic review. *Eur J Dermatol.* 2013;23:14–32.
 59. Iannacone MR, Sinnya S, Pandeya N, Isbel N, Campbell S, Fawcett J, et al. Prevalence of Skin Cancer and Related Skin Tumors in High-Risk Kidney and Liver Transplant Recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1382–6.
 60. Jiyad Z, Marquart L, O'Rourke P, Green AC. The natural history of actinic keratoses in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:162–4.
 61. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:1–17.
 62. Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic keratoses, actinic field change and associations with squamous cell carcinoma in renal transplant recipients in Manchester, UK. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:830–4.
 63. Howard MD, Su JC, Chong AH. Skin Cancer Following Solid Organ Transplantation: A Review of Risk Factors and Models of Care. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:585–97.
 64. Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2017;153:1270–7.
 65. Passos da Rocha F, Menezes AMB, Larangeira de Almeida Junior H, Tomasi E. Marcadores e fatores de risco para ceratoses actínicas e carcinomas basocelulares: um estudo de caso-controle. *An Bras Dermatol.* 2004;79:441–54.
 66. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Ger Soc Dermatol.* 2007;5:970–6.
 67. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol.* 2004;22:189–96.
 68. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:8–10.
 69. Butani A, Arbesfeld DM, Schwartz RA. Premalignant and early squamous cell carcinoma. *Clin Plast Surg.* 2005;32:223–35.
 70. Mantese SA, de O, Diogo PM, Rocha A, Berbert ALCV, Ferreira AKM, Ferreira TC. Corno cutâneo: estudo histopatológico retrospectivo de 222 casos. *An Bras Dermatol.* 2010;85:157–63.
 71. Vieira RA, Minicucci EM, Marques MEA, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol.* 2012;87:105–14.
 72. Cohn BA. From sunlight to actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:143–4.
 73. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6:963–8.
 74. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88:775–86.

75. Quaedly PJF, Ostertag JU, Krekels GA, Neumann HAM. Delayed wound healing after three different treatments for widespread actinic keratosis on the atrophic bald scalp. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2003;29:1052–6.
76. Werner RN, Jacobs A, Rosumeck S, Erdmann R, Sporbeck B, Nast A. 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;29:e1–66.
77. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, 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;24:738–43.
78. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1303–7.
79. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol*. 2014;32:80–7.
80. Goldberg LH, Joseph AK, Tschien JA. Proliferative actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 1994;33:341–5.
81. Rosen T, Leibold MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:S2–9.
82. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*. 2017;177:350–8.
83. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Micantonio T, Di Stefani A, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2006;155:951–6.
84. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernández-Núñez A, Castaño E, Romero-Maté A, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2012;148:1159–64.
85. Martín JM, Bella-Navarro R, Jordá E. Vascular patterns in dermoscopy. *Actas Dermosifiliográficas*. 2012;103:357–75.
86. Kittler H, Marghoob AA, Argenziano G, Carrera C, Curiel-Lewandrowski C, Hofmann-Wellenhof R, et al. Standardization of terminology in dermoscopy/dermatoscopy: Results of the third consensus conference of the International Society of Dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1093–106.
87. Cuellar F, Vilalta A, Puig S, Palou J, Salerni G, Malvey J. New dermoscopic pattern in actinic keratosis and related conditions. *Arch Dermatol*. 2009;145:732.
88. Zalaudek I, Kreisusch J, Giacomel J, Ferrara G, Catricalà C, Argenziano G. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:377–86, quiz 387–8.
89. Reinehr CPH, Garbin GC, Bakos RM. Dermatoscopic Patterns of Nonfacial Actinic Keratosis: Characterization of Pigmented and Nonpigmented Lesions. *Dermatol Surg*. 2017;43:1385–91.
90. Lee JH, Won CY, Kim GM, Kim SY. Dermoscopic features of actinic keratosis and follow up with dermoscopy: a pilot study. *J Dermatol*. 2014;41:487–93.
91. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, Bombonato C, Zalaudek I. Dermoscopic “signature” pattern of pigmented and nonpigmented facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:e57–9.
92. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, Bondino S, Rosendahl C, Cavicchini S, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:589–97.
93. Moscarella E, Rabinovitz H, Zalaudek I, Piana S, Stanganelli I, Oliviero MC, et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:307–14.
94. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic Keratosis and Non-Invasive Diagnostic Techniques: An Update. *Biomedicine*. 2018;6:8.
95. Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance Confocal Microscopy Criteria for Squamous Cell Carcinomas and Actinic Keratoses. *Arch Dermatol*. 2009;145:766–72.
96. Ulrich M, Zalaudek I, Welzel J. Shining into the White: The Spectrum of Epithelial Tumors from Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*. 2016;34:459–67.
97. Sattler E, Kästle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt*. 2013;18:061224.
98. Aslan F, Demirkesen C, Çağatay P, Tuzuner N. Expression of cytokeratin subtypes in intraepidermal malignancies: a guide for differentiation. *J Cutan Pathol*. 2006;33:531–8.
99. Weiss RA, Guillet GY, Freedberg IM, Farmer ER, Small EA, Weiss MM, et al. The use of monoclonal antibody to keratin in human epidermal disease: alterations in immunohistochemical staining pattern. *J Invest Dermatol*. 1983;81:224–30.
100. Çayirli M, Köse O, Demiriz M. Clinical, dermoscopic and immunohistochemical assessment of actinic keratoses and evaluation of the effectiveness of diclofenac therapy with immunohistochemical analysis. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:389–95.
101. Reed W, Oppedal BR, Eeg Larsen T. Immunohistology is valuable in distinguishing between Paget’s disease Bowen’s disease and superficial spreading malignant melanoma. *Histopathology*. 1990;16:583–8.
102. Saglam O, Salama M, Meier F, Chaffins M, Ma C, Ormsby A, et al. Immunohistochemical staining of palisading basal cells in Bowen’s disease and basal involvement in actinic keratosis: contrasting staining patterns suggest different cells of origin. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:123–6.
103. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol*. 2009;84:469–75.
104. Nascimento MM, Shitara D, Enokihara MM, Yamada S, Pellacani G, Rezza GG. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: Clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:708–15.
105. Pock L, Drlík L, Hercogová J. Dermatoscopy of pigmented actinic keratosis ? a striking similarity to lentigo maligna. *Int J Dermatol*. 2007;46:414–6.
106. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, Longo C, Simonetti V, Zalaudek I. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clin Dermatol*. 2014;32:94–100.
107. Ciudad C, Avilés JA, Suárez R, Lázaro P. Diagnostic utility of dermoscopy in pigmented actinic keratosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:623–6.
108. Uhlenhake EE, Sanguenza OP, Lee AD, Jorizzo JL. Spreading pigmented actinic keratosis: A review. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:499–506.
109. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009;115:2523–30.
110. 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.
111. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and mode-

- ling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest.* 2012;122:464–72.
112. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:991–7.
 113. Smit P, Plomp E, Neumann HA, Thio HB. The influence of the location of the lesion on the absolute risk of the development of skin cancer in a patient with actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:667–71.
 114. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet Lond Engl.* 1988;1:795–7.
 115. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:23–4.
 116. Cohen JL. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3:39–44.
 117. Moon TE, Levine N, Cartmel B, Bangert JL, Rodney S, Dong Q, et al. Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 1997;6:949–56.
 118. Foote JA, Harris RB, Giuliano AR, Roe DJ, Moon TE, Cartmel B, et al. Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer.* 2001;95:7–11.
 119. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, Hester EJ, Kiang S-H, Gill I, et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg.* 2005;31:43–7.
 120. Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:207–9.
 121. Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1998;37:677–81.
 122. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2007;33:1099–101.
 123. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, Van De Kerkhof PCM, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007;157:25–31.
 124. Osterlind A, Hjalgrim H, Kulinsky B, Frenzt G. Skin cancer as a cause of death in Denmark. *Br J Dermatol.* 1991;125:580–2.
 125. Gon A, Minelli L. Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol.* 2011;50:1286–90.
 126. Khalesi M, Whiteman DC, Doi SA, Clark J, Kimlin MG, Neale RE. Cutaneous Markers of Photo-Damage and Risk of Basal Cell Carcinoma of the Skin: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1483–9.
 127. Bakos L, Mastroeni S, Bonamigo RR, Melchi F, Pasquini P, Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population. *An Bras Dermatol.* 2013;88:226–32.
 128. Ianhez M, Fleury LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol.* 2013;88:585–93.
 129. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S28–38.
 130. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007;46:895–904.
 131. De Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;176:20–43.
 132. Arenberger P, Arenbergerova M. New and current preventive treatment options in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:13–7.
 133. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157:34–40.
 134. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Skin Group.* 2012;12. CD004415.
 135. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013;169:250–9.
 136. Vegter S, Tolley K. A Network Meta-Analysis of the Relative Efficacy of Treatments for Actinic Keratosis of the Face or Scalp in Europe. *PLoS One.* 2014;9:e96829.
 137. Szeimies RM. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1619–20.
 138. Guimarães COZ, 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.
 139. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2002;24:990–1000.
 140. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmacoeconomic evaluation. *Cutis.* 2002;70:30–6.
 141. 5-Fluorouracil 0.5% and Salicylic Acid 10.0% (Actikerall). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. [Acessado em 07 ago 2019]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476506/>>.
 142. Vidal D. Topical imiquimod: mechanism of action and clinical applications. *Mini Rev Med Chem.* 2006;6:499–503.
 143. Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B. Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3:20–34.
 144. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:582–90.
 145. Rosen RH, Gupta AK, Tying 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.* 2012;66:486–93.
 146. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:S39–48.
 147. Lebwohl M, Shumack S, Gold LS, Melgaard A, Larsson T, Tying SK. Long-term Follow-up Study of Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Actinic Keratoses. *JAMA Dermatol.* 2013;149:666.
 148. Saraiva MIR, Portocarrero LKL, Vieira MAHB, Swiczar BCC, Westin AT. Ingenol mebutate in the treatment of actinic keratoses: clearance rate and adverse effects. *An Bras Dermatol.* 2018;93:529–34.
 149. Stockfleth E, Harwood CA, Serra-Guillén C, Larsson T, Østerdal ML, Skov T. Phase IV head-to-head randomized controlled

- trial comparing ingenol mebutate 0.015% gel with diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis on the face or scalp. *Br J Dermatol*. 2018;178:433–42.
150. Samorano LP, Torezan LA, Sanches JA. Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1822–7.
 151. Mühlstädt M. Ingenol Mebutate vs Daylight Photodynamic Therapy in a Kidney Transplant Recipient. *Dermatology*. 2016;232 Suppl 1:20–3.
 152. Vignion-Dewalle AS, Baert G, Thecua E, Lecomte F, Vicentini C, Abi-Rached H, et al. Comparison of 10 efficient protocols for photodynamic therapy of actinic keratosis: How relevant are effective light dose and local damage in predicting the complete response rate at 3 months? *Lasers Surg Med*. 2018;50:576–89.
 153. Torezan L, Niwa ABM, Festa Neto C. Terapia fotodinâmica em dermatologia: princípios básicos e aplicações. *An Bras Dermatol*. 2009;84:445–59.
 154. Wan MT, Lin J. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:145–63.
 155. Issa MC, Manela-Azulay M. Photodynamic therapy: a review of the literature and image documentation. *An Bras Dermatol*. 2010;85:501–11.
 156. Wiegell SR. Update on Photodynamic Treatment for Actinic Keratosis. *Current Problems in Dermatology*. 2015;46:122–8.
 157. Bakos RM, Bakos L, Ferlin E, Cestari T, Orlandini T, Rezende R, et al. Terapêutica fotodinâmica com ácido delta-aminolevulinico em neoplasias queratinocíticas superficiais. *An Bras Dermatol*. 2003;78:197–207.
 158. Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic Therapy. *Dermatol Clin*. 2014;32:415–25.
 159. Torezan L, Grinblat B, Haedersdal M, Valente N, Festa-Neto C, Szeimies RM. A randomized split-scalp study comparing calcipotriol-assisted methyl aminolevulinate photodynamic therapy (MAL-PDT) with conventional MAL-PDT for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2018;179:829–35.
 160. Torezan L, Chaves Y, Niwa A, Sanches JA, Festa-Neto C, Szeimies R-M. A pilot split-face study comparing conventional methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (PDT) with microneedling-assisted PDT on actinically damaged skin. *Dermatol Surg*. 2013;39:1197–201.
 161. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumors of the skin using topical 5-ALA and laser irradiation. *Br J Dermatol*. 1994;130:743–51.
 162. Pariser D, Lowe N, Stewart D, Jarratt M, Lucky A, Pariser R. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:227–32.
 163. Nestor M, Gold MH, Kauvar A, Taub AF, Geronemus RG, Ritvo E. The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:140–54.
 164. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, Trigoni A, Ioannides D. Single vs. fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratoses: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:36–40.
 165. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:258–62.
 166. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatol Treat*. 2003;14:99–106.
 167. Clark C, Bryden A, Dawe R, Moseley H, Ferguson J, Ibbotson SH. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for cutaneous lesions: outcome and comparison of light sources. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19:134–41.
 168. Chaves YN, Torezan LA, Niwa ABM, Sanches Junior JA, Festa Neto C. Pain in photodynamic therapy: mechanism of action and management strategies. *An Bras Dermatol*. 2012;87:521–6, quiz 527–9.
 169. Babilas P, Karrer S, Sidoroff A, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology? an update. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21:142–9.
 170. Kaviani A, Ataie-Fashtami L, Fateh M, Sheikhabahae N, Ghodsi M, Zand N, et al. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features. *Lasers Surg Med*. 2005;36:377–82.
 171. Galvão LEG, Gonçalves HS, Botelho KP, Caldas JC. Daylight photodynamic therapy - Experience and safety in treatment of actinic keratoses of the face and scalp in low latitude and high brightness region. *An Bras Dermatol*. 2017;92:142–4.
 172. See J-A, Shumack S, Murrell DF, Rubel DM, Fernández-Peñas P, Salmon R, et al. Consensus recommendations on the use of daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream for actinic keratoses in Australia: Daylight PDT consensus recommendations. *Australas J Dermatol*. 2016;57:167–74.
 173. Sotiriou E, Evangelou G, Papadavid E, Apalla Z, Vrani F, Vakirlis E, et al. Conventional vs. daylight photodynamic therapy for patients with actinic keratosis on face and scalp: 12-month follow-up results of a randomized, intra-individual comparative analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:595–600.
 174. Wiegell SR, Hædersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*. 2008;158:740–6.
 175. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See J-A, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;171:1164–71.
 176. Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:203–13.
 177. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002;146:94–100.
 178. Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz C, Lear JT. Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. *Eur J Dermatol*. 2014;24:158–67.
 179. Segatto MM, Dornelles SIT, Silveira VB, Frantz GO. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol*. 2013;88:732–8.
 180. Fariba I, Ali A, Hossein SA, Atefeh S, Atarzadeh Behbahan SA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:346–9.
 181. Wolf JE, Taylor JR, Tschien E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001;40:709–13.
 182. Poziomczyk CS, Köche B, Dornelles MA, Dornelles SIT. Avaliação da dor em criocirurgia de ceratoses actínicas. *An Bras Dermatol*. 2011;86:645–50.

183. Moraes AM, Velho PENF, Magalhães RF. Criocirurgia com nitrogênio líquido e as dermatoses infecciosas. *An Bras Dermatol.* 2008;83:285-98.
184. Thai K-E, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2004;43:687-92.
185. Oliveira MC, Trevisan F, Pinto CAL, Xavier CA, Pinto JCCL. Histopathological analysis of the therapeutic response to cryotherapy with liquid nitrogen in patients with multiple actinic keratosis. *An Bras Dermatol.* 2015;90:384-9.
186. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158:994-9.
187. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. AKtion Investigators Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155:1029-36.
188. Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy SF. Effect of a 1-Week Treatment With 0.5% Topical Fluorouracil on Occurrence of Actinic Keratosis After Cryosurgery: A Randomized Vehicle-Controlled Clinical Trial. *Arch Dermatol.* 2004;140:813-6.
189. Jorizzo J, Weiss J, Vamvakias G. One-week treatment with 0.5% fluorouracil cream prior to cryosurgery in patients with actinic keratoses: a double-blind, vehicle-controlled, long-term study. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:133-9.
190. Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, Specchia C, Ortel B, Calzavara-Pinton P. 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;170:1114-21.
191. Soleymani T, Abrouk M, Kelly KM. An Analysis of Laser Therapy for the Treatment of Nonmelanoma Skin Cancer: *Dermatol Surg.* 2017;43:615-24.
192. Bollag W, Ott F. Retinoic acid: topical treatment of senile or actinic keratoses and basal cell carcinomas. *Agents Actions.* 1970;1:172-5.
193. Euvrard S. Topical retinoids for warts and keratoses in transplant recipients. *The Lancet.* 1992;340:48-9.
194. Misiewicz J, Sendagorta E, Golebiowska A, Lorenc B, Czarnecki BM, Jablonska S. Topical treatment of multiple actinic keratoses of the face with arotinoid methyl sulfone (Ro 14-9706) cream versus tretinoin cream: a double-blind, comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:448-51.
195. Wu PA, Stern RS. Topical Tretinoin Another Failure in the Pursuit of Practical Chemoprevention for Non-Melanoma Skin Cancer. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1532-5.
196. Weinstock MA, Bingham SF, DiGiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al. Tretinoin and the Prevention of Keratinocyte Carcinoma (Basal and Squamous Cell Carcinoma of the Skin): A Veterans Affairs Randomized Chemoprevention Trial. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1583-90.
197. Abdel-Daim M, Funasaka Y, Kamo T, Ooe M, Matsunaka H, Yanagita E, et al. Preventive effect of chemical peeling on ultraviolet induced skin tumor formation. *J Dermatol Sci.* 2010;60:21-8.
198. Funasaka Y, Abdel-Daim M, Kawana S, Nishigori C. Effect of chemical peeling on the skin in relation to UV irradiation: Chemical peeling and UV. *Exp Dermatol.* 2012;21:31-5.
199. 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. 524.* 2007, 1- 242.
200. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs. 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 1995;131:176-81.
201. Bagatin E, Teixeira SP, Hassun KM, Pereira T, Michalany NS, Talarico S 5-Fluorouracil superficial peel for multiple actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2009;48:902-7.
202. Hardin J, Mydlarski PR. Systemic retinoids: chemoprevention of skin cancer in transplant recipients. *Skin Ther Lett.* 2010;15:1-4.
203. Bettoli V, Zauli S, Virgili A. Retinoids in the chemoprevention of non-melanoma skin cancers: why, when and how. *J Dermatol Treat.* 2013;24:235-7.
204. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, Tarone RE, Peck GL. Prevention of Skin Cancer in Xeroderma Pigmentosum with the Use of Oral Isotretinoin. *N Engl J Med.* 1988;318:1633-7.
205. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005414.
206. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet Lond Engl.* 1982;1:364-5.
207. Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, 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.
208. Smit JV, de Sévaux RGL, Blokx WAM, van de Kerkhof PCM, Hoitsma AJ, de Jong EMGJ. Acitretin treatment in (pre)malignant skin disorders of renal transplant recipients: Histologic and immunohistochemical effects. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:189-96.
209. Gilmore SJ. Nicotinamide and skin cancer chemoprevention: The jury is still out. *Australas J Dermatol.* 2018;59:6-9.
210. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329:1147-51.
211. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A Randomized Controlled Trial to Assess Sunscreen Application and Beta Carotene Supplementation in the Prevention of Solar Keratoses. *Arch Dermatol.* 2003;139:451-5.
212. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol.* 1995;131:170-5.
213. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, 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 Lond Engl.* 1999;354:723-9.
214. Laino L, Elia F, Desiderio F, Scarabello A, Sperduti I, Cota C, et al. The efficacy of a photolyase-based device on the cancerization field: a clinical and thermographic study. *J Exp Clin Cancer Res.* 2015;34:84.
215. Eibenschutz L, Silipo V, De Simone P, Buccini PL, Ferrari A, Carbone A, et al. A 9-month, randomized, assessor-blinded, parallel-group study to evaluate clinical effects of film-forming medical devices containing photolyase and sun filters in the treatment of field cancerization compared with sunscreen in patients after successful photodynamic therapy for actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2016;175:1391-3.