

BMJ Best Practice

Ceratose actínica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 4 |
| Classificação | 5 |
| Prevenção | 6 |
| Prevenção primária | 6 |
| Rastreamento | 6 |
| Prevenção secundária | 6 |
| Diagnóstico | 7 |
| Caso clínico | 7 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 7 |
| Fatores de risco | 8 |
| Anamnese e exame físico | 9 |
| Exames diagnóstico | 11 |
| Diagnóstico diferencial | 12 |
| Critérios de diagnóstico | 17 |
| Tratamento | 19 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 19 |
| Visão geral do tratamento | 23 |
| Opções de tratamento | 26 |
| Novidades | 55 |
| Acompanhamento | 57 |
| Recomendações | 57 |
| Complicações | 57 |
| Prognóstico | 60 |
| Diretrizes | 61 |
| Diretrizes de diagnóstico | 61 |
| Diretrizes de tratamento | 61 |
| Nível de evidência | 62 |
| Referências | 64 |
| Imagens | 74 |
| Aviso legal | 77 |

Resumo

- ◇ Lesões queratósicas crônicas na pele adulta que tem sido cronicamente exposta a raios ultravioleta (UV).
- ◇ Tem o potencial para evoluir para um carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo.
- ◇ Apesar de clinicamente diagnosticado, a biópsia pode ajudar a descartar o CCE.
- ◇ O tratamento consiste em métodos destrutivos (por exemplo, crioterapia com nitrogênio líquido, curetagem com ou sem eletrocoagulação, peelings químicos e terapia fotodinâmica) ou medicamento tópico (por exemplo, fluoruracila tópica, imiquimode, diclofenaco ou mebutato de ingenol).

Definição

As lesões da ceratose actínica (CA) são cor da pele, amareladas ou eritematosas, pouco definidas, de forma irregular, pequenas, com placas ou máculas escamosas em áreas do corpo expostas ao sol. Tipicamente, elas ocorrem em homens de meia-idade ou mais velhos com pele de cor clara e uma história de exposição solar crônica. Elas podem evoluir potencialmente para um carcinoma de células escamosas (CCE).

Epidemiologia

Considera-se que a incidência de lesões cutâneas malignas e pré-malignas associada à exposição ao sol, incluindo ceratoses actínicas (CAs), aumentou em uma média de 3% a 8% desde a década de 1960.[2] [9] [10] [11] embora essa seja provavelmente uma subestimativa.[12] A proporção de adultos com pelo menos uma lesão de CA é menor (11% a 26%) em países temperados do hemisfério norte (por exemplo, EUA e Inglaterra) e maior (40% a 60%) em países mais próximos ao equador (por exemplo, Austrália).[2] [13]

O risco aumenta com o avançar da idade, variando de 10% de prevalência na terceira década de vida até >90% em pessoas com mais de 80 anos.[4] [14] Pessoas com determinadas doenças genéticas (por exemplo, albinismo autossômico recessivo hereditário tipos 1 e 2 e xeroderma pigmentoso) podem desenvolver CAs em idade precoce.[15] [16] [17] [18] A prevalência em homens é maior que em mulheres nos EUA (26.5% em homens e 10.2% em mulheres), no Reino Unido (15% em homens e 6% em mulheres) e na Austrália (55% em homens e 37% em mulheres).[19] [20] [21] Pessoas com pele de cor clara têm 6 vezes mais probabilidade que pessoas de pele mais escura de desenvolver as ACs.[22]

Etiologia

A exposição crônica aos raios ultravioleta (UV), principalmente o ultravioleta do tipo B (UVB) (290 a 320 nanômetros), é um fator etiológico fundamental, resultando em danos ao ácido desoxirribonucleico (DNA) dos ceratinócitos, e tem sido implicada na carcinogênese de pele.[23] [24]

Estudos em animais demonstraram que um aumento na atividade da telomerase prolonga a expectativa de vida celular, atrasando a apoptose de células com o DNA mutante. As mutações do gene supressor tumoral p53 permitem a replicação contínua e o acúmulo de ceratinócitos mutantes com DNA danificado irreparavelmente.[25] [26] [27] [28]

Outros fatores incluem a exposição crônica a raios ultravioletas do tipo A (UVA), raios X, radioisótopos, arsênico e papilomavírus humano (particularmente em pacientes imunocomprometidos e transplantados de órgãos e em pacientes com epidermodisplasia verruciforme).[29]

Fisiopatologia

A radiação ultravioleta do tipo B (UVB) provoca a formação de dímeros de timidina no ácido desoxirribonucleico (DNA) dos ceratinócitos. Normalmente, um processo de reparação, induzido pelo gene p53, ocorre durante um período de suspensão celular na fase G1.[27] [30] [31]

As células com danos excessivos são normalmente eliminadas por meio do processo de morte programado induzido pelo p53 (apoptose). Entretanto, a exposição crônica ao UVB visa especificamente o gene p53, localizado no cromossomo 17p132, além de provocar mutações. Essa mutação leva à perpetuação e

expansão clonal de ceratinócitos com DNA danificado, causando a formação de ceratoses actínicas (CAs).[27] [30] [31]

À medida que as CAs evoluem para carcinoma de células escamosas, os ceratinócitos com DNA danificado diminuem a expressão de Fas para evitar serem mortos pelas células T e aumentam a expressão de FasL para induzir a apoptose das células T.[32]

Há também uma supressão das proteínas de sinalização, como o fator gênico 3 estimulado por interferona I (ISGF-3), que são importantes reguladores da proliferação e diferenciação celular. Isso leva à supressão do interferon alfa,[33] diminuindo, portanto, a capacidade de controlar a proliferação de ceratinócitos.[34] [35]

Classificação

Classificação clínica[1] [2] [3] [4]

Regular: 1 ou múltiplas máculas ou pápulas cor da pele, amareladas ou eritematosas, escamosas e ásperas, pouco definidas, de forma irregular, 1 a 5 mm de diâmetro.

[Fig-1]

Hiperceratótica: 1 ou múltiplas máculas ou pápulas cor da pele, amareladas ou eritematosas, escamosas e ásperas, com superfície hiperceratótica, pouco definidas, de forma irregular, 1 a 5 mm de diâmetro.

[Fig-2]

Pigmentada: mácula bem-definida, marrom escamosa ou placa semelhante a um lentigo solar e, às vezes, se assemelha à ceratose seborreica, nevo melanocítico ou um melanoma maligno precoce (ceratoses actínicas [CAs] pigmentadas disseminadas).[5] Um estudo clínico, dermatoscópico e histopatológico revelou que até 83% das CAs pigmentadas estavam adjacentes ou misturadas com uma lesão pigmentada separada, o que representa uma colisão entre uma CA não pigmentada e a lesão pigmentada. As lesões pigmentadas mais comuns eram lentigo solar (72%), ceratose seborreica (11%), melanoma in situ (2%) e ceratose tipo líquen plano (1%).[6]

Verrucosa: pápula tipo verruga, elevada, papilomatosa, cor da pele.

Atrófica: placas com escamas bem leves sobre pele brilhante muito fina.

Tipo líquen plano (liquenoide): poucas ou várias pápulas violáceas, bem-definidas, com linhas brancas finas na superfície.

Queilite actínica: asperezas avermelhadas escamosas com induração, fissuras e ulceração do lábio inferior às comissuras.[3]

Corno cutâneo: protuberância hipertrófica em forma cônica que cresce a partir da superfície da pele, com CAs subjacentes em 19% a 37% dos casos.[7] [8]

Prevenção primária

Evitar a exposição ao sol (principalmente entre 11h e 14h) e usar roupas de proteção e/ou protetor solar de amplo espectro não somente previnem o desenvolvimento de ceratoses actínicas (CAs), mas também aceleram a taxa de remissão de lesões existentes.[44] [45] [46] 1[B]Evidence

Uma dieta hipogordurosa também demonstrou diminuir a incidência de CAs.[47]

Os pacientes em grupos de alto risco devem ser informados sobre a realização do autoexame para detectar mudanças que sugerem a transformação maligna.[12]

Rastreamento

Um exame da pele de 5 minutos é considerado uma verificação apropriada para ceratoses actínicas (CAs), especialmente em pacientes de alto risco (por exemplo, homens, com pele de cor clara, de meia-idade e idosos, cronicamente expostos ao sol e que vivem em latitudes mais baixas, bem como pessoas albinas, pessoas com xeroderma pigmentoso e pacientes imunossuprimidos).[2] [75]

Prevenção secundária

A exposição excessiva ao sol deve ser evitada, especialmente entre 11h e 14h.

Os pacientes devem usar roupas de proteção quando estiverem em ambientes externos.

Os pacientes devem aplicar protetor solar de amplo espectro com fator de proteção solar (FPS) mínimo 30, 3 ou 4 vezes por dia, em áreas expostas ao sol.

O autoexame é recomendado.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 65 anos com pele de cor clara apresenta pápulas e máculas assintomáticas, de cor rosa e amarelada escamosa, de forma irregular e ásperas. As lesões estão localizadas no couro cabeludo, testa, orelhas, dorso dos antebraços e dorso das mãos, mais sobre pele com aparência de danificada cronicamente pelo sol. Ele trabalha ao ar livre há muitos anos sem uso de filtro solar ou roupas de proteção. Ele recebeu tratamento prévio com curetagem, crioterapia e fluoruracila tópica. Ele está apresentando novas lesões e está preocupado com o desenvolvimento de câncer de pele.

Outras apresentações

Outras apresentações clínicas incluem: lesões escamosas com uma superfície hiperkeratótica (CAs hiperkeratóticas); lesões bem definidas, escamosas e marrons, semelhantes a um lentigo solar (CAs pigmentadas);[1] máculas semelhantes à ceratose seborreica, nevo melanocítico ou um melanoma maligno precoce (ceratoses actínicas [CAs] pigmentadas disseminadas);[5] pápulas do tipo verruga elevada, papilomatosa, da cor da pele (CAs verrucosas); placas com escamas muito leves sobre pele brilhante muito fina (CAs atróficas); pápulas violáceas bem-definidas com linhas brancas finas na superfície (CAs tipo líquen plano ou liquenoide); protuberâncias hipertróficas, em forma cônica, que crescem a partir da superfície da pele (corno cutâneo), e aspereza avermelhada escamosa com induração, fissuras e ulceração do lábio inferior às comissuras (queilite actínica).[1] [4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A história característica e os achados no exame físico geralmente são suficientes para diagnosticar a doença.

História

A ceratose actínica (CA) apresenta-se tipicamente em homem de pele de cor clara, >40 anos, tendo passado muito tempo ao ar livre desde a infância sem proteção solar.

As CAs são mais prevalentes em pessoas que vivem em latitudes mais baixas e em pessoas com instabilidade genética de ácido desoxirribonucleico (DNA) e deficiência de melanina (por exemplo, albinismo autossômico recessivo hereditário tipos 1 e 2 e xeroderma pigmentoso).[15] [16] [17] [18]

Exame físico

Lesões únicas ou múltiplas em áreas expostas ao sol, incluindo testa, áreas calvas do couro cabeludo, orelhas, lábio inferior e dorso das mãos e antebraços. As lesões são geralmente máculas ou placas cor da pele, amareladas ou eritematosas, mal definidas, de forma irregular, pequenas (1 a 5 mm), ásperas e escamosas.

Poderá haver leve prurido, irritação ou sangramento se as lesões forem arranhadas.

Outras apresentações incluem:

- Lesões escamosas com uma superfície hiperkeratótica (CAs hiperkeratóticas)
- Lesões marrons, escamosas, bem-definidas, semelhantes ao lentigo solar (CAs pigmentadas)[1]
- Lesões semelhantes a ceratoses seborreicas, nevos melanocíticos e melanoma maligno precoce (CAs pigmentadas que se disseminam)[5]
- Pápula tipo verruga elevada, papilomatosa, cor da pele (CAs verrucosas)
- Placas com escamas bem leves sobre pele brilhante muito fina (CAs atróficas)
- Pápulas bem-definidas, violáceas, com linhas brancas finas na superfície (CAs tipo líquen plano ou liquenoide)
- Protuberâncias hipertróficas, em forma cônica, que crescem a partir da superfície da pele (corno cutâneo)
- Asperidades avermelhadas escamosas com induração, fissuras e ulceração do lábio inferior às comissuras (queilite actínica).[1] [4]

Outros sinais cutâneos de danos solares também podem estar presentes.

[Fig-1]

[Fig-3]

[Fig-2]

Investigações

A dermatoscopia será realizada somente se os achados no exame físico não forem típicos de CA.

As lesões de CA têm um padrão com aparência de morango na dermatoscopia.[48] Ele é constituído por um fundo eritematoso, pseudorrede de cor rosa avermelhada, vasos finos ondulados que rodeiam os folículos pilosos, escamas brancas amareladas e folículos pilosos preenchidos por "tampão" ceratótico amarelado, rodeados por um halo branco. Possíveis sinais precoces de evolução de CAs faciais para carcinoma de células escamosas (CCE) incluem vasos pontilhados que rodeiam folículos pilosos, padrão "starburst" (explosão radial) e coalescência de folículos ceratóticos.[49]

A biópsia de pele poderá ser realizada se o exame clínico e os achados de dermatoscopia não forem típicos de CA e houver uma suspeita de evolução para CCE; no entanto, a biópsia é raramente necessária. Os principais critérios clínicos associados à evolução das CAs para CCE são induração/inflamação, diâmetro >1 cm, rápido alargamento, sangramento, eritema e ulceração. Critérios secundários associados à evolução de CAs para CCE são pigmentação, palpabilidade, dor, prurido e hiperqueratose.[50]

Fatores de risco

Fortes

exposição crônica à radiação UVB

- Provoca danos ao DNA de queratinócitos e induz a mutações no gene supressor tumoral p53, ocasionando a perpetuação e expansão clonal dos queratinócitos com ácido desoxirribonucleico (DNA) danificado.[31] [36] [37]
- Mais de 80% das CAs estão localizadas na cabeça, no pescoço e no dorso dos antebraços e das mãos (áreas de exposição crônica à radiação de UV).[38]

- Existe um risco inverso de desenvolver CAs com a latitude; o risco diminui com o aumento da distância do equador (latitude 0°).[39] [40]

cor de pele clara, sardas e albinismo

- A melanina absorve os raios UVB para ajudar a proteger a pele humana contra o desenvolvimento de CAs.[28] [30] Pessoas com pele de cor clara (tipos de pele Fitzpatrick I e II) têm 6 vezes mais probabilidade de desenvolver CAs que as pessoas com pele mais escura.[22] Sardas na infância ocasionam aumento do risco de desenvolvimento de CAs.[16] [17] [41]
- Após a exposição solar aguda, os pacientes que se queimam sem bronzeamento são duas vezes mais propensos a desenvolverem CAs que aqueles que se bronzeiam sem se queimar.[22]
- A incidência de CAs em albinos >20 anos é 91%.[15] [16] [17] [42]

idade >40 anos

- Noventa por cento dos pacientes >80 anos relataram ter pelo menos 1 CA em comparação com 10% dos pacientes na terceira década de vida.[4] [14]

sexo masculino

- Os homens são muito mais comumente afetados que as mulheres.[19] [20] [21]

imunocomprometimento

- Os pacientes transplantados têm 250 vezes mais risco de evoluir para CAs agressivas.[42] [43]

xeroderma pigmentoso

- Associado a aumento do risco de CAs no início da vida.[4] [16] [17]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem exposição crônica à ultravioleta do tipo B (UVB), pele pálida e albinismo, idade >40 anos, sexo masculino, xeroderma pigmentoso, imunossupressão.

máculas ou placas escamosas, únicas ou múltiplas (comum)

- As lesões mais comuns são máculas ou placas de cor rosa, cor da pele ou amareladas, mal definidas, de forma irregular, pequenas (1 a 5 mm), ásperas e escamosas sobre áreas da pele expostas ao sol.
[Fig-1]

lesões escamosas com uma superfície hiperkeratótica (comum)

- Podem se manifestar como uma lesão hiperkeratótica.
[Fig-2]

lesões marrons, escamosas, bem-definidas (comum)

- Ceratoses actínicas (CAs) pigmentadas semelhantes ao lentigo solar.[1]

lesões semelhantes a ceratoses seborreicas, nevos melanocíticos e melanoma maligno precoce (comum)

- Podem ocorrer CAs pigmentadas que se disseminam.[5]

protuberâncias hipertróficas, em forma cônica, que crescem a partir da superfície da pele (comum)

- Típicas de um corno cutâneo.

aspereza avermelhada escamosa com induração, fissuras e ulceração do lábio inferior às comissuras (comum)

- Típico de queilite actínica.[1] [4]

[Fig-3]

lesão sobre área corporal exposta ao sol (comum)

- A testa, áreas calvas do couro cabeludo, orelhas, lábio inferior e dorso das mãos e antebraços são as áreas anatómicas envolvidas mais comuns.[38]

pápulas tipo verruga elevada, papilomatosas, cor da pele (incomum)

- Típicas de CAs verrucosas.

placas com escamas bem leves sobre pele brilhante muito fina (incomum)

- Típicas de CAs atróficas.

pápulas bem-definidas, violáceas, com linhas brancas finas na superfície (incomum)

- Típicas de CAs do tipo líquen plano ou liquenoide.

Outros fatores de diagnóstico

evidência de dano solar à pele (comum)

- Elastose solar, estrias cutâneas e rugas têm mais probabilidade de estarem presentes em áreas expostas ao sol.[4]

prurido ou sangramento (incomum)

- Pode estar presente prurido leve.
- Poderá ocorrer sangramento se as lesões forem arranhadas.

Exames diagnóstico

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| dermatoscopia <ul style="list-style-type: none"> Somente solicitada se os achados no exame físico não forem típicos de ceratose actínica (CA). Realizada somente para confirmar o diagnóstico clínico e descartar outras afecções da pele. | padrão tipo morango (fundo eritematoso, pseudorrede de cor rosa avermelhada, vasos finos ondulados que rodeiam os folículos pilosos, escamas brancas amareladas e folículos pilosos preenchidos por "tampão" ceratótico amarelado, rodeados por um halo branco). Possíveis sinais precoces de evolução de CAs faciais para carcinoma de células escamosas (CCE) incluem vasos pontilhados que rodeiam folículos pilosos, padrão "starburst" (explosão radial) e coalescência de folículos ceratóticos |
| biópsia de pele <ul style="list-style-type: none"> Somente solicitada se o exame físico e os achados de dermatoscopia não forem típicos de CA e houver uma suspeita de evolução para CCE. Histologicamente, 5 tipos: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica, pigmentada (grandes quantidades de melanina, particularmente em ceratinócitos basais).[51] | alterações histológicas de displasia queratinocítica intraepidérmica |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|--|---|
| Carcinoma de células escamosas (CCE) in situ (doença de Bowen) | <ul style="list-style-type: none"> • Lesões semelhantes a ceratoses actínicas (CAs), com distribuição semelhante, mas geralmente solitárias. Pode se tornar maior, endurecida, inflamada, avermelhada, ulcerada e pode sangrar. • Pode ocorrer em áreas cobertas, incluindo as membranas mucosas e áreas genitais. | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele mostra um CCE intraepitelial in situ. • Ceratinócitos atípicos (anaplásicos) estão presentes por toda a epiderme, incluindo infundíbulo folicular. • Há uma camada córnea paraceratótica espessa e células disceratóticas grandes. A membrana basal está intacta.[3] [4] [13] [50] [51] |
| CCE invasivo | <ul style="list-style-type: none"> • As lesões começam de forma semelhante às CAs ou doença de Bowen. • Geralmente uma úlcera vermelha maior com uma borda espessa e uma base granular. • Tem potencial para metástase. | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele mostra ceratinócitos atípicos (anaplásicos) por toda a epiderme, invadindo a derme. • Tumores diferenciados têm menos células atípicas e mais queratinização (por exemplo, pérolas córneas) que as indiferenciadas. • Os anticorpos anticitoceratina 13 os diferenciam de outros tumores.[3] [4] [13] [50] [51] |
| Ceratoacantoma | <ul style="list-style-type: none"> • Muitas lesões precoces e tardias têm probabilidade de serem semelhantes às CAs.[3] [51] Clinicamente semelhante ao CCE bem-diferenciado. • Lesão em forma de domo, cor de pele normal ou vermelha, com uma cratera ceratinosa central. • Cresce rapidamente, mas tende a regredir espontaneamente. | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele da lesão precoce apresenta invaginações epidérmicas mal definidas na derme, contendo ceratinócitos com figuras mitóticas e pouca atipia nuclear, e algumas células disceratóticas. • A biópsia de lesão desenvolvida mostra uma cratera central cheia de queratina, cercada por extensões epidérmicas em forma de lábio. São observadas muitas pérolas córneas.[3] [51] |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|--|---|
| Carcinoma basocelular | <ul style="list-style-type: none"> Um nódulo pequeno, liso, com uma borda perolada translúcida, e telangiectasia observada através da superfície. A maior parte está localizada na face; menos probabilidade de ser encontrado no tronco. Às vezes ocorrem lesões hiperpigmentadas semelhantes ao melanoma maligno e outras lesões melanocíticas.[51] | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de pele mostra massas nodulares de células basaloídes grandes com citoplasma pequeno e núcleo grande, paliçada periférica que se estende para a derme. Espaços císticos presentes entre as células tumorais e o estroma.[51] |
| Ceratose seborreica | <ul style="list-style-type: none"> Placas elevadas, bem-definidas, aveludadas, localizadas nas áreas cobertas ou expostas ao sol. A maioria tem uma superfície verrucosa e pode ter acúmulos ceratóticos e criptas irregulares. As lesões podem crescer e se tornar mais espessas e pigmentadas. | <ul style="list-style-type: none"> A dermatoscopia revela estruturas globulares branco-amareladas correspondentes a cistos cheios de queratina (pseudocistos córneos), aberturas pseudofoliculares (criptas amarelo-amarronzadas) e rede ausente.[52] [53] |
| Lúpus eritematoso discoide (LED) localizado | <ul style="list-style-type: none"> Pápulas e placas bem-definidas, eritematosas, redondas, algumas infiltrações, com descamação espessa. À medida que as placas de LED aumentam, uma área central de atrofia e hipopigmentação se desenvolve com uma periferia hiperpigmentada.[54] [55] Em geral, as lesões estão localizadas em qualquer parte acima do pescoço, na mesma distribuição que as CAs. | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de pele mostra inflamação mononuclear perivascular, inflamação de interface com vacuolização dos ceratinócitos basais, espessamento da membrana basal, telangiectasia, atrofia epidérmica e acantose.[51] [56] [57] |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|---|---|
| Lúpus eritematoso hipertrófico | <ul style="list-style-type: none"> • Uma variante do LED com lesões hiperkeratóticas verrucosas e com crostas. | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele mostra hiperplasia epitelial pseudocarcinomatosa, com uma junção dermo-epidérmica como uma faixa e infiltrado linfocítico perivascular e corpos coloides na derme papilar.[58] [59] • Com muita frequência, é semelhante histologicamente ao CCE.[54] [58] |
| Lúpus eritematoso cutâneo subagudo | <ul style="list-style-type: none"> • Lesões policíclicas anulares ou papuloescamosas, não atróficas, sem cicatrizes, morfologicamente intermediárias entre LED e lúpus eritematoso sistêmico (LES).[55] Vinte por cento desses pacientes têm lesões LED concomitantemente[60] [61] e 50% preenchem critérios para LES.[51] [60] [62] • Localizado no tronco e aspectos extensores dos membros superiores, em vez de face e pescoço. • Diferente das CAs, é mais provável de ocorrer em mulheres. • Até 70% dos pacientes apresentam manifestações extracutâneas, incluindo artralgias leves.[51] [60] | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele mostra dermatite de interface liquenoide, vacuolização dos ceratinócitos basais, fendas suprabasilares e vesículas, exocitose linfocítica, corpos coloides na epiderme inferior e derme papilar, edema acentuado e extravasamento de eritrócitos focal. • Associado ao HLA-DR2 e HLA-DR3. Setenta por cento são anti-Ro (SS-A) positivo.[51] [60] [63] |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|---|--|
| Psoríase | <ul style="list-style-type: none"> • Pápulas confluentes, bem-definidas, rosas a eritematosas e placas cobertas com escamas prateadas, revelando pequenos pontos de sangramento na raspagem (sinal de Auspitz). • Uma forma eruptiva com pequenas placas (psoríase gutata) pode ocorrer após infecções agudas de garganta por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. • Pode haver comprometimento ungueal, incluindo pitting, eritrodermia, artrite e lesões pustulares.[51] [64] [65] | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele mostra acantose, vacuolização focal e desaparecimento de células granulares com paraceratose sobrejacente, edema e dilatação capilar na derme papilar alongada. • Os linfócitos se infiltram na área perivascular. Os neutrófilos em áreas paraceratóticas formam microabscessos de Munro e os neutrófilos na camada espinhosa formam pústulas de Kogoj.[51] [65] |
| Poroceratose actínica superficial disseminada | <ul style="list-style-type: none"> • As lesões estão localizadas principalmente nas superfícies extensoras dos membros e podem ocorrer na face. • Placas pequenas, superficiais, cor da pele, eritematosas ou pigmentadas cercadas por uma borda hiperkeratótica elevada e estreita.[51] | <ul style="list-style-type: none"> • Os achados clínicos devem ser suficientes para distinguir das CAs. A biópsia de pele mostra invaginações profundas características de queratina na epiderme com paraceratose central (lamela corneide).[51] |
| Acantoma de células grandes | <ul style="list-style-type: none"> • Uma placa pequena hiperkeratótica, bem-definida, que se desenvolve em áreas expostas ao sol. • Semelhante a CAs, no tipo de lesão, padrão de distribuição (por exemplo, cabeça e membros) e tamanho das lesões (<1 cm). • Tem sido relacionada ao lentigo senil (lentigo solar),[66] [67] stucco ceratose,[68] CA tipo líquen plano[69] e doença de Bowen.[70] | <ul style="list-style-type: none"> • A biópsia de pele mostra ceratinócitos grandes com núcleos grandes dispostos em um padrão desorganizado.[51] • A displasia nuclear pode estar presente e as mitoses não são frequentes. Acanthose, hipergranulose e orto-hiperkeratose também podem estar presentes. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|----------------------|---|---|
| Lentigo solar | <ul style="list-style-type: none"> Máculas bem pequenas hiperpigmentadas, bem-definidas e irregulares localizadas sobre as áreas expostas ao sol. | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de pele mostra cristas da rede fundidas e alongadas, com pequenas extensões tipo brotamento. Epiderme fina sobre as cristas da rede. Epiderme baixa com células basaloides hiperpigmentadas e melanócitos dendríticos di-hidroxifenilalanina (DOPA) positivo fortes. Dermoscopia: rede distinta regular, fundo pigmentado uniforme, glóbulos marrons ausentes.[53] |
| Verrugas | <ul style="list-style-type: none"> Pápulas bem-definidas, geralmente arredondadas, firmes, papilomatosas associadas à infecção por papilomavírus humano (HPV). Localizadas nos aspectos dorsais dos dedos e das mãos, onde podem se assemelhar a CAs hiperkeratóticas. A variante filiforme é observada principalmente na face e no couro cabeludo de crianças mais velhas que em idosos.[51] | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de pele mostra uma epiderme espessa com papilomatose e hiperqueratose. Cristas da rede alongadas, vacuolização celular focal (células coilocitóticas) e células de parakeratóticas. A amplificação de ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV por reação em cadeia da polimerase pode detectar antígenos virais, incluindo o antígeno comum do HPV. A hibridização in situ pode identificar o material genômico viral.[51] |
| Líquen plano | <ul style="list-style-type: none"> Poucas ou várias pápulas violáceas, bem-definidas, com linhas brancas finas na superfície. Lesões de CAs do tipo líquen plano (liquenoide), morfológicamente semelhantes ao líquen plano, e tendem a estar localizadas em áreas expostas ao sol. Além disso, o líquen plano pode ser frequentemente encontrado nas membranas mucosas, nos genitais e nas unhas. | <ul style="list-style-type: none"> A biópsia de pele revela epiderme característica hiperkeratótica, acantose irregular, espessamento focal da camada granular, liquefação da membrana basal e infiltrado linfocítico tipo faixa na derme superior.[51] |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|--|--|
| Lentigo maligno e melanoma in situ | <ul style="list-style-type: none"> Clinicamente semelhante à CA pigmentada e pigmentada disseminada (SPAK).[71] | <ul style="list-style-type: none"> Dermatoscopia: óstios foliculares pigmentados assimetricamente, de tamanho irregular e pontos azul-cinzentos e glóbulos distribuídos de forma mais irregular e assimétrica. Aberturas foliculares hipopigmentares rodeadas por um aro hiperpigmentado.[71] A biópsia de pele mostra melanócitos atípicos na camada basal da pele atrófica danificada pelo sol; aninhamento de melanócitos, empilhamento vertical e disseminação pagetoide.[71] A imunocoloração mostra positividade para antígeno de melanócito relacionado a células T (MART)-1, Melan-A, S-100 e HMB-45.[71] |

Critérios de diagnóstico

Critérios baseados na neoplasia queratinocítica intraepidérmica[28][72]

Não há critérios de classificação padrão aceitos amplamente. Um sistema de classificação chamado de neoplasia queratinocítica intraepidérmica (KIN) divide as lesões de ceratose actínica (CA) da forma a seguir, mas foi criticado várias vezes na literatura e não é amplamente aceito.[73][74]

KIN I

- Clínicos: mácula rosa, indetectável ou lisa ou mancha na pele danificada pelo sol; fundo com manchas; sem aspereza ou hiperkeratose
- Histológicos: atipia focal de ceratinócitos basais de um terço inferior da epiderme.

KIN IIa

- Clínicos: pápula rosa a avermelhada ou placa com a superfície áspera, hiperkeratótica; induração mínima.
- Histológicos: atipia focal dos ceratinócitos de dois terços inferiores da epiderme; alternando áreas de orto e paraceratose com ausência de acrotriquia.

KIN IIb

- Clínicos: semelhante ao IIa, mas com mais induração, mais hiperkeratose e/ou mais eritema; todas as lesões KIN (exceto KIN III) no lábio e na conjuntiva.
- Histológicos: atipia focal de ceratinócitos de pelo menos dois terços inferiores da epiderme; hiperkeratose focal, muitas vezes maior que IIa; 1 ou mais características adicionais, como acantólise, comprometimento de estruturas anexiais, acantólise proeminente e brotos de queratinócitos na derme papilar superior presente.

KIN III

- Clínicos: placas vermelhas, escamosas, endurecidas na pele danificada pelo sol; podem ser pigmentadas; observadas em outros locais, como na mucosa em papulose bowenoide e eritroplasia de Queyrat.
- Histológicos: proliferação difusa e atípica de queratinócitos envolvendo toda a espessura da epiderme; parakeratose, acantose, papilomatose, envolvimento de estruturas anexiais.

Abordagem passo a passo do tratamento

É muito difícil prever a lesão de ceratose actínica (CA) que vai evoluir para carcinoma de células escamosas (CCE). Portanto, a recomendação é tratar todas as CAs.[75]

As opções de tratamento devem ser escolhidas dependendo das variáveis, como:

- Quantidade
- Tamanho
- Local anatômico
- Alteração no padrão de crescimento
- Lesões subclínicas suspeitas
- Tolerabilidade/adesão dos pacientes
- Tratamento prévio das lesões
- Experiência do médico
- Disponibilidade das opções de tratamento.

O objetivo do tratamento é a destruição total das CAs clinicamente visíveis e subclínicas, para minimizar o risco de evolução para CCE invasivo e obter o melhor resultado satisfatório do ponto de vista cosmético. Curiosamente, de acordo com uma revisão,[76] não houve evidências em nenhum dos estudos avaliados de que o tratamento de CAs evitou o carcinoma de células escamosas. No entanto, a revisão recomendou a necessidade de uma revisão sistemática com desfechos em longo prazo antes que qualquer conclusão seja feita nesse sentido. Essa revisão extensiva mostrou que os melhores tratamentos disponíveis, incluindo diclofenaco tópico, fluoruracila tópica, imiquimode, mebutato de ingenol, suavização a laser, peeling com ácido tricloroacético, terapia fotodinâmica com ácido delta-aminolevulínico (TFD-ALA) e terapia fotodinâmica com cloridrato de aminolevulinato de metila (TFD-MAL). A revisão concluiu que para o tratamento lesão-dirigido, a TFD foi mais eficaz e tiveram melhores resultados cosméticos que a crioterapia. Entre as opções de tratamento campo-dirigido, diclofenaco tópico, fluoruracila tópica, imiquimode e mebutato de ingenol tiveram eficácias semelhantes.[76]

Terapias cirúrgicas

Os procedimentos cirúrgicos tratam as lesões usando métodos físicos. Para lesões suspeitas de CCE, é necessária a biópsia antes de qualquer procedimento.

A criocirurgia com nitrogênio líquido a -195.8°C é o tratamento mais comum e de custo-efetivo. Ela causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos. É a terapia de preferência para lesões espessas e finas em muitos locais anatômicos diferentes, embora seja menos adequada para lesões numerosas por causa dos efeitos adversos em curto prazo (inflamação, dor) e longo prazo (hipopigmentação, cicatrização). No entanto, a criocirurgia extensiva em grandes áreas, a qual tem sido referida como criopeeling, pode ser usada para tratar campos de CAs e danos no fundo.[77]

A curetagem é uma opção cirúrgica alternativa para lesões espessas. Ela é realizada por raspagem mecânica dos ceratinócitos atípicos com uma cureta e fornece amostras de tecido para avaliação histológica. Ao contrário da criocirurgia, que pode ser realizada em ambiente ambulatorial, a anestesia local intradérmica é necessária e cicatrizes são observadas com mais frequência.[28] É necessária experiência para realizar a curetagem e sentir a diferença entre células atípicas e tecido dérmico saudável, onde a raspagem deve ser interrompida em todos os perímetros.[2]

A curetagem pode ser usada isoladamente ou em combinação com eletrocoagulação, crioterapia, aplicações químicas ou terapia fotodinâmica. A eletrocoagulação é usada em associação com a curetagem quando as lesões marginais residuais requerem destruição e se, além disso, for necessária a hemostasia. Se estiver fazendo coleta para avaliação histopatológica, deve-se tomar cuidado para preservar o tecido e a coleta deve ser feita antes da eletrocoagulação.

Terapia fotodinâmica (TFD)

Esta é a opção de tratamento para procedimento de preferência em comparação com a cirurgia para lesões numerosas e finas. Ela está licenciada apenas para lesões na face e no couro cabeludo, mas às vezes é usada off-label para outras áreas do corpo.

Ela usa a propriedade de um determinado comprimento de onda de luz para induzir a produção de substâncias citotóxicas, quando aplicado sobre a pele previamente tratada com precursores da protoporfirina IX tópica, como o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) ou aminolevulinato de metila (MAL).

A protoporfirina IX é um potente fotossensibilizador que se acumula em taxas até 10 vezes mais em células malignas e pré-malignas que em células normais. A terapia com ALA ou MAL mostrou alta eficácia.[\[78\]](#) [\[79\]](#) [\[80\]](#) [\[81\]](#) [\[82\]](#)

A TFD com ALA ou MAL foi aprovada para o tratamento de lesões de CA não hiperkeratóticas individuais, mas não para a pele perilesionada localizada no couro cabeludo ou na face.[\[83\]](#) Também tem sido usada off-label para lesões e fundo fotodanificado (tratamento campo-orientado), bem como para outras áreas anatômicas.

A preferência por ALA ou MAL para tratar CAs é baseada na disponibilidade do produto. Novos métodos de administração incluem o de 5-ALA através da aplicação de um autoadesivo que facilita a TFD, reduz os tempos de manuseio, protege contra a luz e elimina a necessidade de ablação de escama/crosta antes da aplicação de ALA.[\[84\]](#)

O ALA é mais hidrófilo, tende a ser excluído por um estrato córneo intacto e não requer ativação metabólica. É utilizado com uma fonte de luz fluorescente azul para otimizar a penetração por fotoativação do ALA, tem menos seletividade pelo tecido neoplásico que o MAL e seu período de incubação é de cerca de 14 a 18 horas.

O MAL é mais lipofílico, tem uma maior penetração através do estrato córneo e requer a conversão para ALA por esterases. É utilizado com uma fonte de luz fluorescente vermelha para otimizar a penetração por fotoativação do ALA após ser metabolizado pelo MAL, tem mais seletividade pelo tecido neoplásico e seu período de incubação é de cerca de 3 horas.

Peelings químicos

Uma opção de tratamento para lesões numerosas e finas. A eficácia é menor e as taxas de recorrência são mais altas que a crioterapia.

Uma aplicação do agente cáustico na superfície da pele induz à necrose de uma camada de pele específica. A profundidade do peeling depende não apenas do agente, mas também da concentração, do tempo de aplicação e a espessura da área cutânea a ser tratada. Os peelings superficiais criam apenas uma necrose intraepidérmica.

Ácido tricloroacético, alfa-hidroxiácidos (incluindo o ácido glicólico) e beta-hidroxiácidos (incluindo o ácido salicílico) são peelings químicos de média profundidade.

O peeling de Jessner é de profundidade superficial. Cada camada de aplicação aumenta o nível de penetração, embora geralmente não haja risco de penetração mais profunda ou dano adicional para a pele (overpeeling).

Terapias tópicas

Os agentes tópicos são a terapia de preferência para CAs finas, especialmente para as lesões no couro cabeludo, orelhas, nariz, bochechas, testa e área perioral. No entanto, são opções menos preferenciais à criocirurgia ou aos peelings químicos para lesões no dorso da mão. Os tratamentos tópicos incluem fluoruracila tópica, imiquimode, mebutato de ingenol e diclofenaco.

A fluoruracila tópica é um agente quimioterápico que interfere na síntese de DNA e RNA, influenciando as células de crescimento rápido, como as células displásicas, mais que as células normais. Isso faz com que as células displásicas morram. Entre os pacientes que toleram o tratamento, relatou-se uma eficácia >90%,^[2] com >50% dos pacientes alcançando a depuração completa das lesões e uma redução geral no número de CAs de 80%.^[85] No entanto, há baixa adesão terapêutica ao tratamento decorrente dos efeitos adversos e está associada a 60% das taxas de falha.^[28] A nova concentração de 0.5% tem eficácia comparável à 5%, com menos efeitos adversos.^[86]

Imiquimode (um modificador de resposta imune tópica) é uma opção de tratamento tópico alternativa, dependendo do local de tratamento. Ele regula a resposta imune mediada por células na pele, o que acaba resultando na morte de células tumorais.^[87] Diversos estudos demonstraram a resolução completa de 45% a 85%,^{[88] [89] [90] [91] [92] [93] [94]} com taxas de recorrência de 10% e 16% em até 1 ano e 18 meses, respectivamente, e de 20% aos 24 meses.^{[88] [95]} Os modificadores tópicos de resposta imune só podem ser usados em pacientes imunocompetentes e são particularmente úteis para lesões não hipertróficas e não hiperkeratóticas (finas) na face ou no couro cabeludo. As vantagens incluem a indução de memória imunológica, diminuindo assim, a recorrência de ceratoses actínicas (CAs) e a capacidade de tratar também lesões imperceptíveis e subclínicas.^[2] A mais recente concentração de 3.75% foi aprovada em alguns países para o tratamento de CAs na face ou no couro cabeludo calvo, com base em vários ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs),^{[96] [97]} em que a média de redução da lesão de 82% foi obtida com vantagens de um ciclo de tratamento menor, melhor tolerância do paciente e menos efeitos adversos em comparação com a concentração de 5%. Imiquimode 3.75% é aplicado durante dois ciclos de tratamento de 2 semanas, separados por um período de 2 semanas sem tratamento.

O diclofenaco, um anti-inflamatório não esteroide (AINE) tópico, é a escolha de menor preferência de terapia tópica porque é menos eficaz que as outras duas modalidades, mas tem a vantagem de causar menos inflamação por causa das suas propriedades anti-inflamatórias. O diclofenaco tem mais afinidade para a isoforma COX-2 (ciclo-oxigenase-2) que COX-1, sendo que COX-2 aumentou a expressão nas CAs. Várias citocinas pró-inflamatórias também induzem COX-2 e, portanto, são inibidas pelo diclofenaco.^{[98] [99] [100]} O veículo de ácido hialurônico para a preparação do ácido diclofenaco que é usado para a CA diminui a difusão de diclofenaco através da pele, elevando o tempo de exposição da epiderme ao diclofenaco e aumentando a sua distribuição às células atípicas.^[101]

O diclofenaco demonstrou eficácia ao ser usado por 3 meses e 6 meses, sem diferença significativa no desfecho do tratamento entre o tratamento mais curto e o mais longo,^{[102] 2[A]Evidence} e mostrou eficácia em longo prazo em 1 ano.^{[103] 3[C]Evidence} Embora o creme de fluoruracila tópica tenha

demonstrado ser mais eficaz que o diclofenaco tópico, [104] [105] 4[C]Evidence os efeitos adversos, como eritema grave, dor e ardência, são menores naqueles tratados com diclofenaco. [106] 5[A]Evidence

O mebutato de ingenol, um tratamento tópico extraído da planta *Euphorbia peplus*, é recomendado para o tratamento de CAs. Inicialmente ele induz a ruptura da membrana plasmática e a perda rápida de potencial da membrana mitocondrial nos ceratinócitos disceratóticos por quimioablação, seguida por morte celular por necrose. Secundariamente, ele induz anticorpos tumorais específicos, citocinas pró-inflamatórias e infiltração de neutrófilos, resultando na eliminação de células residuais por uma citotoxicidade celular dependente de anticorpos. É um tratamento bem tolerado com reações locais transitórias na pele, tais como eritema, escamação/descamação e crostas, geralmente resolvidas espontaneamente em até 2 a 4 semanas após o tratamento. Vários ensaios clínicos demonstraram eficácia significativa em comparação com o placebo. [107] [108] [109] 6[C]Evidence 7[B]Evidence Há relatos pós-comercialização de reações alérgicas graves incluindo anafilaxia, reativação de herpes-zóster e lesões oculares graves associadas ao uso de mebutato de ingenol.

Dermoabrasão

É usada como opção de segunda linha para lesões numerosas e espessas porque requer mais preparação antes do procedimento que a cirurgia. Ele usa uma broca de diamante de rotação rápida ou uma escova de fio de aço inoxidável para criar abrasão das camadas da pele.

Os exames laboratoriais, incluindo painel de hepatite e rastreamento de anticorpos anti-HIV, também devem ser oferecidos porque a dermoabrasão resulta na geração de partículas transmitidas pelo sangue no ambiente, incluindo hepatite B e HIV. Operador e assistentes devem ser protegidos com máscaras, aventais cirúrgicos, protetores de face e luvas cirúrgicas. [110] Um swab nasal para pacientes com história de impetigo deve ser realizado porque há aumento do risco de infecção após dermoabrasão naqueles pacientes que são portadores de estafilococos. Normalmente, não é necessária antibioticoterapia profilática pré-operatória ou pós-operatória para pacientes submetidos à dermoabrasão. Entretanto, os pacientes com história de impetigo devem receber antibióticos profiláticos. Quaisquer sinais de infecção pós-operatória devem ser seguidos por uma cultura e administração de antibioticoterapia adequada.

A profilaxia de vírus do herpes é recomendada por 10 a 14 dias antes, e 7 a 10 dias após o procedimento. Como acontece com qualquer processo de desgaste, os surtos herpéticos podem ocorrer em 2% a 7% das pessoas tratadas com dermoabrasão por causa do rompimento da barreira imunológica natural entre o paciente e o ambiente. A profilaxia é recomendada para todos os pacientes, incluindo aqueles sem história de infecção por herpes por causa da alta prevalência. [111] A tendência para cicatrização hipertrófica deve ser avaliada.

Devem ser fornecidos sedação pré-operatória, terapia ansiolítica, bloqueio de nervo regional e crioanestésicos.

A reepitelização pós-operatória é esperado em 7 a 10 dias, e a vermelhidão pode persistir durante 1 a 2 semanas até 2 a 3 meses. As complicações incluem hipopigmentação (permanente em 10% a 20% dos pacientes, em especial em homens de pele escura), hiperpigmentação reversível e cicatrizes. [112] [110]

Tratamento para queilite actínica

A queilite actínica apresenta-se como asperezas avermelhadas escamosas com induração, fissuras e ulceração do lábio inferior às comissuras. [1] [4]

A vermilionectomia com laser de dióxido de carbono é o procedimento cirúrgico de escolha para a queilite actínica. É usada com alta eficácia, poucas recorrências, cicatrizes mínimas e excelentes resultados cosméticos.

O laser usa densidades de energia muito baixas para destruir precisamente a epiderme e a derme papilar superficial. Produz coagulação da epiderme, a qual é retirada e a ferida no lábio é deixada para ser curada por segunda intenção.

O laser de ítrio-alumínio-garnet dopado com érbio é uma alternativa que tem obtido altas taxas de cura sem recorrências, resultados estéticos satisfatórios, um período de recuperação curto e nenhuma alteração funcional ou anatômica.^[113]

A vermilionectomia consiste em uma excisão por lâmina parcial ou completa do vermelhão, seguida por fechamento primário com um retalho da mucosa oral. É altamente eficaz, com excelentes resultados cosméticos e funcionais.

Filtro solar

Além disso, como parte de qualquer esquema de tratamento recebido, todos os pacientes são aconselhados a usar filtro solar de amplo espectro (ou seja, proteção contra os raios ultravioleta do tipo A [UVA] e ultravioleta do tipo B [UVB]) com filtro de proteção solar [FPS] 15 ou superior.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Em curso | | (resumo) |
|--|----|----------------------|
| lesões confluentes do couro cabeludo | | |
| ■ lesões finas, pouco numerosas | 1a | criocirurgia |
| | 1a | terapia tópica |
| ■ lesões finas, numerosas | 1a | peelings químicos |
| | 1a | terapia tópica |
| | 2a | criocirurgia |
| | 2a | terapia fotodinâmica |
| | 3a | diclofenaco tópico |
| ■ lesões espessas (qualquer quantidade) | 1a | criocirurgia |
| | 2a | dermoabrasão |
| lesões na cabeça e no rosto, excluindo lesões periorbitárias, | | |

Em curso

(resumo)

queilite actínica e lesões confluentes no couro cabeludo

| | | |
|------------------------------------|----|------------------------------|
| ■ lesões finas, pouco numerosas | 1a | criocirurgia |
| | 1a | terapia tópica |
| ■ lesões finas, numerosas | 1a | peelings químicos |
| | 1a | criocirurgia |
| | 1a | terapia tópica |
| | 2a | terapia fotodinâmica |
| | 3a | diclofenaco tópico |
| ■ lesões espessas, pouco numerosas | 1a | curetagem ± eletrocoagulação |
| ■ lesões espessas, numerosas | 1a | criocirurgia |
| | 2a | dermoabrasão |

lesões periorbitais ou periorbitárias

| | | |
|---|----|------------------------------|
| ■ lesões finas, pouco numerosas | 1a | criocirurgia |
| ■ lesões finas, numerosas | 1a | curetagem ± eletrocoagulação |
| | 1a | peelings químicos |
| | 2a | terapia fotodinâmica |
| ■ lesões espessas (qualquer quantidade) | 1a | criocirurgia |

queilite actínica

| | |
|----|----------------------------|
| 1a | cirurgia a laser |
| 2a | vermilionectomia cirúrgica |

dorso das mãos

| | | |
|---------------------------------|----|------------------------------|
| ■ lesões finas, pouco numerosas | 1a | criocirurgia |
| | 2a | fluoruracila tópica |
| ■ lesões finas, numerosas | 1a | criocirurgia |
| | 1a | peelings químicos |
| | 2a | fluoruracila tópica |
| | 2a | curetagem ± eletrocoagulação |

| Em curso | | (resumo) |
|--|----|---|
| ■ lesões espessas (qualquer quantidade) | 2a | terapia fotodinâmica |
| | 1a | criocirurgia |
| | 2a | curetagem ± eletrocoagulação |
| abaixo do joelho | | |
| ■ lesões espessas ou finas, pouco numerosas | 1a | criocirurgia + compressão e elevação da perna |
| | 2a | curetagem ± eletrocoagulação + compressão e elevação da perna |
| ■ lesões finas, numerosas | 1a | peelings químicos + compressão e elevação da perna |
| | 1a | criocirurgia + compressão e elevação da perna |
| | 2a | terapia fotodinâmica + compressão e elevação da perna |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

lesões confluentes do couro cabeludo

■ lesões finas, pouco numerosas

1a criocirurgia

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8°C , a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

1a terapia tópica

Opções primárias

» **fluoruracila tópica**: (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2-4 semanas; (1-5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 2-4 semanas

OU

» **imiquimode de uso tópico**: (3.75%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2 semanas inicialmente, seguido por 2 semanas sem tratamento, seguidas por mais 2 semanas de tratamento; (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes por semana por 16 semanas, aplicar ao deitar e lavar na manhã seguinte

OU

» **mebutato de ingenol tópico**: (gel a 0.015%) aplicar na área afetada (até uma área contígua de aprox. 5 cm x 5 cm) uma vez ao dia por 3 dias consecutivos

Opções secundárias

» **diclofenaco tópico**: (3%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 12 semanas

» A fluoruracila tópica interfere na síntese de DNA e RNA, influenciando as células de crescimento rápido, como as células displásicas,

Em curso

mais que as células normais, e causando a sua morte. Entre os pacientes que toleram o tratamento, relatou-se uma eficácia >90%.^[2] A baixa adesão terapêutica ao tratamento decorrente dos efeitos adversos está associada a 60% das taxas de falha.^[28] Está disponível em uma formulação a 0.5% com sistema de distribuição de microesponjas que deve ser usada apenas uma vez ao dia, em vez de duas vezes ao dia como ocorre com formulações regulares.

» O imiquimode aumenta a resposta imune mediada por células na pele, o que acaba resultando na morte de células tumorais.^[87] Pode ser usada somente em pacientes imunocompetentes. As vantagens incluem a indução de memória imunológica, diminuindo assim, a recorrência de ceratoses actínicas (CAs) e a capacidade de tratar também lesões imperceptíveis e subclínicas.^[2] Espera-se a exacerbação do eritema durante as semanas iniciais. Sugerem-se períodos de ausência de tratamento para os fortes efeitos adversos locais e a baixa tolerabilidade.

» O mebutato de ingenol, um tratamento tópico extraído da planta *Euphorbia peplus*, é recomendado para o tratamento de CAs. Inicialmente ele induz a ruptura da membrana plasmática e a perda rápida de potencial da membrana mitocondrial nos ceratinócitos disceratóticos por quimioablação, seguida por morte celular por necrose. Secundariamente, ele induz anticorpos tumorais específicos, citocinas pró-inflamatórias e infiltração de neutrófilos, resultando na eliminação de células residuais por uma citotoxicidade celular dependente de anticorpos. É um tratamento bem tolerado com reações locais transitórias na pele, tais como eritema, escamação/descamação e crostas, geralmente resolvidas espontaneamente em até 2 a 4 semanas após o tratamento. Há relatos pós-comercialização de reações alérgicas graves incluindo anafilaxia, reativação de herpes-zóster e lesões oculares graves associadas ao uso de mebutato de ingenol. Vários ensaios clínicos demonstraram eficácia significativa em comparação com o placebo.^{[107] [108] [109] 6[C]Evidence 7[B]Evidence}

» O diclofenaco tópico é menos eficaz do que as outras três modalidades,^{4[C]Evidence} mas tem a vantagem de causar menos inflamação devido às suas propriedades anti-inflamatórias.^{3[C]Evidence}

Em curso

■ lesões finas, numerosas

1a

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

peelings químicos**Opções primárias**

» **solução de ácido tricloroacético de uso tópico:** (35-45%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após desbridamento da oleosidade com acetona

Um aspecto de branqueamento aparece na área tratada em 30 segundos a 2 minutos. Apesar de concentrações mais elevadas também terem sido utilizadas com bons resultados, elas têm mais probabilidade de produzir cicatrizes.

OU

» **ácido glicólico tópico:** (50-70%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
O alfa-hidroxiácido requer neutralização com solução de bicarbonato de sódio ou água para evitar penetração mais profunda.

OU

» **ácido salicílico tópico:** (20-30%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
Causa menos inflamação que o ácido glicólico. Pode ser aplicado a tipos de pele mais escuras.

OU

» **peeling de Jessner:** aplicar na(s) áreas afetadas da face após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
Contém ácido salicílico, resorcinol, ácido láctico e etanol. É esperado um eritema leve e um clareamento com aparência de geada na pele; uma evidente descoloração como uma máscara marrom-avermelhada na face com descamação e esfoliação. Ardor leve e sensação de queimação podem ocorrer algumas horas após o tratamento.

» Uma aplicação do agente cáustico na superfície da pele induz à necrose de uma camada de pele específica. A profundidade do peeling depende não apenas do agente utilizado, mas também da concentração, do

Em curso

tempo de aplicação e a espessura da área cutânea a ser tratada.

» Os peelings superficiais, como o de Jessner, criam apenas uma necrose intraepidérmica. Cada camada de aplicação aumenta o nível de penetração, embora geralmente não haja risco de penetração mais profunda ou dano adicional para a pele (overpeeling).

» Ácido tricloroacético, alfa-hidroxiácidos (incluindo o ácido glicólico) e beta-hidroxiácidos (incluindo o ácido salicílico) são peelings químicos de média profundidade.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

» Esses produtos precisam ser especialmente manipulados por um farmacêutico, pois podem não estar disponíveis comercialmente.

1a terapia tópica**Opções primárias**

» **fluoruracila tópica:** (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2-4 semanas; (1-5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 2-4 semanas

OU

» **mebutato de ingenol tópico:** (gel a 0.015%) aplicar na área afetada (até uma área contígua de aprox. 5 cm x 5 cm) uma vez ao dia por 3 dias consecutivos

Opções secundárias

» **imiquimode de uso tópico:** (3.75%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2 semanas inicialmente, seguido por 2 semanas sem tratamento, seguidas por mais 2 semanas de tratamento; (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes por semana por 16 semanas, aplicar ao deitar e lavar na manhã seguinte

» A fluoruracila tópica interfere na síntese de DNA e RNA, influenciando as células de crescimento rápido, como as células displásicas, mais que as células normais, e causando a sua morte. Entre os pacientes que toleram o tratamento, a eficácia é >90%.^[2] No entanto, há baixa adesão terapêutica ao tratamento decorrente dos efeitos adversos e

Em curso

está associada a 60% das taxas de falha.[28] Está disponível em uma formulação a 0.5% com sistema de distribuição de microesponjas que deve ser usada apenas uma vez ao dia, em vez de duas vezes ao dia como ocorre com formulações regulares.

» O mebutato de ingenol, um tratamento tópico extraído da planta *Euphorbia peplus*, é recomendado para o tratamento de CAs. Inicialmente ele induz a ruptura da membrana plasmática e a perda rápida de potencial da membrana mitocondrial nos ceratinócitos disceratóticos por quimioablação, seguida por morte celular por necrose. Secundariamente, ele induz anticorpos tumorais específicos, citocinas pró-inflamatórias e infiltração de neutrófilos, resultando na eliminação de células residuais por uma citotoxicidade celular dependente de anticorpos. É um tratamento bem tolerado com reações locais transitórias na pele, tais como eritema, escamação/descamação e crostas, geralmente resolvidas espontaneamente em até 2 a 4 semanas após o tratamento. Há relatos pós-comercialização de reações alérgicas graves incluindo anafilaxia, reativação de herpes-zóster e lesões oculares graves associadas ao uso de mebutato de ingenol. Vários ensaios clínicos demonstraram eficácia significativa em comparação com o placebo.[107] [108] [109] 6[C]Evidence 7[B]Evidence

» O imiquimode aumenta a resposta imune mediada por células na pele, o que acaba resultando na morte de células tumorais.[87] O imiquimode pode ser usado somente em pacientes imunocompetentes. As vantagens incluem a indução de memória imunológica, diminuindo assim, a recorrência de ceratoses actínicas (CAs) e a capacidade de tratar também lesões imperceptíveis e subclínicas.[2] Espera-se a exacerbação do eritema durante as semanas iniciais. Sugerem-se períodos de ausência de tratamento para os fortes efeitos adversos locais e a baixa tolerabilidade.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a criocirurgia

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8 °C, a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

Em curso

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a terapia fotodinâmica**Opções primárias**

» **ácido 5-aminolevulínico**: (solução a 20%) aplicar 14-18 horas antes da terapia com luz azul

-e-

» **luz fluorescente azul**: 10 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz azul (417 nm) por 1000 segundos (16 minutos e 40 segundos) após um período de incubação de 14-18 horas pós-aplicação do ácido 5-aminolevulínico

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

OU

» **aminolevulinato de metila**: (creme a 16.8%) aplicar 3 horas antes da terapia com luz vermelha

-e-

» **luz vermelha**: 37 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz vermelha (570-670 nm) por 9 minutos após um período de incubação de 3 horas pós-aplicação de aminolevulinato de metila (MAL)

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

» Licenciada apenas para lesões na face e no couro cabeludo, mas às vezes é usada off-label para outras áreas do corpo.

» A terapia fotodinâmica usa a propriedade de um determinado comprimento de onda de luz para induzir a produção de substâncias citotóxicas, quando aplicado sobre a pele previamente tratada com precursores da protoporfirina IX tópica (por exemplo, ácido 5-aminolevulínico ou aminolevulinato de metila). Eles são licenciados para o tratamento de lesões de CA não hiperkeratóticas individuais mas, não para a pele perilesionada localizada no couro cabeludo ou na face. Entretanto, também tem sido usados off-label para lesões e fundo fotodanificado (tratamento campo-orientado).

Em curso

■ lesões espessas
(qualquer quantidade)

3a

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

diclofenaco tópico**Opções primárias**

» **diclofenaco tópico:** (3%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 12 semanas

» Menos eficaz do que a fluoruracila e o imiquimode tópicos,^{4[C]Evidence} mas tem a vantagem de causar menos inflamação devido às suas propriedades anti-inflamatórias.^{3[C]Evidence}

» O veículo de ácido hialurônico diminui a difusão de diclofenaco através da pele, elevando o tempo de exposição da epiderme ao diclofenaco e aumentando a sua distribuição às células atípicas.^[101]

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

1a

criocirurgia

» A criocirurgia com nitrogênio líquido a -195.8 °C é a terapia de primeira linha para todas as lesões espessas confluentes no couro cabeludo. A crioterapia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos. Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

» A curetagem raramente é usada em lesões confluentes do couro cabeludo.

2a

dermoabrasão

» A dermoabrasão é uma terapia de segunda linha para lesões confluentes espessas no couro cabeludo. Ela usa uma broca de diamante de rotação rápida ou uma escova de fio de aço inoxidável para criar abrasão das camadas da pele. A tendência para cicatrização hipertrófica deve ser abordada. Os exames laboratoriais, incluindo painel de hepatite e rastreamento de anticorpos anti-HIV, também devem ser oferecidos porque a dermoabrasão resulta na geração de partículas transmitidas pelo sangue no ambiente, incluindo hepatite B e HIV. Operador e assistentes devem ser protegidos com máscaras, aventais cirúrgicos, protetores de face e luvas cirúrgicas.^[110] Um swab nasal para pacientes com história de impetigo deve ser realizado porque há aumento

Em curso

do risco de infecção após dermoabrasão naqueles pacientes que são portadores de estafilococos. Normalmente, não é necessária antibioticoterapia profilática pré-operatória ou pós-operatória para pacientes submetidos à dermoabrasão. Entretanto, os pacientes com história de impetigo devem receber antibióticos profiláticos. Quaisquer sinais de infecção pós-operatória devem ser seguidos por uma cultura e administração de antibioticoterapia adequada. A profilaxia de vírus do herpes é recomendada para todos os pacientes por 10 a 14 dias antes, e 7 a 10 dias após o procedimento.^[111] Devem ser fornecidos sedação pré-operatória, terapia ansiolítica, bloqueio de nervo regional e crioanestésicos. As complicações incluem hipopigmentação permanente em 10% a 20% dos pacientes, em especial em homens de pele escura, hiperpigmentação reversível e cicatrizes.^{[112] [110]} Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

lesões na cabeça e no rosto, excluindo lesões periorbitárias, queilite actínica e lesões confluentes no couro cabeludo

■ **lesões finas, pouco numerosas**

1a criocirurgia

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral.

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8 °C, a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

1a terapia tópica

Opções primárias

» **fluoruracila tópica:** (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2-4 semanas; (1-5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 2-4 semanas

OU

» **mebutato de ingenol tópico:** (gel a 0.015%) aplicar na área afetada (até uma área contígua de aprox. 5 cm x 5 cm) uma vez ao dia por 3 dias consecutivos

Em curso

Opções secundárias

» **imiquimode de uso tópico:** (3.75%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2 semanas inicialmente, seguido por 2 semanas sem tratamento, seguidas por mais 2 semanas de tratamento; (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes por semana por 16 semanas, aplicar ao deitar e lavar na manhã seguinte

Opções terciárias

» **diclofenaco tópico:** (3%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 12 semanas

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral.

» Fluoruracila tópica é um agente quimioterápico que interfere na síntese de DNA e RNA. A taxa de eficácia é >90%.^[2] Associada a taxas de falha de 60% por causa da baixa adesão terapêutica,^[28] relacionada a seus efeitos adversos.

» O mebutato de ingenol, um tratamento tópico extraído da planta *Euphorbia peplus*, é recomendado para o tratamento de CAs. Inicialmente ele induz a ruptura da membrana plasmática e a perda rápida de potencial da membrana mitocondrial nos ceratinócitos disceratóticos por quimioablação, seguida por morte celular por necrose. Secundariamente, ele induz anticorpos tumorais específicos, citocinas pró-inflamatórias e infiltração de neutrófilos, resultando na eliminação de células residuais por uma citotoxicidade celular dependente de anticorpos. É um tratamento bem tolerado com reações locais transitórias na pele, tais como eritema, escamação/descamação e crostas, geralmente resolvidas espontaneamente em até 2 a 4 semanas após o tratamento. Há relatos pós-comercialização de reações alérgicas graves incluindo anafilaxia, reativação de herpes-zóster e lesões oculares graves associadas ao uso de mebutato de ingenol. Vários ensaios clínicos demonstraram eficácia significativa em comparação com o placebo.^{[107] [108] [109] 6[C]Evidence 7[B]Evidence}

» O imiquimode aumenta a resposta imune mediada por células na pele, resultando na morte de células tumorais.^[87] Diversos

Em curso

estudos demonstraram a resolução completa de 45% a 85%.^{[88] [89] [90] [91] [92] [93] [94]} Induz a memória imunológica, minimizando assim a recorrência de CAs, e trata as CAs subclínicas.^[2] A nova concentração de 3.75% de imiquimode tem eficácia comparável à concentração de 5%, com menos efeitos adversos.

» O diclofenaco tópico é menos eficaz do que a fluoruracila e o imiquimode tópicos,^{4[C]Evidence} mas causa menos inflamação devido às suas propriedades anti-inflamatórias.^{3[C]Evidence} O veículo de ácido hialurônico ajuda a diminuir o tempo de exposição da epiderme ao diclofenaco e melhorar a sua distribuição às células atípicas.^[101]

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

■ lesões finas, numerosas

1a

peelings químicos

Opções primárias

» **solução de ácido tricloroacético de uso tópico:** (35-45%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após desbridamento da oleosidade com acetona

Um aspecto de branqueamento aparece na área tratada em 30 segundos a 2 minutos. Apesar de concentrações mais elevadas também terem sido utilizadas com bons resultados, elas têm mais probabilidade de produzir cicatrizes.

OU

» **ácido glicólico tópico:** (50-70%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. O alfa-hidroxiácido requer neutralização com solução de bicarbonato de sódio ou água para evitar penetração mais profunda.

OU

» **ácido salicílico tópico:** (20-30%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. Causa menos inflamação que o ácido glicólico. Pode ser aplicado a tipos de pele mais escuras.

OU

Em curso

» **peeling de Jessner:** aplicar na(s) áreas afetadas da face após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. Contém ácido salicílico, resorcinol, ácido láctico e etanol. É esperado um eritema leve e um clareamento com aparência de geada na pele; uma evidente descoloração como uma máscara marrom-avermelhada na face com descamação e esfoliação. Ardor leve e sensação de queimação podem ocorrer algumas horas após o tratamento.

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral.

» Uma aplicação do agente cáustico na superfície da pele induz à necrose de uma camada de pele específica. A profundidade do peeling depende não apenas do agente utilizado, mas também da concentração, do tempo de aplicação e a espessura da área cutânea a ser tratada.

» Os peelings superficiais, como o de Jessner, criam apenas uma necrose intraepidérmica. Cada camada de aplicação aumenta o nível de penetração, embora geralmente não haja risco de penetração mais profunda ou dano adicional para a pele (overpeeling).

» Ácido tricloroacético, alfa-hidroxiácidos (incluindo o ácido glicólico) e beta-hidroxiácidos (incluindo o ácido salicílico) são peelings químicos de média profundidade.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

» Esses produtos precisam ser especialmente manipulados por um farmacêutico, pois podem não estar disponíveis comercialmente.

1a criocirurgia

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral. A criocirurgia com nitrogênio líquido a -195.8 °C causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

1a terapia tópica

Em curso

Opções primárias

» **fluoruracila tópica:** (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2-4 semanas; (1-5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 2-4 semanas

OU

» **mebutato de ingenol tópico:** (gel a 0.015%) aplicar na área afetada (até uma área contígua de aprox. 5 cm x 5 cm) uma vez ao dia por 3 dias consecutivos

Opções secundárias

» **imiquimode de uso tópico:** (5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes por semana por 16 semanas, aplicar ao deitar e lavar na manhã seguinte

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral.

» A fluoruracila tópica é um agente quimioterápico que interfere na síntese de DNA e RNA, influenciando as células de crescimento rápido, como as células displásicas, mais que as células normais, e causando a sua morte. Entre os pacientes que toleram o tratamento, a eficácia é >90%.^[2] No entanto, há baixa adesão terapêutica ao tratamento decorrente dos efeitos adversos e está associada a 60% das taxas de falha.^[28] Está disponível em uma formulação a 0.5% com sistema de distribuição de microesponjas que deve ser usada apenas uma vez ao dia, em vez de duas vezes ao dia como ocorre com formulações regulares.

» O mebutato de ingenol, um tratamento tópico extraído da planta *Euphorbia peplus*, é recomendado para o tratamento de CAs. Inicialmente ele induz a ruptura da membrana plasmática e a perda rápida de potencial da membrana mitocondrial nos ceratinócitos disceratóticos por quimioablação, seguida por morte celular por necrose. Secundariamente, ele induz anticorpos tumorais específicos, citocinas pró-inflamatórias e infiltração de neutrófilos, resultando na eliminação de células residuais por uma citotoxicidade celular dependente de anticorpos. É um tratamento bem tolerado com reações locais transitórias na pele, tais como eritema, escamação/descamação e crostas, geralmente resolvidas

Em curso

espontaneamente em até 2 a 4 semanas após o tratamento. Há relatos pós-comercialização de reações alérgicas graves incluindo anafilaxia, reativação de herpes-zóster e lesões oculares graves associadas ao uso de mebutato de ingenol. Vários ensaios clínicos demonstraram eficácia significativa em comparação com o placebo.^{[107] [108] [109] 6[C]Evidence 7[B]Evidence}

» O imiquimode aumenta a resposta imune mediada por células na pele, o que acaba resultando na morte de células tumorais.^[87] Diversos estudos demonstraram a resolução completa de 45% a 85%.^{[88] [89] [90] [91] [92] [93] [94]} O imiquimode pode ser usado somente em pacientes imunocompetentes. As vantagens incluem a indução de memória imunológica, diminuindo assim, a recorrência de ceratoses actínicas (CAs) e a capacidade de tratar também lesões imperceptíveis e subclínicas.^[2] Espera-se a exacerbação do eritema durante as semanas iniciais. Sugerem-se períodos de ausência de tratamento para os fortes efeitos adversos locais e a baixa tolerabilidade.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a **terapia fotodinâmica****Opções primárias**

» **ácido 5-aminolevulínico**: (solução a 20%) aplicar 14-18 horas antes da terapia com luz azul

-e-

» **luz fluorescente azul**: 10 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz azul (417 nm) por 1000 segundos (16 minutos e 40 segundos) após um período de incubação de 14-18 horas pós-aplicação do ácido 5-aminolevulínico

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

OU

» **aminolevulinato de metila tópica**: (creme a 16.8%) aplicar 3 horas antes da terapia com luz vermelha

-e-

» **luz vermelha**: 37 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz vermelha (570-670 nm) por 9

Em curso

minutos após um período de incubação de 3 horas pós-aplicação de aminolevulinato de metila (MAL)

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral. A terapia fotodinâmica está licenciada apenas para lesões na face e no couro cabeludo, mas às vezes é usada off-label para outras áreas do corpo.

» Ela usa a propriedade de um determinado comprimento de onda de luz para induzir a produção de substâncias citotóxicas, quando aplicado sobre a pele previamente tratada com precursores da protoporfirina IX tópica (por exemplo, o ácido 5-aminolevulínico ou aminolevulinato de metila). Eles são licenciados para o tratamento de lesões de CA não hiperkeratóticas individuais mas, não para a pele perilesionada localizada no couro cabeludo ou na face. Entretanto, também tem sido usados off-label para lesões e fundo fotodanificado (tratamento campo-orientado).

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

3a

diclofenaco tópico**Opções primárias**

» **diclofenaco tópico:** (3%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 12 semanas

» A área de cabeça e face inclui lesões distintas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral. O diclofenaco tópico é menos eficaz do que a fluoruracila e o imiquimode tópicos,^{4[C]}^{Evidence} mas tem a vantagem de causar menos inflamação devido às suas propriedades anti-inflamatórias.^{3[C]}^{Evidence}

» O veículo de ácido hialurônico diminui a difusão de diclofenaco através da pele, elevando o tempo de exposição da epiderme ao diclofenaco e aumentando a sua distribuição às células atípicas.^[101]

Em curso

■ lesões espessas, pouco numerosas

1a

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

curetagem ± eletrocoagulação

» A curetagem é o procedimento cirúrgico de primeira linha para as lesões espessas de couro cabeludo, orelhas, nariz, bochechas, testa e região perioral (excluindo queilite actínica) que são em número reduzido. Ela é realizada por raspagem mecânica dos ceratinócitos atípicos com uma cureta e fornece amostras de tecido para avaliação histológica. É necessária experiência para realizar a curetagem e sentir a diferença entre células atípicas e tecido dérmico saudável, onde a raspagem deve ser interrompida em todos os perímetros.[2] A curetagem pode ser realizada em ambiente ambulatorial, mas a anestesia local intradérmica é necessária e cicatrizes são observadas com mais frequência.[28]

» A curetagem pode ser usada isoladamente ou em combinação com eletrocoagulação, crioterapia, aplicações químicas ou terapia fotodinâmica. A eletrocoagulação é usada em associação com a curetagem quando as lesões marginais residuais requerem destruição e se, além disso, for necessária a hemostasia. Se estiver fazendo coleta para avaliação histopatológica, deve-se tomar cuidado para preservar o tecido e a coleta deve ser feita antes da eletrocoagulação.

■ lesões espessas, numerosas

1a

criocirurgia

» A criocirurgia com nitrogênio líquido a -195.8 °C é a terapia de primeira linha para as lesões espessas numerosas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral (excluindo queilite actínica). A crioterapia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos. Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a

dermoabrasão

» A dermoabrasão é a terapia de segunda linha para as lesões espessas numerosas no couro cabeludo, nas orelhas, no nariz, nas bochechas, na testa e na região perioral (excluindo queilite actínica). Ela usa uma broca de diamante de rotação rápida ou uma escova de fio de aço inoxidável para criar abrasão das camadas da pele.

Em curso

» A tendência para cicatrização hipertrófica deve ser avaliada. Os exames laboratoriais, incluindo painel de hepatite e rastreamento de anticorpos anti-HIV, também devem ser oferecidos porque a dermoabrasão resulta na geração de partículas transmitidas pelo sangue no ambiente, incluindo hepatite B e HIV. Operador e assistentes devem ser protegidos com máscaras, aventais cirúrgicos, protetores de face e luvas cirúrgicas.[110] Um swab nasal para pacientes com história de impetigo deve ser realizado porque há aumento do risco de infecção após dermoabrasão naqueles pacientes que são portadores de estafilococos. Normalmente, não é necessária antibioticoterapia profilática pré-operatória ou pós-operatória para pacientes submetidos à dermoabrasão. Entretanto, os pacientes com história de impetigo devem receber antibióticos profiláticos. Quaisquer sinais de infecção pós-operatória devem ser seguidos por uma cultura e administração de antibioticoterapia adequada. A profilaxia de vírus do herpes é recomendada para todos os pacientes por 10 a 14 dias antes, e 7 a 10 dias após o procedimento.[111] Devem ser fornecidos sedação pré-operatória, terapia ansiolítica, bloqueio de nervo regional e crióanestésicos. As complicações incluem hipopigmentação permanente em 10% a 20% dos pacientes, em especial em homens de pele escura, hiperpigmentação reversível e cicatrizes.[112] [110] Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

lesões periorbitais ou periorbitárias

■ lesões finas, pouco numerosas

1a **criocirurgia**

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8°C , a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

■ lesões finas, numerosas

1a **curetagem ± eletrocoagulação**

» A curetagem é uma opção cirúrgica alternativa para criocirurgia, particularmente para lesões mais espessas. Ela é realizada por raspagem mecânica dos ceratinócitos atípicos com uma cureta e fornece amostras de tecido para avaliação histológica.

» Ao contrário da criocirurgia, que pode ser realizada em ambiente ambulatorial, a anestesia

Em curso

local intradérmica é necessária e cicatrizes são observadas com mais frequência.[28]

» É necessária experiência para realizar a curetagem e sentir a diferença entre células atípicas e tecido dérmico saudável, onde a raspagem deve ser interrompida em todos os perímetros.[2]

» A curetagem pode ser usada isoladamente ou em combinação com eletrocoagulação, crioterapia, aplicações químicas ou terapia fotodinâmica. A eletrocoagulação é usada em associação com a curetagem quando as lesões marginais residuais requerem destruição e se, além disso, for necessária a hemostasia. Se estiver fazendo coleta para avaliação histopatológica, deve-se tomar cuidado para preservar o tecido e a coleta deve ser feita antes da eletrocoagulação.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

1a peelings químicos

Opções primárias

» **solução de ácido tricloroacético de uso tópico:** (35-45%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após desbridamento da oleosidade com acetona

Um aspecto de branqueamento aparece na área tratada em 30 segundos a 2 minutos. Apesar de concentrações mais elevadas também terem sido utilizadas com bons resultados, elas têm mais probabilidade de produzir cicatrizes.

OU

» **ácido glicólico tópico:** (50-70%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
O alfa-hidroxiácido requer neutralização com solução de bicarbonato de sódio ou água para evitar penetração mais profunda.

OU

» **ácido salicílico tópico:** (20-30%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
Causa menos inflamação que o ácido glicólico. Pode ser aplicado a tipos de pele mais escuras.

Em curso

OU

» **peeling de Jessner**: aplicar na(s) áreas afetadas da face após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
 Contém ácido salicílico, resorcinol, ácido láctico e etanol. É esperado um eritema leve e um clareamento com aparência de geada na pele; uma evidente descoloração como uma máscara marrom-avermelhada na face com descamação e esfoliação. Ardor leve e sensação de queimação podem ocorrer algumas horas após o tratamento.

» Uma aplicação do agente cáustico na superfície da pele induz à necrose de uma camada de pele específica. A profundidade do peeling depende não apenas do agente utilizado, mas também da concentração, do tempo de aplicação e a espessura da área cutânea a ser tratada.

» Os peelings superficiais, como o de Jessner, criam apenas uma necrose intraepidérmica. Cada camada de aplicação aumenta o nível de penetração, embora geralmente não haja risco de penetração mais profunda ou dano adicional para a pele (overpeeling).

» Ácido tricloroacético, alfa-hidroxiácidos (incluindo o ácido glicólico) e beta-hidroxiácidos (incluindo o ácido salicílico) são peelings químicos de média profundidade.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

» Esses produtos precisam ser especialmente manipulados por um farmacêutico, pois podem não estar disponíveis comercialmente.

2a terapia fotodinâmica**Opções primárias**

» **ácido 5-aminolevulínico**: (solução a 20%) aplicar 14-18 horas antes da terapia com luz azul

-e-

» **luz fluorescente azul**: 10 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz azul (417 nm) por 1000 segundos (16 minutos e 40 segundos) após um período de incubação de 14-18 horas pós-aplicação do ácido 5-aminolevulínico

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e

Em curso

câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

OU

» **aminolevulinato de metila**: (creme a 16.8%) aplicar 3 horas antes da terapia com luz vermelha

-e-

» **luz vermelha**: 37 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz vermelha (570-670 nm) por 9 minutos após um período de incubação de 3 horas pós-aplicação de aminolevulinato de metila (MAL)

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

» A terapia fotodinâmica está licenciada apenas para lesões na face e no couro cabeludo, mas às vezes é usada off-label para outras áreas do corpo.

» Ela usa a propriedade de um determinado comprimento de onda de luz para induzir a produção de substâncias citotóxicas, quando aplicado sobre a pele previamente tratada com precursores da protoporfirina IX tópica (por exemplo, o ácido 5-aminolevulínico ou aminolevulinato de metila). Eles são aprovados para o tratamento de lesões de CA não hiperkeratóticas individuais mas, não para a pele perilesionada localizada no couro cabeludo ou na face. Entretanto, também tem sido usados off-label para lesões e fundo fotodanificado (tratamento campo-orientado).

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

■ **lesões espessas (qualquer quantidade)**

1a

criocirurgia

» A criocirurgia com nitrogênio líquido a -195.8 °C é a terapia de primeira linha para numerosas lesões espessas periorbitais. A crioterapia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos. Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

queilite actínica

1a

cirurgia a laser

Em curso

» A vermillionectomy com laser de dióxido de carbono para queilite actínica tem alta eficácia, poucas recorrências, cicatrizes mínimas e excelentes resultados cosméticos.

» O laser usa densidades de energia muito baixas para destruir precisamente a epiderme e a derme papilar superficial. Produz coagulação da epiderme, a qual é retirada e a ferida no lábio é deixada para ser curada por segunda intenção.

» O laser de ítrio-alumínio-garnet dopado com érbio é uma alternativa que tem obtido altas taxas de cura sem recorrências, resultados estéticos satisfatórios, um período de recuperação curto e nenhuma alteração funcional ou anatômica.^[113]

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a vermillionectomy cirúrgica

» Consiste em uma excisão por lâmina parcial ou completa do vermillion, seguido por fechamento primário com um retalho da mucosa oral.

» Altamente eficaz, com excelentes resultados cosméticos e funcionais.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

dorso das mãos

■ lesões finas, pouco numerosas

1a criocirurgia

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8 °C, a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro

2a fluoruracila tópica

Opções primárias

» **fluoruracila tópica:** (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2-4 semanas; (1-5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) duas vezes ao dia por 2-4 semanas

Em curso

■ lesões finas, numerosas

1a

» A fluoruracila tópica é um agente quimioterápico que interfere na síntese de DNA e RNA, influenciando as células de crescimento rápido, como as células displásicas, mais que as células normais. Isso causa a morte das células displásicas.

» Entre os pacientes que toleram o tratamento, relatou-se uma eficácia >90%.^[2]

» No entanto, há baixa adesão terapêutica ao tratamento decorrente dos efeitos adversos e está associada a 60% das taxas de falha.^[28]

» Está disponível em uma formulação a 0.5% com sistema de distribuição de microesponjas, a qual deve ser usada apenas uma vez ao dia, em vez de duas vezes ao dia como ocorre com formulações regulares.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

criocirurgia

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8 °C, a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

1a

peelings químicos**Opções primárias**

» **solução de ácido tricloroacético de uso tópico:** (35-45%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após desbridamento da oleosidade com acetona

Um aspecto de branqueamento aparece na área tratada em 30 segundos a 2 minutos. Apesar de concentrações mais elevadas também terem sido utilizadas com bons resultados, elas têm mais probabilidade de produzir cicatrizes.

OU

» **ácido glicólico tópico:** (50-70%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool
O alfa-hidroxiácido requer neutralização com solução de bicarbonato de sódio ou água para evitar penetração mais profunda.

OU

Em curso

» **ácido salicílico tópico**: (20-30%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. Causa menos inflamação que o ácido glicólico. Pode ser aplicado a tipos de pele mais escuras.

OU

» **peeling de Jessner**: aplicar na(s) áreas afetadas da face após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. Contém ácido salicílico, resorcinol, ácido láctico e etanol. É esperado um eritema leve e um clareamento com aparência de geada na pele; uma evidente descoloração como uma máscara marrom-avermelhada na face com descamação e esfoliação. Ardor leve e sensação de queimação podem ocorrer algumas horas após o tratamento.

» Uma aplicação do agente cáustico na superfície da pele induz à necrose de uma camada de pele específica. A profundidade do peeling depende não apenas do agente utilizado, mas também da concentração, do tempo de aplicação e a espessura da área cutânea a ser tratada.

» Os peelings superficiais, como o de Jessner, criam apenas uma necrose intraepidérmica. Cada camada de aplicação aumenta o nível de penetração, embora geralmente não haja risco de penetração mais profunda ou dano adicional para a pele (overpeeling).

» Ácido tricloroacético, alfa-hidroxiácidos (incluindo o ácido glicólico) e beta-hidroxiácidos (incluindo o ácido salicílico) são peelings químicos de média profundidade.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

» Esses produtos precisam ser especialmente manipulados por um farmacêutico, pois podem não estar disponíveis comercialmente.

2a

fluoruracila tópica**Opções primárias**

» **fluoruracila tópica**: (0.5%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) uma vez ao dia por 2-4 semanas; (1-5%) aplicar na(s) área(s)

Em curso

afetada(s) duas vezes ao dia por 2-4 semanas

- » A fluoruracila tópica é um agente quimioterápico que interfere na síntese de DNA e RNA, influenciando as células de crescimento rápido, como as células displásicas, mais que as células normais, e causando a sua morte.
- » Entre os pacientes que toleram o tratamento, relatou-se uma eficácia >90%.^[2]
- » No entanto, há baixa adesão terapêutica ao tratamento decorrente dos efeitos adversos e está associada a 60% das taxas de falha.^[28]
- » Está disponível em uma formulação a 0.5% com sistema de distribuição de microesponjas, a qual deve ser usada apenas uma vez ao dia, em vez de duas vezes ao dia como ocorre com formulações regulares.
- » Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a curetagem ± eletrocoagulação

- » A curetagem é realizada por raspagem mecânica dos ceratinócitos atípicos com uma cureta e fornece amostras de tecido para avaliação histológica.
- » A anestesia local intradérmica é necessária e cicatrizes são observadas com mais frequência em comparação à criocirurgia.^[28]
- » É necessária experiência para realizar a curetagem e sentir a diferença entre células atípicas e tecido dérmico saudável, onde a raspagem deve ser interrompida em todos os perímetros.^[2]
- » A curetagem pode ser usada isoladamente ou em combinação com eletrocoagulação, crioterapia, aplicações químicas ou terapia fotodinâmica. A eletrocoagulação é usada em associação com a curetagem quando as lesões marginais residuais requerem destruição e se, além disso, for necessária a hemostasia. Se estiver fazendo coleta para avaliação histopatológica, deve-se tomar cuidado para preservar o tecido e a coleta deve ser feita antes da eletrocoagulação.
- » Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

Em curso

2a terapia fotodinâmica

Opções primárias

» **ácido 5-aminolevulínico**: (solução a 20%) aplicar 14-18 horas antes da terapia com luz azul

-e-

» **luz fluorescente azul**: 10 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz azul (417 nm) por 1000 segundos (16 minutos e 40 segundos) após um período de incubação de 14-18 horas pós-aplicação do ácido 5-aminolevulínico

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

OU

» **aminolevulinato de metila tópica**: (creme a 16.8%) aplicar 3 horas antes da terapia com luz vermelha

-e-

» **luz vermelha**: 37 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz vermelha (570-670 nm) por 9 minutos após um período de incubação de 3 horas pós-aplicação de aminolevulinato de metila (MAL)

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

» Licenciada apenas para lesões na face e no couro cabeludo, mas às vezes é usada off-label para outras áreas do corpo (por exemplo, abaixo do joelho).

» Usa a propriedade de um determinado comprimento de onda de luz para induzir a produção de substâncias citotóxicas, quando aplicado sobre a pele previamente tratada com precursores da protoporfirina IX tópica (por exemplo, o ácido 5-aminolevulínico ou aminolevulinato de metila).

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

■ lesões espessas (qualquer quantidade)

1a criocirurgia

» A criocirurgia com nitrogênio líquido a -195.8 °C é a terapia de primeira linha para todas as lesões espessas no dorso das mãos. A

Em curso

crioterapia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos. Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a

curetagem ± eletrocoagulação

» A curetagem é o procedimento cirúrgico de segunda linha para lesões espessas no dorso das mãos. Ela é realizada por raspagem mecânica dos ceratinócitos atípicos com uma cureta e fornece amostras de tecido para avaliação histológica. É necessária experiência para realizar a curetagem e sentir a diferença entre células atípicas e tecido dérmico saudável, onde a raspagem deve ser interrompida em todos os perímetros.[2] A curetagem pode ser realizada em ambiente ambulatorial, mas a anestesia local intradérmica é necessária e cicatrizes são observadas com mais frequência.[28]

» A curetagem pode ser usada isoladamente ou em combinação com eletrocoagulação, crioterapia, aplicações químicas ou terapia fotodinâmica. A eletrocoagulação é usada em associação com a curetagem quando as lesões marginais residuais requerem destruição e se, além disso, for necessária a hemostasia. Se estiver fazendo coleta para avaliação histopatológica, deve-se tomar cuidado para preservar o tecido e a coleta deve ser feita antes da eletrocoagulação.

abaixo do joelho

■ **lesões espessas ou finas, pouco numerosas**

1a

criocirurgia + compressão e elevação da perna

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8 °C, a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos.

» Todas as modalidades de tratamento podem ocasionar má cicatrização e ulceração neste local (abaixo do joelho). Curativos de compressão e elevação da(s) perna(s) devem ser combinados com o tratamento.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

2a

curetagem ± eletrocoagulação + compressão e elevação da perna

» A curetagem é o procedimento cirúrgico de segunda linha para lesões finas e espessas,

Em curso

pouco numerosas, abaixo do joelho. Ela é realizada por raspagem mecânica dos ceratinócitos atípicos com uma cureta e fornece amostras de tecido para avaliação histológica. É necessária experiência para realizar a curetagem e sentir a diferença entre células atípicas e tecido dérmico saudável, onde a raspagem deve ser interrompida em todos os perímetros.[2] A curetagem pode ser realizada em ambiente ambulatorial, mas a anestesia local intradérmica é necessária e cicatrizes são observadas com mais frequência.[28]

» A curetagem pode ser usada isoladamente ou em combinação com eletrocoagulação, crioterapia, aplicações químicas ou terapia fotodinâmica. A eletrocoagulação é usada em associação com a curetagem quando as lesões marginais residuais requerem destruição e se, além disso, for necessária a hemostasia. Se estiver fazendo coleta para avaliação histopatológica, deve-se tomar cuidado para preservar o tecido e a coleta deve ser feita antes da eletrocoagulação.

» Todas as modalidades de tratamento podem ocasionar má cicatrização e ulceração neste local (abaixo do joelho). Curativos de compressão e elevação da(s) perna(s) devem ser combinados com o tratamento.

■ lesões finas, numerosas

1a

peelings químicos + compressão e elevação da perna**Opções primárias**

» **solução de ácido tricloroacético de uso tópico:** (35-45%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após desbridamento da oleosidade com acetona

Um aspecto de branqueamento aparece na área tratada em 30 segundos a 2 minutos. Apesar de concentrações mais elevadas também terem sido utilizadas com bons resultados, elas têm mais probabilidade de produzir cicatrizes.

OU

» **ácido glicólico tópico:** (50-70%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. O alfa-hidroxiácido requer neutralização com solução de bicarbonato de sódio ou água para evitar penetração mais profunda.

OU

Em curso

» **ácido salicílico tópico:** (20-30%) aplicar na(s) área(s) afetada(s) após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. Causa menos inflamação que o ácido glicólico. Pode ser aplicado a tipos de pele mais escuras.

OU

» **peeling de Jessner:** aplicar na(s) áreas afetadas da face após retirar a oleosidade com acetona ou álcool. Contém ácido salicílico, resorcinol, ácido láctico e etanol. É esperado um eritema leve e um clareamento com aparência de geada na pele; uma evidente descoloração como uma máscara marrom-avermelhada na face com descamação e esfoliação. Ardor leve e sensação de queimação podem ocorrer algumas horas após o tratamento.

» Uma aplicação do agente cáustico na superfície da pele induz à necrose de uma camada de pele específica. A profundidade do peeling depende não apenas do agente utilizado, mas também da concentração, do tempo de aplicação e a espessura da área cutânea a ser tratada.

» Os peelings superficiais, como o de Jessner, criam apenas uma necrose intraepidérmica. Cada camada de aplicação aumenta o nível de penetração, embora geralmente não haja risco de penetração mais profunda ou dano adicional para a pele (overpeeling).

» Ácido tricloroacético, alfa-hidroxiácidos (incluindo o ácido glicólico) e beta-hidroxiácidos (incluindo o ácido salicílico) são peelings químicos de média profundidade.

» Todas as modalidades de tratamento podem ocasionar má cicatrização e ulceração neste local (abaixo do joelho). Curativos de compressão e elevação da(s) perna(s) devem ser combinados com o tratamento.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

» Esses produtos precisam ser especialmente manipulados por um farmacêutico, pois podem não estar disponíveis comercialmente.

1a **criocirurgia + compressão e elevação da perna**

Em curso

» Com o uso de nitrogênio líquido a -195.8°C , a criocirurgia causa uma destruição inespecífica dos ceratinócitos normais e atípicos. Todas as modalidades de tratamento podem ocasionar má cicatrização e ulceração neste local (abaixo do joelho). Curativos de compressão e elevação da(s) perna(s) devem ser combinados com o tratamento.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro

2a terapia fotodinâmica + compressão e elevação da perna

Opções primárias

» **ácido 5-aminolevulínico**: (solução a 20%) aplicar 14-18 horas antes da terapia com luz azul

-e-

» **luz fluorescente azul**: 10 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz azul (417 nm) por 1000 segundos (16 minutos e 40 segundos) após um período de incubação de 14-18 horas pós-aplicação do ácido 5-aminolevulínico

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

OU

» **aminolevulinato de metila tópica**: (creme a 16.8%) aplicar 3 horas antes da terapia com luz vermelha

-e-

» **luz vermelha**: 37 joules/centímetro quadrado de superfície corporal de irradiação com luz vermelha (570-670 nm) por 9 minutos após um período de incubação de 3 horas pós-aplicação de aminolevulinato de metila (MAL)

Os pacientes são aconselhados a evitar qualquer fonte de luz, incluindo luz solar e câmaras de bronzamento, entre outros, 24 a 48 horas após o tratamento.

» A terapia fotodinâmica é licenciada apenas para lesões na face e no couro cabeludo, mas às vezes é usada off-label para outras áreas do corpo (por exemplo, abaixo do joelho).

» Usa a propriedade de um determinado comprimento de onda de luz para induzir a produção de substâncias citotóxicas, quando

Em curso

aplicado sobre a pele previamente tratada com precursores da protoporfirina IX tópica (por exemplo, o ácido 5-aminolevulínico ou aminolevulinato de metila).

» Todas as modalidades de tratamento podem ocasionar má cicatrização e ulceração neste local (abaixo do joelho). Curativos de compressão e elevação da(s) perna(s) devem ser combinados com o tratamento.

» Além disso, os pacientes devem ser orientados a usar protetor solar de amplo espectro.

Novidades

Ciclopamina

Um alcaloide esteroidal extraído do lírio do milho *Veratrum californicum* que provoca a inibição da via de sinalização hedgehog, mediada pelo gene supressor de tumor patched (PTCH) e pelo proto-oncogene *smoothed* (SMO). Os genes patched promovem a diferenciação celular, enquanto que os *smoothed* promovem o crescimento celular sem diferenciação.[114] A desregulação dessa via resulta em inibição da diferenciação celular, defeitos no desenvolvimento e a formação de diversos cânceres humanos.[115] [116] [117] A ciclopamina é um potente estimulador do gene PTCH e, portanto antagoniza os efeitos oncogênicos da atividade excessiva do SMO.[114] [116] Foram detectadas mutações na linhagem germinativa em quase todas as pessoas com síndrome do nevo basocelular.[118] Além de carcinoma basocelular, a disfunção da via hedgehog tem sido relacionada a nevo sebáceo, tricoepiteliomas, fibrossarcomas e dermatofibromas.[116] Este medicamento tópico ainda está em estágios de desenvolvimento, e os ensaios clínicos são necessários para determinar a sua eficácia para o tratamento de ceratoses actínicas (CAs) e câncer de pele não melanoma. Um estudo sobre pacientes com psoríase tem mostrado resultados promissores, embora estudos controlados sejam necessários.[117]

Nicotinamida

A nicotinamida (vitamina B3 ou niacinamida) é um substrato e inibidor da poli ADP-ribose polimerase, e um precursor de nicotinamida-adenina dinucleotídeo, ambos os quais estão envolvidos na reparação do ácido desoxirribonucleico (DNA). Demonstrou-se que impede a fotocarcinogênese em camundongos. Em dois ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de fase II, a nicotinamida ou o placebo correspondente foram administrados por via oral durante 4 meses. Nos dois estudos, 37 pacientes receberam o medicamento e 37 receberam placebo. Durante 4 meses, 11 pacientes que receberam placebo desenvolveram 20 novos cânceres de pele, enquanto 2 pacientes de nicotinamida desenvolveram 4 cânceres. Os pacientes desenvolveram um câncer de pele em taxas significativamente mais baixas com nicotinamida e também tiveram taxas mais baixas de novos cânceres de pele. Além disso, estudos maiores são necessários antes de considerar a nicotinamida como um agente eficaz para a redução de CAs e para a quimioprevenção do câncer de pele.[119]

Fluoruracila de baixa dose em ácido salicílico a 10%

Uma nova formulação, contendo uma dose baixa de fluoruracila (0.5%) para diminuir os efeitos adversos e ácido salicílico (10%) para reduzir a hiperqueratose e aumentar a penetração da fluoruracila através da pele, está atualmente sendo comercializada em diversos países europeus para o tratamento tópico de ceratose actínica hiperqueratótica levemente palpável e/ou moderadamente espessa em pacientes adultos imunocompetentes. Em um estudo piloto duplo-cego randomizado de fase III, foi mostrado como sendo significativamente superior ao seu veículo e ao diclofenaco em parâmetros, como a redução na contagem de lesões e melhora clínica. Entretanto, a taxa de eventos adversos foi maior que com diclofenaco.[120] [121] [122]

Terapia fotodinâmica (TFD) com luz vermelha após aplicação de gel ALA a 10% sob oclusão

A eficácia e segurança do gel ALA a 10% em combinação com TFD com luz vermelha (630-635 nm) foram avaliadas em 3 ensaios clínicos multicêntricos randomizados duplo-cegos controlados por placebo. Um total de 212 sujeitos caucasianos com 4 a 8 CAs leves a moderadas na face/testa e/ou couro cabeludo calvo foram tratados com gel ALA a 10% ou veículo. Após 3 horas de incubação sob oclusão, toda a área tratada foi exposta a luz vermelha por 10 minutos. Após 12 semanas, foi obtida remissão total em 85% (106/125) (Ensaio 1), 84% (27/32) (Ensaio 2) e 91% (50/55) (Ensaio 3) de sujeitos tratados em comparação a 13% (5/39), 13% (2/16) e 22% (7/32) de sujeitos aos quais se aplicou veículo. Um segundo tratamento foi aplicado a 42% (88/212) dos sujeitos com lesões que não remiram completamente às 12 semanas. A porcentagem de sujeitos com remissão completa nas 12 semanas após sua última terapia fotodinâmica

(TFD), com pelo menos 1 recorrência nos 3 ensaios clínicos, foi de 14%, 11% e 22% (aos 6 meses), e 40%, 22% e 37% (aos 12 meses).

Creme de Fluorouracila (4%) com óleo de amendoim

Uma nova formulação de fluorouracila (4%) em um creme de veículo aquoso contendo óleo de amendoim demonstrou ser eficaz e bem-tolerado em pessoas com CA. O componente do óleo de amendoim foi considerado seguro, mesmo para aqueles alérgicos a amendoins.^[123]

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento é recomendado a cada 6 meses a 12 meses para o potencial de transformação maligna de ceratoses actínicas (CAs) existentes em carcinoma de células escamosas (CCE) in situ (doença de Bowen) ou CCE invasivo.^[75]

O monitoramento mais frequente é justificado em pacientes de alto risco, como imunossuprimidos, transplantados de órgãos, pacientes com xeroderma pigmentoso e albinos, e aqueles com fortes fatores de risco (por exemplo, esportistas ou pessoas que trabalham ao ar livre, pele de cor clara, homens de meia-idade ou idosos).^[12]

Instruções ao paciente

Aconselhe todos os pacientes com CA para evitar exposição ao sol, especialmente entre às 11h e às 14h, e para usar proteção solar. Isso é particularmente importante para as primeiras 48 horas após a terapia fotodinâmica e por até 2 semanas após os peelings químicos, durante o tratamento com imiquimode, fluoruracila e diclofenaco, e depois de qualquer um dos tratamentos destrutivos para evitar o desenvolvimento de fotossensibilidade, alterações pigmentares permanentes e formação de cicatrizes.

Os pacientes devem ser aconselhados a não coçar a região para evitar infecção secundária e sangramento.

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| indução ou agravamento de doenças induzidas por luz pela terapêutica fotodinâmica | curto prazo | média |
| <p>Como fonte de luz, a terapia fotodinâmica pode induzir ou agravar doenças como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), erupção polimorfa à luz, prurigo actínico, dermatite actínica crônica, dermatomiosite, líquen plano actínico, fotodermatite, fotofitodermatite, reações ao medicamento fototóxicas, reações fotoalérgicas e dermatite de fotocontato.^[144]</p> <p>Entretanto, a terapia fotodinâmica é bem tolerada por pacientes em geral. Os efeitos adversos incluem dor leve a moderada transitória, irritação e eritema.</p> | | |
| salicilismo relacionado ao ácido salicílico e a peelings de Jessner | curto prazo | média |
| <p>Taquipneia, zumbido, hipoacusia, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, tontura, cefaleia e distúrbios mentais que simulam intoxicação por bebidas alcoólicas podem ser sinais de intoxicação por salicilatos (salicilismo), que é comum.^{[145] [146] [147] [148]}</p> | | |
| sangramento | curto prazo | baixa |
| <p>O prurido pode causar rachaduras na pele em consequência da coceira.</p> | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| infecção secundária | curto prazo | baixa |
| O prurido pode causar rachaduras na pele em consequência da coceira, aumentando o risco de infecção secundária. | | |
| fotossensibilidade relacionada à terapia fotodinâmica com delta-aminolevulínico, porfiria | curto prazo | baixa |
| A luz solar ou qualquer outra fonte de luz (por exemplo, câmaras de bronzamento) pode potencialmente ativar o ácido 5-aminolevulínico e produzir quantidades excessivas do fotossensibilizador protoporfirina IX. A protoporfirina IX é uma porfirina que se acumula e agrava doentes com porfírias.[143] | | |
| reações anafiláticas e possibilidade de broncoespasmo fatal relacionadas ao diclofenaco | curto prazo | baixa |
| Pacientes com a tríade de aspirina (de Samter) deve, usar o diclofenaco com cuidado.[2] | | |
| toxicidade por resorcinol relacionada ao peeling de Jessner | curto prazo | baixa |
| Metemoglobinemia, metaemoglobinúria, hipotireoidismo, síncope e colapso circulatório podem desenvolver-se como sinais de toxicidade por resorcinol. A intoxicação grave pode causar tremores, colapso, urina violeta a negra e morte.[149] [150] | | |
| hipopigmentação relacionada à criocirurgia | longo prazo | alta |
| Decorrente da destruição de tecido inespecífico difícil de controlar. Essas zonas são propensas a queimaduras solares e necessitam de protetor solar.[2] Outros efeitos adversos pós-tratamento incluem dor, edema e formação de bolhas. | | |
| sensibilização de contato relacionada ao diclofenaco | variável | alta |
| Recomenda-se evitar a exposição ao sol durante a administração desta terapia.[2] | | |
| irritação intensa transitória relacionada ao imiquimode e à fluoruracila | variável | média |
| Esta é uma reação esperada aos medicamentos; pode acarretar não adesão. Terapia de ciclo com períodos de repouso sugerida se a irritação transitória ocorrer.[2] [101] Os efeitos adversos, a maioria deles esperada, incluem ardência, crostas, dermatite alérgica de contato, erosões, eritema, hiperpigmentação, irritação, dor, fotossensibilidade, prurido, cicatrizes, erupção cutânea, sensibilidade e ulceração. | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| evolução para doença de Bowen | variável | baixa |
| <p>A progressão de ceratoses actínicas (CAs) para carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo é uma continuação na qual a doença de Bowen (CCE in situ) representa o ponto médio entre as duas doenças.</p> <p>Ceratinócitos atípicos não invadem a membrana basal da junção dermoepidérmica.</p> <p>Apesar de todas as lesões da doença de Bowen terem probabilidade de evolução para CCE invasivo se não forem tratadas, o risco de evolução tem sido calculado como sendo de 3% a 5%.^[139]</p> | | |
| evolução para CCE invasivo | variável | baixa |
| <p>O CCE invasivo é o segundo câncer de pele mais comum, com cerca de 200,000 novos diagnósticos por ano, e entre 1300 e 2300 mortes por câncer de pele não melanoma, principalmente CCE metastático, nos EUA.^[41]</p> <p>Todas as CAs têm potencial para evoluir para CCE invasivo se não forem tratadas.</p> <p>A evolução foi calculada entre 0.025% e 16% ao ano,^{[124] [125]} com um relatório que mostra 20% ao ano.^[140]</p> <p>Foi relatado que o risco de metástase está entre insignificante e 40%,^[13] embora a taxa de metástase de 5 anos entre 2% e 6% seja o valor mais aceito.^{[3] [141] [142]}</p> | | |
| cicatriz relacionada a tratamentos destrutivos | variável | baixa |
| <p>A cicatriz é rara se os procedimentos são realizados por um cirurgião habilidoso e experiente.</p> <p>Possivelmente observada na criocirurgia, curetagem e eletrocoagulação, dermoabrasão e peelings químicos.^{[2] [28]}</p> | | |
| aborto espontâneo e malformação congênita relacionados à fluoruracila | variável | baixa |
| <p>Relatados em gestantes que aplicam o medicamento em doses regulares. A fluoruracila tópica é um medicamento teratogênico classificado como Categoria X.^[2]</p> <p>Abortos espontâneos e defeitos do septo ventricular têm sido relatados com o uso de altas concentrações (5%) nas membranas mucosas.^[101]</p> | | |
| efeitos adversos sistêmicos relacionados à fluoruracila | variável | baixa |
| <p>O efeito adverso hematológico mais frequente é a leucocitose.</p> <p>Menos frequentes: problemas emocionais, insônia, irritabilidade, paladar de medicamentos, estomatite, eosinofilia, trombocitopenia e granulação tóxica.^[101]</p> | | |

Prognóstico

O risco de evolução das ceratoses actínicas (CAs) para carcinoma de células escamosas (CCE) invasivo foi calculado entre 0.025% e 16% ao ano.^{[124] [125]}

O risco calculado durante a vida de transformação maligna para um paciente com CAs acompanhado por 10 anos está entre 6.1% e 10.2%.

Embora se tenha relatado que a regressão espontânea de CAs pode chegar a ser de 25.9% ao longo de 12 meses, 15% delas reapareceram mais tarde.^{[2] [50] [126]}

O diagnóstico errado pode afetar também o desfecho. Um estudo mostrou que 36% das lesões diagnosticadas de modo prévio clinicamente como CAs eram de fato CCE, e 14% delas eram CCE in situ.^[127] Em outro estudo, 4% das CAs clinicamente diagnosticadas por dermatologistas especializados eram de fato CCE, e 5% foram consideradas estágio inicial oculto de malignidade cutânea.^[128]

Além disso, um estudo mostrou que 40% de todos os CCEs se desenvolveram a partir de pele clinicamente normal no ano anterior, e 60% do CCE surgiu de CAs prévias.^[124]

Desfecho em pessoas de alto risco (por exemplo, imunocomprometidos)

O risco de desenvolvimento de novas CAs é ainda maior em pessoas imunocomprometidas (por exemplo, pacientes de transplante),^{[129] [130]} nas quais as CAs têm uma taxa elevada de transformação maligna.^{[131] [132]}

A incidência cumulativa de desenvolvimento de câncer de pele aumenta de 7% após 1 ano de imunossupressão para 45% depois de 11 anos, e 70% após 20 anos.^[133]

Os pacientes com deficiência genética de melanina (por exemplo, albinismo) e instabilidade de ácido desoxirribonucleico (DNA) (por exemplo, xeroderma pigmentoso) tendem a desenvolver CAs no início da vida, com incidência de 91% em pessoas albinas >20 anos, e 19% em pacientes com xeroderma pigmentoso.

Desfechos do tratamento

As opções de tratamento muitas vezes resultam em efeitos adversos transitórios indesejáveis, mas têm altas taxas de eficácia.^[12]

Descobriu-se que a prevenção com protetor solar de amplo espectro adequado diminui o número de CAs e evita o desenvolvimento de novas lesões.^[44]

A taxa de cura usual da maioria dos tratamentos é > 90%,^[134] com a crioterapia, segundo relatos, produzindo 99% de depuração.^[135]

Os resultados cosméticos foram relatados como bons a excelentes em 94% a 97% das lesões com resposta completa.^{[136] [137]} Há uma resposta completa (ou cura) de 83% para tempos de congelamento >20 segundos.

Relatou-se que a curetagem com ou sem eletrocoagulação produz altas taxas de cura e bons resultados cosméticos foram descritos.^[134]

A eficácia geral para peelings superficiais foi calculada em cerca de 75%, com taxas de recorrência de 25% a 35%.^[138]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis

Publicado por: European Dermatology Forum

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis

Publicado por: European Dermatology Forum

Última publicação em:
2015

Guidelines for topical photodynamic therapy: update

Publicado por: British Association of Dermatologists; British Photodermatology Group

Última publicação em:
2008

Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European consensus

Publicado por: European Skin Academy

Última publicação em:
2008

Guidelines for the care of patients with actinic keratoses

Publicado por: British Association of Dermatologists

Última publicação em:
2017

Nível de evidência

1. Prevenção das ceratoses actínicas: há evidências de qualidade moderada de que, comparado com o placebo, o uso diário de um protetor solar parece ser mais eficaz na redução do risco de novas ceratoses (actínicas) solares em 7 meses e na diminuição de remissão de lesões em pessoas acima de 40 anos em Victória, na Austrália, com ceratoses solares prévias.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Depuração das lesões: há evidências de alta qualidade de que o diclofenaco, quando usado por 3 meses e 6 meses, pode atingir taxas de depuração completa de 40% e 45%, respectivamente ($P = 0.38$), e depuração histopatológica de 30% e 40%, respectivamente ($P = 0.16$), indicando que o tratamento por um período mais longo de 6 meses não afeta significativamente o desfecho do paciente.^[102]
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Depuração das lesões: há evidências de baixa qualidade de que 90 dias de tratamento duas vezes ao dia com diclofenaco sódico 3% em gel de ácido hialurônico a 2.5% atingiu a depuração completa das lesões em alvo em 79% dos pacientes e a depuração completa das lesões acumuladas em 30% dos pacientes no acompanhamento de 1 ano.^[103]
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
4. Depuração das lesões e efeitos adversos: há evidências de baixa qualidade de que o creme de fluoruracila a 5% é mais eficaz que o gel de diclofenaco a 3% na depuração de lesões, mas tem uma maior incidência de efeitos adversos. Em um estudo bilateral que avaliou a eficácia e tolerabilidade do gel com diclofenaco a 3% aplicado por 90 dias em comparação com o creme de fluoruracila a 5% aplicado por 28 dias em 30 pacientes, as taxas de depuração foram de 98% com fluoruracila versus 89% com diclofenaco, com 100% e 93% dos pacientes obtendo depuração de pelo menos 66%, respectivamente. Foi relatado eritema grave na área tratada com fluoruracila em 83% dos pacientes em comparação com a área tratada com diclofenaco em 27% dos pacientes. Os sintomas como dor e ardência foram relatados por 22% dos pacientes tratados com fluoruracila em comparação com 11% dos pacientes tratados com diclofenaco. Descobriu-se que 79% dos pacientes ficaram muito satisfeitos ou totalmente satisfeitos com diclofenaco em comparação com 68% dos pacientes com fluoruracila.^[104]
Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.
5. Eficácia clínica e efeitos adversos: há evidências de alta qualidade de que uma combinação de fluoruracila 0.5%/ácido salicílico 10.0% aplicada uma vez ao dia por no máximo 12 semanas tem eficácia clínica sustentada superior em comparação com o veículo em creme isoladamente uma vez

ao dia ou diclofenaco/ácido hialurônico (AH) aplicado duas vezes ao dia por no máximo 12 semanas. No entanto, os eventos adversos foram mais comuns no grupo fluoruracila 0.5%/ácido salicílico, embora eles não tenham ocasionado descontinuação da terapia.[106]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

6. Depuração das lesões: há evidências de baixa qualidade de que o mebutato de ingenol 0.05% pode atingir a depuração clínica completa em 71% das lesões. Em um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) duplo-cego, 71% das lesões tratadas com mebutato de ingenol 0.05% tiveram depuração clínica completa em comparação com veículo ($P < 0.0001$). Por volta do dia 85, 67% dos pacientes que usaram essa concentração obtiveram depuração clínica de pelo menos 4 das 5 ceratoses actínicas (CAs) tratadas em comparação com aqueles que usaram veículo (17%) ($P = 0.0185$).[107]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

7. Depuração das lesões: há evidências de qualidade moderada de que o mebutato de ingenol é mais eficaz que o gel como veículo na depuração de lesões de ceratose actínica (CA). Em um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) duplo-cego, foi relatado que houve uma redução mediana percentual do número de CAs na linha basal com mebutato de ingenol que variou de 75% a 100% em comparação com 0% do veículo ($P < 0.0001$).[108]

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, et al. Primary Care Education Consortium; Texas Academy of Family Physicians. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. J Fam Pract. 2006;55(suppl):1-8.
- Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. Dermatol Surg. 1997;23:1009-1019.
- de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. Br J Dermatol. 2017 Jan;176(1):20-43.
- Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. Br J Dermatol. 1994;131:455-464.
- Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. Dermatol Clin. 2002;20:378-385.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(12):CD004415. [Texto completo](#)
- Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med. 2012;366:1010-1019. [Texto completo](#)

Referências

1. Moy R. Clinical presentation of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2000;42(1 Suppl):S8-S10.
2. Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, et al. Primary Care Education Consortium; Texas Academy of Family Physicians. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. J Fam Pract. 2006;55(suppl):1-8.
3. Hawrot A, Alam M, Ratner D. Squamous cell carcinoma. Curr Probl Dermatol. 2003;15:91-133.
4. Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. Dermatol Surg. 1997;23:1009-1019.
5. Kuflik AS, Schwartz RA. Actinic keratosis and squamous cell carcinoma. Am Fam Physician. 1994;49:817-820.
6. Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, et al. Pigmented solar (actinic) keratosis: an underrecognized collision lesion. J Am Acad Dermatol. 2013;68:647-653.
7. Yu RC, Pryce DW, Macfarlane AW, et al. A histopathological study of 643 cutaneous horns. Br J Dermatol. 1991;124:449-452.
8. Schosser RH, Hodge SJ, Gaba CR, et al. Cutaneous horns: a histopathologic study. South Med J. 1979;72:1129-1131.

9. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Time trends and familial risks in squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 2003;139:885-889. [Texto completo](#)
10. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol*. 2002;146(suppl 61):1-6.
11. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *JAMA*. 2005;294:681-690. [Texto completo](#)
12. de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Jan;176(1):20-43.
13. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, et al. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004;22:189-196.
14. Helfand M, Gorman AK, Mahon S, et al; US Department of Health and Human Services. Actinic keratoses: final report. May 2001. <http://www.cms.gov/> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
15. Lookingbill DP, Lookingbill GL, Leppard B. Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:653-658.
16. Lehmann AR, Bridges BA. Sunlight-induced cancer: some new aspects and implications of the xeroderma pigmentosum model. *Br J Dermatol*. 1990;122(suppl 35):115-119.
17. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. Xeroderma pigmentosum. *Dermatol Clin*. 1995;13:169-209.
18. Luande J, Henschke CI, Mohammed N. The Tanzanian human albino skin. Natural history. *Cancer*. 1985;55:1823-1828.
19. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*. 2000;142:1154-1159.
20. 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;34:345-349.
21. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol*. 2000;115:273-277. [Texto completo](#)
22. Green A, Beardmore G, Hart V, et al. Skin cancer in a Queensland population. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:1045-1052.
23. Cooper KD, Fox P, Neises G, et al. Effects of ultraviolet radiation on human epidermal cell alloantigen presentation: initial depression of Langerhans cell-dependent function is followed by the appearance of T6- Dr+ cells that enhance epidermal alloantigen presentation. *J Immunol*. 1985;134:129-137.
24. Granstein RD, Askari M, Whitaker D, et al. Epidermal cells in activation of suppressor lymphocytes: further characterization. *J Immunol*. 1987;138:4055-4062.

25. Winkelman, Baldes EJ, Zollman PE. Squamous cell tumors induced in hairless mice with ultraviolet light. *J Invest Dermatol.* 1960;34:131-138.
26. Nomura T, Nakajima H, Hongyo T, et al. Induction of cancer, actinic keratosis, and specific p53 mutations by UVB light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res.* 1997;57:2081-2084. [Texto completo](#)
27. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature.* 1991;351:453-456.
28. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol.* 2003;139:66-70.
29. Del Rosso JQ. Current regimens and guideline implications for the treatment of actinic keratosis: proceedings of a clinical roundtable at the 2011 Winter Clinical Dermatology Conference. *Cutis.* 2011;88:suppl 1-8.
30. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell.* 1992;70:523-526.
31. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358:15-16.
32. Satchell AC, Barnetson RS, Halliday GM. Increased Fas ligand expression by T cells and tumour cells in the progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2004;151:42-49.
33. Clifford JL, Walch E, Yang X, et al. Suppression of type I interferon signaling proteins is an early event in squamous skin carcinogenesis. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2067-2072. [Texto completo](#)
34. Yaar M, Karassik RL, Schnipper LE, et al. Effects of alpha and beta interferons on cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1985;85:70-74.
35. Bromberg JF, Horvath CM, Wen Z, et al. Transcriptionally active Stat1 is required for the antiproliferative effects of both interferon alpha and interferon gamma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:7673-7678. [Texto completo](#)
36. Smit NP, Vink AA, Kolb RM, et al. Melanin offers protection against induction of cyclobutane pyrimidine dimers and 6-4 photoproducts by UVB in cultured human melanocytes. *Photochem Photobiol.* 2001;74:424-430.
37. Ortonne JP. Photoprotective properties of skin melanin. *Br J Dermatol.* 2002;146(suppl 61):7-10.
38. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131:455-464.
39. Giles GG, Marks R, Foley P. Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:13-17. [Texto completo](#)
40. Marks R, Jolley D, Lestsas S, Foley P. The role of childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non-melanocytic skin cancer. *Med J Aust.* 1990;152:62-66.
41. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:4-7.

42. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, et al. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002;160:251-258.
43. Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, et al. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg.* 2004;30:622-627.
44. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329:1147-1151.
45. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol.* 1995;131:170-175.
46. Rigel DS. Photoprotection: a 21st century perspective. *Br J Dermatol.* 2002;146(suppl 61):34-37.
47. Black HS, Herd JA, Goldberg LH, et al. Effect of a low-fat diet on the incidence of actinic keratosis. *N Engl J Med.* 1994;330:1272-1275.
48. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155:951-956.
49. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:589-597.
50. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, et al. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16:335-339.
51. Elder DE, Elenitsas R, Johnson Jr. BL, et al. *Lever's histopathology of the skin.* 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
52. Stolz W, Braun-Falco O, Bilek P, et al. *Color atlas of dermatoscopy.* 1st ed. London, UK: Blackwell Science Ltd; 1994.
53. Menzies SW, Crotty KA, Ingvar C, et al. *An atlas of surface microscopy of pigmented skin lesions.* 1st ed. Sydney, Australia: McGraw-Hill Book Company Australia Pty Limited; 1996.
54. Donnelly AM, Halbert AR, Rohr JB. Discoid lupus erythematosus. *Australas J Dermatol.* 1995;36:3-10.
55. Weber F, Fritsch P. Clinical differential diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzica T, eds. *Cutaneous lupus erythematosus.* Berlin: Springer-Verlag; 2005.
56. Kontos AP, Jirsari M, Jacobsen G, et al. Immunoglobulin M predominance in cutaneous lupus erythematosus. *J Cutan Pathol.* 2005;32:352-355.
57. Zedek DC, Smith ET Jr, Hitchcock MG, et al. Cutaneous lupus erythematosus simulating squamous neoplasia: the clinicopathologic conundrum and histopathologic pitfalls. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:1013-1020.

58. Perniciaro C, Randle HW, Perry HO. Hypertrophic discoid lupus erythematosus resembling squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 1995;21:255-257.
59. Uitto J, Santa-Cruz DJ, Eisen AZ, et al. Verrucous lesion in patients with discoid lupus erythematosus. Clinical, histopathological and immunofluorescence studies. *Br J Dermatol.* 1978;98:507-520.
60. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin.* 2002;20:378-385.
61. Reid C. Drug treatment of cutaneous lupus. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:375-379.
62. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. *Lupus.* 1997;6:96-104.
63. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a decade's perspective. *Med Clin North Am.* 1989;73:1073-1090.
64. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992;128:39-42.
65. Christophers E, Kiene P. Guttate and plaque psoriasis. *Dermatol Clin.* 1995;13:751-756.
66. Mehregan DR, Hamzavi F, Brown K. Large cell acanthoma. *Int J Dermatol.* 2003;42:36-39.
67. Roewert HJ, Ackerman AB. Large-cell acanthoma is a solar lentigo. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:122-132.
68. Sanchez Yus E, del Rio E, Requena L. Large-cell acanthoma is a distinctive condition. *Am J Dermatopathol.* 1992;14:140-147.
69. Rahbari H, Pinkus H. Large cell acanthoma. One of the actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 1978;114:49-52.
70. Sanchez Yus E, de Diego V, Urrutia S. Large cell acanthoma. A cytologic variant of Bowen's disease? *Am J Dermatopathol.* 1988;10:197-208.
71. Uhlenhake EE, Sanguenza OP, Lee AD, et al. Spreading pigmented actinic keratosis: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:499-506.
72. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, et al. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg.* 1999;18:3-14.
73. Carag HR, Prieto VG, Yballe LS, et al. Utility of step sections: demonstration of additional pathological findings in biopsy samples initially diagnosed as actinic keratosis. *Arch Dermatol.* 2000;136:471-475.
[Texto completo](#)
74. Scurry J. Grading of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:1052-1053.

75. European Dermatology Forum. Evidence and consensus based (S3) guidelines for the treatment of actinic keratosis. 2015. <http://www.euroderm.org> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
76. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, et al. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(12):CD004415. [Texto completo](#)
77. Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. Dermatol Surg. 2000;26:728-732.
78. Touma D, Yaar M, Whitehead S, et al. A trial of short incubation, broad-area photodynamic therapy for facial actinic keratoses and diffuse photodamage. Arch Dermatol. 2004;140:33-40. [Texto completo](#)
79. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol. 2002;47:258-262.
80. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol. 2007;56:125-143.
81. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, et al. Photodynamic therapy with aminolevulinic acid topical solution and visible blue light in the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp: investigator-blinded, phase 3, multicenter trials. Arch Dermatol. 2004;140:41-46. [Texto completo](#)
82. Fayter D, Corbett M, Heirs M, et al. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. Health Technol Assess. 2010;14:3-129.
83. Tierney E, Barker A, Ahdout J, et al. Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous neoplasia, inflammatory disorders, and photoaging. Dermatol Surg. 2009;35:725-746.
84. Hauschild A, Stockfleth E, Popp G, et al. Optimization of photodynamic therapy with a novel self-adhesive 5-aminolaevulinic acid patch: results of two randomized controlled phase III studies. Br J Dermatol. 2009;160:1066-1074.
85. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis - a systematic review of randomized controlled trials. Int J Dermatol. 2009;48:453-463.
86. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. J Dermatolog Treat. 2010;21:267-271.
87. Dummer R, Urosevic M, Kempf W, et al. Imiquimod in basal cell carcinoma: how does it work? Br J Dermatol. 2003;149(suppl 66):57-58.
88. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. Arch Dermatol. 2002;138:1498-1502.

89. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:571-577.
90. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:714-721.
91. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:547-555.
92. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and topical fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg*. 2005;9:209-214.
93. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:537-538.
94. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:1251-1255. [Texto completo](#)
95. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, et al. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol*. 2004;140:1542.
96. Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. 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 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:582-590.
97. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, et al. 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 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:573-581.
98. An KP, Athar M, Tang X, et al. Cyclooxygenase-2 expression in murine and human nonmelanoma skin cancers: implications for therapeutic approaches. *Photochem Photobiol*. 2002;76:73-80.
99. Denkert C, Kobel M, Berger S, et al. Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma. *Cancer Res*. 2001;61:303-308. [Texto completo](#)
100. Buckman SY, Gresham A, Hale P, et al. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis*. 1998;19:723-729. [Texto completo](#)
101. Berman B, Villa AM, Ramirez CC. Mechanisms of action of new treatment modalities for actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:167-173.
102. Pflugfelder A, Welter AK, Leiter U, et al; German Dermatologic Cooperative Oncology Group. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:48-53.

103. Nelson C, Rigel D. Long-term follow up of diclofenac sodium 3% in 2.5% hyaluronic acid gel for actinic keratosis: one-year evaluation. *J Clin Aesth Dermatol*. 2009;2:20-25. [Texto completo](#)
104. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:156-159.
105. Iraj F, Siadat AH, Asilian A, et al. The safety of diclofenac for the management and treatment of actinic keratoses. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:167-172.
106. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2012;22:370-374.
107. Siller G, Gebauer K, Welburn P, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicentre, phase IIa study. *Australas J Dermatol*. 2009;50:16-22.
108. Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:934-943.
109. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1010-1019. [Texto completo](#)
110. Fewkes JL, Cheney ML, Pollack SV. Dermabrasion. In: *Illustrated atlas of cutaneous surgery*. 1st ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company; 1992:26.1-26.11.
111. Esser, AC, Harmon CB. Complications of dermabrasion. In: Nouri K, ed. *Complications of dermatologic surgery*. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008:207-217.
112. Harmon CB. Dermabrasion. *Dermatol Clin*. 2001;19:439-442;viii.
113. Orenstein A, Goldan O, Weissman O, et al. A new modality in the treatment of actinic cheilitis using the Er:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9:23-25.
114. Peterson SR, Goldberg LH. New and emerging treatments for nonmelanomas and actinic keratoses. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:429-432.
115. McMahon AP. More surprises in the Hedgehog signaling pathway. *Cell*. 2000;100:185-188.
116. Miller SJ, Yu TC. Cyclopamine as a potential therapeutic agent for treatment of tumors related to hedgehog pathway mutations. *Dermatol Surg*. 2002;28:187.
117. Tas S, Avci O. Rapid clearance of psoriatic skin lesions induced by topical cyclopamine. A preliminary proof of concept study. *Dermatology*. 2004;209:126-131.
118. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. 1996;272:1668-1671.

119. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, et al. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1497-1500.
120. Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, et al. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011;165:1101-1108.
121. Ghuznavi N, Nocera NF, Guajardo AR, et al. Emerging medical treatments for actinic keratoses, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma. *Clin Investig.* 2012;2:909-921.
122. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat assessment report (Limited submission), Advice no. 1012: Fluorouracil/salicylic acid (Actikerall®). March 2012. <http://www.wales.nhs.uk> (last accessed 26 September 2016). [Texto completo](#)
123. Dohil MA. Efficacy, Safety, and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Cream Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol.* 2016 Oct 1;15(10):1218-1224.
124. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1:795-797.
125. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jan;42(1 Pt 2):23-4.
126. Marks R, Foley P, Goodman G, et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115:649-655.
127. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:392-394.
128. Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, et al. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: a clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg.* 2006;32:1261-1265.
129. Kinlen LJ, Sheil AG, Peto J, et al. Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs. *Br Med J.* 1979 Dec 8;2(6203):1461-6. [Texto completo](#)
130. Blohme I, Larko O. Skin lesions in renal transplant patients after 10-23 years of immunosuppressive therapy. *Acta Derm Venereol.* 1990;70:491-494.
131. Walder BK, Robertson MR, Jeremy D. Skin cancer and immunosuppression. *Lancet.* 1971 Dec 11;2(7737):1282-3.
132. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, et al. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery.* 1980;87:177-183.
133. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation.* 1996;61:715-721.

134. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:25-28.
135. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:631-632.
136. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43:687-692.
137. Zouboulis CC, Rohrs H. Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review. *Hautarzt*. 2005;56:353-358.
138. Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2006;16:599-606.
139. Cox NH, Eedy DJ, Morton CA; Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol*. 2007;156:11-21.
140. Montgomery H, Dorff J. Verruca senilis und keratoma senile. *Arch f Dermat u Syphil (Berlin)*. 1932;166:286-297.
141. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992 Jun;26(6):976-90.
142. Czarnecki D, Staples M, Mar A, et al. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin in southern Australia. *Dermatology*. 1994;189:52-54.
143. Lang K, Schulte KW, Ruzicka T, et al. Aminolevulinic acid (Levulan) in photodynamic therapy of actinic keratoses. *Skin Therapy Lett*. 2001;6:1-2;5.
144. North P, Zembowicz A, Mihm M, et al. Sun induced skin diseases. *Pathol Int*. 2004;54:S559-S569.
145. Monheit GD. Medium-depth chemical peels. *Dermatol Clin*. 2001;19:413-425;vii.
146. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg*. 1999 Jan;25(1):18-22.
147. Kligman D, Kligman AM. Salicylic acid peels for the treatment of photoaging. *Dermatol Surg*. 1998 Mar;24(3):325-8.
148. Ghersetich I, Teofoll P, Gantcheva M, et al. Chemical peeling: how, when, why? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1997;8:1-11.
149. Rubin MG. Salicylic acid peels (nonfacial). In: Rubin MG, ed. *Manual of chemical peels. Superficial and medium depth*. 1st ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company; 1995:103-109.
150. Dolezal J. Jessner's peels. In: Rubin MG, ed. *Manual of chemical peels. Superficial and medium depth*. 1st ed. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company; 1995:79-88.

Imagens



Figura 1: Ceratose actínica regular

Do acervo do Departamento de Dermatologia e Cirurgia Cutânea, University of Miami Miller School of Medicine



Figura 2: Ceratose actínica hiperkeratótica

Do acervo do Departamento de Dermatologia e Cirurgia Cutânea, University of Miami Miller School of Medicine



Figura 3: Queilite actínica

Do acervo do Departamento de Dermatologia e Cirurgia Cutânea, University of Miami Miller School of Medicine

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|-------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,00 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Brian Berman, MD, PhD

Professor Emeritus of Dermatology and Cutaneous Surgery
University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Skin & Cancer Associates, LLP, Co-Director, Center for Clinical and Cosmetic Research, Aventura, FL

DIVULGAÇÕES: BB has acted as an investigator for and received research support from Medicis, LEO Pharma, DUSA, and Ferndale. He has also been a consultant and on the speakers' bureau of Medicis, LEO Pharma, DUSA, Dermira, Novartis, Galderma, Ferndale, Berg, Pharmaderm, Valeant, Pfizer, and Biofrontera.

Sadegh Amini, MD

Dermatologist

Hollywood Dermatology and Cosmetic Specialists, Hollywood, Voluntary Assistant Professor, Department of Dermatology and Cutaneous Surgery, University of Miami, Miller School of Medicine, Miami, Staff, Department of Dermatology, Jackson Memorial Hospital, Miami, FL

DIVULGAÇÕES: SA declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

David S. Cassarino, MD, PhD

Assistant Professor

Departments of Pathology and Dermatology, UCLA, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: DSC declares that he has no competing interests.

Christopher Shea, MD

Dermatopathology Fellowship Director

University of Chicago, Section of Dermatology, Chicago, IL

DIVULGAÇÕES: CS declares that he has no competing interests.