

Evidências científicas sobre o tratamento cirúrgico da queratose actínica

Scientific evidence on the surgical treatment of actinic keratosis

DOI: 10.34119/bjhrv5n3-139

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Michele Andreza Fidelis Siqueira

Médica, residente de Cirurgia Geral, formada pela Faculdade de Medicina de Valença
Instituição: Faculdade de Medicina de Valença
Endereço: Rua Clovis Edwiges Consentino, 54, apto 302. Valença. Rio de Janeiro. Brasil
E-mail: micheleafs@outlook.com

Bruna Rosa Cretella

Médica, formada pela Universidade Vila Velha
Instituição: Universidade Vila Velha
Endereço: Rua Desembargador Augusto Botelho, 500, apto 601. Praia da Costa. Vila Velha
Espírito Santo
E-mail: Bruna_cretella@hotmail.com

Cendi Soares Silveira

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua Alessandro Araldi, 21
E-mail: cendisilveira@gmail.com

Thaís Alves Fagundes

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Praça Menotti Daurea, 44. Campo Belo. Minas Gerais
E-mail: thaissalvesfagundes@gmail.com

Flávia Silva Guimarães

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Dr. Girondino Esteves, 52. Jardim Botânico. Rio de Janeiro. RJ
E-mail: flavita.br@gmail.com

Bruno Tardin de Andrade

Médico, formado pela Universidade Vila Velha
Instituição: Universidade Vila Velha
Endereço: Rua Marajó, 77, apto 504. Praia da Costa. Vila Velha. Espírito Santo
E-mail: bruno-tardin@hotmail.com

Arthur Barata Paviato

Acadêmico do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Av. Arthur Bernardes 30. Vila Paris. Belo Horizonte. Minas Gerais
E-mail: arthurpaviato@outlook.com

Maria Carolina Trancoso Souza

Acadêmica do curso de Medicina pelo Centro Universitário Funorte
Instituição: Centro Universitário Funorte
Endereço: Av. Maria das Dores Barreto, 50. Casa 60. Ibituruna. Montes Claros. Minas Gerais
E-mail: mariacarolinatrancoso@hotmail.com

Renata França Ferreira

Acadêmica do curso de Medicina pelo Centro Universitário São Lucas (UNISL)
Instituição: Centro Universitário São Lucas (UNISL)
Endereço: Av. Amazonas, 3136. Agenor de Carvalho. Porto Velho-RO
E-mail: drarenatafranca@hotmail.com

Camila Alves de Andrade Pereira

Acadêmica do curso de Medicina pela Universidade José do Rosário Vellano
(UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua Francisco Augusto Rocha, 101. Bloco 2, apto 801. Planalto. Belo Horizonte
Minas Gerais. Brasil
E-mail: fisiocamila.andrade@gmail.com

Alexandre Strapasson Boechat

Médico, formado pela Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS-BH)
Endereço: Rua dos Guajajaras, 718, apto 1506. Lourdes. Belo Horizonte. Minas Gerais
CEP: 30180-100
E-mail: alexandreboechatt@hotmail.com

Welsher Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida
Neves (UNIPTAN)
Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)
Endereço: Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte. Marabá. Pará. Brasil
E-mail: welsher_braga@hotmail.com

Velton Braga Ribeiro Chaves

Acadêmico do curso de Medicina pela Faculdade de Medicina de Marabá (Facimpa afya)
Instituição: Faculdade de Medicina de Marabá (Facimpa afya)
Endereço: Rua Miguel Davi, 1118. Novo Horizonte. Marabá. Pará. Brasil
E-mail: veltonbraga123@gmail.com

Pedro Henrique Sulz Marx

Acadêmico do curso de Medicina pelo Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Praça Dom Cristiano 290, apto 103. Divinópolis. Residence Village Catedral
CEP: 35500-004

E-mail: Peeusulz@outlook.com

RESUMO

As queratoses actínicas são máculas, pápulas ou placas queratósicas ou escamosas resultantes da proliferação intraepidérmica de queratinócitos atípicos em resposta à exposição prolongada à radiação ultravioleta. As queratoses actínicas são uma preocupação porque a maioria dos CECs cutâneos que surgem de queratoses actínicas pré-existentes, e as queratoses actínicas que irão progredir para o CEC não podem ser distinguidas de queratoses actínicas que se resolverão espontaneamente ou persistirão, devido a esses fatores, a maioria dos estudos recomendam tratar rotineiramente as queratoses actínicas. As opções de tratamento para queratose actínica incluem terapias destrutivas direcionadas à lesão (por exemplo, cirurgia, crioterapia, dermoabrasão) e terapias direcionadas ao campo com medicamentos tópicos como fluorouracil, imiquimod e mebutato de ingenol, ou terapia fotodinâmica. As terapias de campo são indicadas para o tratamento de áreas com múltiplas queratoses actínicas, lesões subclínicas que não são detectadas por inspeção visual ou palpação e cancerização de campo.

Palavras-chave: queratose actínica, tratamento, cirurgia.

ABSTRACT

Actinic keratoses are keratotic or squamous macules, papules or plaques resulting from intraepidermal proliferation of atypical keratinocytes in response to prolonged exposure to ultraviolet radiation. Actinic keratoses are a concern because most cutaneous SCCs that arise from pre-existing actinic keratoses, and actinic keratoses that will progress to SCC cannot be distinguished from actinic keratoses that will spontaneously resolve or persist, due to these factors, most studies recommend routinely treating actinic keratoses. Treatment options for actinic keratosis include destructive lesion-directed therapies (eg, surgery, cryotherapy, dermabrasion) and field-directed therapies with topical medications such as fluorouracil, imiquimod, and ingenol mebutate, or photodynamic therapy. Field therapies are indicated for the treatment of areas with multiple actinic keratoses, subclinical lesions that are not detected by visual inspection or palpation, and field cancerization.

Keywords: actinic keratosis, treatment, surgery.

1 INTRODUÇÃO

As queratoses actínicas (QAs ou queratoses solares) são máculas, pápulas ou placas queratósicas ou escamosas resultantes da proliferação intraepidérmica de queratinócitos atípicos em resposta à exposição prolongada à radiação ultravioleta. Embora a maioria das QAs não progrida para carcinoma de células escamosas (CEC), as QAs são uma preocupação porque a maioria dos CECs cutâneos surge de QAs pré-existentes, e as QAs que irão progredir para o CEC não podem ser distinguidas de QAs que se resolverão espontaneamente ou

persistirão¹. Devido a esses fatores, a maioria dos médicos trata rotineiramente as QAs. A melhora nos sintomas associados e na aparência cosmética podem ser benefícios adicionais do tratamento.

O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o tratamento da queratose actínica com enfoque no tratamento cirúrgico dessa patologia.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Actinic keratosis; Treatment; Surgery. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 15 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1996 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o tratamento da queratose actínica com enfoque no tratamento cirúrgico dessa patologia.

3 DESENVOLVIMENTO

As opções de tratamento para ceratose actínica (CA) incluem terapias destrutivas (por exemplo, cirurgia, crioterapia, dermoabrasão, terapia fotodinâmica [PDT]), medicamentos

tópicos (por exemplo, fluorouracil tópico, imiquimod, mebutato de ingenol e diclofenaco) e tratamentos de ablação de campo (por exemplo, peelings químicos, resurfacing a laser). Em geral, os tratamentos direcionados à lesão, como crioterapia e procedimentos cirúrgicos, são a principal abordagem para lesões isolada². As terapias direcionadas ao campo, como fluorouracil tópico, imiquimod e PDT, são particularmente úteis para o tratamento de áreas com múltiplas QAs.

Dadas as múltiplas opções de tratamento eficazes para ceratoses actínicas, a escolha da terapia é influenciada por fatores como o número e distribuição de lesões, características da lesão, preferência do paciente pelo modo de tratamento (por exemplo, em consultório versus administrado em casa, duração de terapia), tolerância do paciente a efeitos colaterais (por exemplo, dor, inflamação, hipopigmentação, cicatrizes) e disponibilidade e custo do tratamento. De acordo com as diretrizes internacionais atuais, a crioterapia e as intervenções cirúrgicas (por exemplo, excisão tangencial ou curetagem seguida de eletrodissecação ou crioterapia) são tratamentos direcionados a lesões usados principalmente para lesões isoladas. A crioterapia é a mais utilizada por ser rápida, barata e não necessitar de anestesia local. As intervenções cirúrgicas são mais reservadas para lesões hipertróficas ou hiperkeratóticas e aquelas de diagnóstico incerto. Embora a terapia fotodinâmica com solução de ácido aminolevulínico a 20% (ALA-PDT) seja aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para terapia de lesões direcionadas, na prática clínica ela é usada quase que exclusivamente como terapia de campo^{1,2}.

As terapias direcionadas ao campo são indicadas para o tratamento de múltiplas QAs e cancerização de campo. Eles incluem agentes tópicos (por exemplo, fluorouracil tópico, imiquimod, mebutato de ingenol), terapia fotodinâmica ou ablação de campo com dermoabrasão, peelings químicos e resurfacing a laser de dióxido de carbono². As terapias tópicas têm muitas vantagens (não invasivas, eficazes contra lesões subclínicas, autoadministradas). No entanto, a adesão a esses tratamentos é geralmente baixa para pacientes que necessitam de terapia de longa duração ou aqueles que apresentam alta frequência de reações cutâneas locais (por exemplo, irritação da pele, erosões, ulcerações).

O tratamento direcionado à lesão com crioterapia é mais frequentemente utilizado como abordagem primária para pacientes com uma ou poucas lesões isoladas, pois é rápido, barato e não requer anestesia local. As intervenções cirúrgicas (excisão tangencial ou curetagem seguida de eletrodissecação ou crioterapia) são mais reservadas para lesões hiperkeratóticas e aquelas de diagnóstico incerto. Estudos sugerem a crioterapia com nitrogênio líquido como terapia de primeira linha para pacientes com uma ou algumas (duas a três ou mais, dependendo da

tolerância do paciente ao tratamento) ceratoses actínicas isoladas (CAs). O tratamento é administrado por spray ou contato com uma criossonda. A técnica de contato é particularmente útil para tratar pequenas lesões em áreas sensíveis da face (por exemplo, periocular, perioral). O tempo de congelamento varia de 5 a 10 segundos ou mais, dependendo do tamanho e espessura da lesão, com a "bola de gelo" estendendo-se pelo menos 1 mm além da margem clínica da lesão. Um único ciclo de congelamento-descongelamento é adequado para lesões finas, enquanto um duplo ciclo de congelamento-descongelamento é necessário para lesões mais espessas.

A crioterapia é o tratamento mais utilizado para QA. Pode ser realizado rapidamente em um ambiente de consultório, não requer anestesia local, é barato, é bem tolerado pelos pacientes e, na maioria dos casos, resulta em bom ou excelente resultado cosmético³. A crioterapia está associada a desconforto transitório e pode resultar em hipopigmentação. No entanto, como este procedimento não produz uma amostra para confirmação histológica, só deve ser realizado quando o diagnóstico clínico de QA for relativamente certo. Se houver dúvida sobre o diagnóstico, uma biópsia para confirmação histológica é necessária.

A excisão e a curetagem por raspagem, com ou sem eletrodissecação, e ablação a laser com lasers de dióxido de carbono (CO₂) ou érbio:ítrio-alumínio (Er:YAG) podem ser usados para o tratamento de lesões isoladas e hiperkeratóticas de QA. Nenhuma dessas terapias foi avaliada em ensaios clínicos e seu uso é baseado em evidências limitadas de pequenos estudos observacionais e experiência clínica. A excisão por raspagem e curetagem seguida de eletrodissecação ou crioterapia são frequentemente usadas para CAs, particularmente para lesões hiperkeratóticas. Embora essas técnicas possam fornecer tecido para avaliação histopatológica, as amostras geralmente não são adequadas para determinar se uma lesão é invasiva ou intraepidérmica^{2,3}.

Estudos sugerem a crioterapia com nitrogênio líquido como tratamento inicial para lesões hipertróficas ou hiperkeratóticas. Como as lesões espessas são mais resistentes ao nitrogênio líquido, podem ser necessários tempos de congelamento > 10 segundos ou aplicações repetidas. Normalmente usamos dois ciclos de congelamento-descongelamento, dando tempo para descongelar a borda periférica da lesão. A remoção de barbear ou curetagem seguida de eletrodissecação para garantir a hemostasia pode ser usada como modalidades alternativas de tratamento para lesões espessas que não respondem à crioterapia com nitrogênio líquido. As amostras de lesão devem ser enviadas para exame histopatológico para excluir carcinoma de células escamosas invasivo (CEC). Uma biópsia de pele para exame histopatológico para excluir ou confirmar a presença de CEC *in situ* ou invasivo deve ser realizada nas seguintes

circunstâncias⁴, nas lesões que parecem endurecidas (um achado que sugere a possibilidade de CEC), nas lesões dolorosas, ulceradas ou hemorrágicas e nas queratoses actínicas hiperqueratóticas ou hipertróficas que não resolveram após terapias padrão ou recorreram rapidamente (<3 meses). Um limiar baixo para considerar a possibilidade de CEC é particularmente importante em pacientes imunocomprometidos, uma vez que esses pacientes são mais propensos a ter lesões biologicamente agressivas.

Os pacientes com ceratose actínica frequentemente apresentam múltiplas lesões e evidência de dano actínico crônico em áreas adjacentes. Esta apresentação é comumente referida como "cancerização de campo". O dano solar indicativo de cancerização de campo é identificado clinicamente por pelo menos dois dos seguintes sinais: telangiectasia, atrofia, despigmentação e textura semelhante a lixa. Os pacientes com múltiplas QAs e evidência clínica de cancerização de campo têm um risco aumentado de desenvolver um carcinoma de células escamosas cutâneo. Eles são melhor tratados com as chamadas terapias direcionadas ao campo, que incluem fluorouracil tópico, imiquimod e terapia fotodinâmica, ou tratamento direcionado ao campo em combinação com o tratamento direcionado à lesão (tratamento sequencial). Os pacientes com múltiplas lesões finas na face ou couro cabeludo, estudos sugerem o tratamento de campo com creme de fluorouracila tópico como terapia de primeira linha. O fluorouracil 5% creme é aplicado uma ou duas vezes ao dia por duas a quatro semanas até que ocorra erosão superficial. Para melhorar a adesão do paciente ao tratamento, alguns médicos utilizam corticosteroides tópicos (por exemplo, pomada desonida 0,05%) em combinação com fluorouracil tópico para reduzir a resposta inflamatória associada ao tratamento. Para o tratamento de lesões faciais, também pode ser utilizada uma preparação a 0,5% aplicada uma vez ao dia por até quatro semanas. Uma preparação de 0,5% está disponível nos Estados Unidos. A aplicação uma vez ao dia está associada à absorção sistêmica mínima e é melhor tolerada do que as preparações de maior força. Os cursos de tratamento de uma, duas e quatro semanas demonstraram superioridade sobre o placebo para a depuração de QAs, com o curso de quatro semanas demonstrando o maior benefício⁵.

O fluorouracil inibe a timidilato sintetase, uma enzima crítica na síntese de DNA, resultando na inibição da proliferação celular e morte celular. Aplicado em lesões de QA, o creme de fluorouracil causa inflamação e necrose da lesão. A inflamação geralmente desaparece aproximadamente duas semanas após a descontinuação do fluorouracil tópico. Normalmente, leva de quatro a seis semanas (duas a quatro semanas de tratamento ativo) para que a pele progrida através de eritema, bolhas, necrose com erosão e reepitelização. Em

pacientes com QA extensa, a área tratada pode ficar extremamente inflamada. Assim, a informação e a educação pré-tratamento do paciente devem ser completas^{3,5}.

O imiquimod é uma alternativa ao fluorouracil tópico para o tratamento de múltiplas QAs e cancerização de campo. Imiquimod 5% creme é normalmente aplicado a uma área envolvida de ≤ 25 cm² duas vezes por semana durante 16 semanas. O creme é aplicado à noite, idealmente pelo menos uma hora antes de dormir, e lavado após oito horas. As preparações contendo 2,5% e 3,75% de imiquimod também estão disponíveis para o tratamento de todo o rosto ou todo o couro cabeludo. Essas preparações são aplicadas uma vez ao dia por dois ciclos de duas semanas separados por duas semanas sem tratamento. O imiquimod é um modificador tópico da resposta imune que estimula a indução local de citocinas, resultando em uma reação inflamatória local caracterizada por eritema, prurido, erosão, ulceração e crostas. Alguns pacientes podem apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios, mialgia e mal-estar⁵. O tempo de cicatrização das lesões tratadas com imiquimod é de aproximadamente duas semanas.

A terapia fotodinâmica (PDT) é uma terapia eficaz para pacientes com múltiplas QAs, embora não esteja amplamente disponível em consultórios dermatológicos. A PDT consiste na aplicação tópica de um agente fotossensibilizador (5-ALA ou MAL) na área envolvida, seguida de exposição a uma fonte de luz de comprimento de onda visível. Após a TFD, uma reação eritematosa localizada semelhante à queimadura solar pode ser esperada por quatro a sete dias e pode ser acompanhada por uma sensação de formigamento ou queimação ou dor, edema, vesículas diminutas ou crostas. A esfoliação da pele segue a reação inflamatória por até uma semana. A queixa mais comum durante a TFD é queimação ou picadas durante a exposição à luz; além disso, há um pequeno risco de produzir alterações pigmentares^{3,5}.

Os pacientes com múltiplas QAs finas que também apresentam lesões hiperkeratóticas discretas podem se beneficiar do uso sequencial de terapias direcionadas à lesão e direcionadas ao campo. Para esses pacientes, estudos sugerem a crioterapia para o tratamento de lesões individuais seguida da aplicação de creme de fluorouracil na área envolvida. O uso sequencial de terapias direcionadas a lesões e terapias direcionadas a campo pode otimizar a eliminação de lesões visíveis e discretas, bem como lesões subclínicas na pele fotodanificada. A aplicação de um tratamento tópico após uma abordagem direcionada à lesão pode reduzir o potencial de lesões subclínicas de progressão para QAs visíveis. Por outro lado, o pré-tratamento de áreas de envolvimento de QA com agentes tópicos pode revelar lesões subclínicas que podem ser tratadas com métodos destrutivos, como a crioterapia. Exemplos de tratamentos sequenciais que foram avaliados em estudos randomizados incluem a crioterapia antes ou

após fluorouracil tópico a crioterapia antes ou após imiquimod tópico, o PDT antes ou depois de fluorouracil tópico⁶ e o PDT antes ou depois de imiquimod tópico⁶.

O diclofenaco tópico 3% em gel de hialuronano a 2,5% é uma opção terapêutica para QAs⁷. No entanto, seu uso é limitado por sua baixa eficácia, em comparação com outros tratamentos tópicos, e curso de tratamento muito longo. O diclofenaco é aplicado duas vezes ao dia por 60 a 90 dias. Os efeitos adversos mais comuns do diclofenaco gel são pele seca, prurido, eritema e erupção cutânea no local da aplicação. O tratamento duas vezes ao dia com gel de diclofenaco parece ser melhor tolerado do que a aplicação de fluorouracil tópico duas vezes ao dia, embora o diclofenaco tópico possa ser menos eficaz do que o fluorouracil tópico e requer um tempo de tratamento substancialmente maior. O mecanismo de ação do diclofenaco tópico, um anti-inflamatório não esteroide que inibe tanto a ciclooxigenase quanto a regulação positiva da cascata do ácido araquidônico, não é claro. Como a produção de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico pode desempenhar um papel no câncer de pele induzido por ultravioleta B (por exemplo, carcinoma basocelular, CEC), a inibição dessa cascata pelo diclofenaco pode explicar sua eficácia no tratamento de QAs. A eficácia do diclofenaco tópico para o tratamento da QA foi avaliada em vários ensaios randomizados. Uma meta-análise de três ensaios (364 pacientes) descobriu que o tratamento com gel de diclofenaco resultou na resolução completa de QAs em aproximadamente 40% dos pacientes versus 12% com placebo. A eficácia do diclofenaco pode ser diminuída para QAs em outros locais que não a face⁷.

Os retinóides tópicos foram estudados para o tratamento de QAs. Em um estudo randomizado de nove meses de 90 pacientes com múltiplas QAs, gel de adapaleno (0,1% ou 0,3%) aplicado diariamente como terapia de campo por quatro semanas e duas vezes ao dia a partir de então de forma significativa, mas modesta, diminuiu o número de QAs em comparação com placebo e também pareceu melhorar a aparência da pele fotodanificada. Em contraste, um estudo randomizado incluindo 1.131 pacientes descobriu que o uso a longo prazo de creme tópico de tretinoína a 0,1% foi ineficaz na redução do número de QAs. Estudos adicionais são necessários para determinar o papel dos retinóides tópicos no manejo dessas lesões. Os retinóides sistêmicos têm sido utilizados na prevenção secundária de QAs em receptores de transplante renal. Um estudo de 12 meses descobriu que a terapia com doses baixas de acitretina (20 mg por dia) é segura, bem tolerada e parcialmente eficaz na quimioprevenção do câncer de pele não melanoma^{6,7}.

A dermoabrasão, ou aplainamento cirúrgico da pele, pode ser usada para tratar grandes áreas (por exemplo, um couro cabeludo ou testa danificados pelo sol) quando as lesões são muito grandes para tratar efetivamente com preparações tópicas. A dermoabrasão é um

procedimento no qual um instrumento portátil especializado é usado para "lixar" a pele para melhorar o contorno da pele. A superfície da epiderme da pele (o estrato córneo) é removida, deixando a pele vermelha e com aspecto cru. O procedimento pode ser muito doloroso e geralmente requer sedação e analgesia. Um estudo retrospectivo de 23 pacientes tratados com dermoabrasão descobriu que 96 por cento permaneceram livres de novas QAs um ano após o tratamento. No entanto, os benefícios da dermoabrasão diminuíram gradualmente, com 83% de limpeza em dois anos e 54% de limpeza em cinco anos⁸.

Um peeling químico é um procedimento no qual um agente de ferimento aplicado topicamente cria uma pele lisa e rejuvenescida por meio de um processo de reparo de feridas, remodelação de colágeno e esfoliação. Normalmente, este procedimento é realizado no rosto. Os peelings de média profundidade causam lesões no nível da derme papilar e devem ser aplicados por um clínico em um ambiente controlado. Antes do tratamento, os pacientes devem ser informados sobre possíveis complicações de uma sensação de ardor ou queimação, descamação visível (que geralmente dura de cinco a sete dias), alterações pigmentares, infecções e, raramente, cicatrizes. Em um estudo não randomizado, de face dividida, a solução de Jessner mais ácido tricloroacético (TCA) a 35% demonstrou eficácia semelhante e diminuição das taxas de morbidade quando comparada ao fluorouracil tópico, com redução de 75% no número de QAs visíveis para ambos os tratamentos. O peeling de TCA a 35% foi comparado com ALA-PDT para o tratamento de QA em um estudo randomizado de área dividida com 28 pacientes^{7,8}. Aos 12 meses, a depuração completa foi observada em 49 por cento das QAs tratadas com TCA em comparação com 74 por cento das tratadas com ALA-PDT.

O uso de laser ablativo com lasers de dióxido de carbono (CO₂) e érbio:ítrio-alumínio granada (Er:YAG) e lasers fracionados não ablativos foi relatado em alguns pequenos ensaios randomizados e estudos não controlados com resultados variáveis. Em um estudo incluindo 24 pacientes com fotodano facial e QAs tratados com até quatro tratamentos com um laser de túlio não ablativo fracionado de 1927 nm, o número de QAs foi reduzido em 87% em seis meses⁹. O uso de agentes tópicos (por exemplo, fluorouracil tópico, imiquimod) é geralmente evitado para o tratamento de queratoses actínicas nas pálpebras e na área periorbitária devido ao alto risco de lesão conjuntival. A crioterapia cautelosa, às vezes aplicada com um cotonete, pode ser uma abordagem mais segura. As lesões de QA nessas áreas são geralmente espessas e mais resistentes ao tratamento. Para QAs no dorso das mãos, a crioterapia seguida de terapias tópicas (por exemplo, fluorouracil tópico, imiquimod) ou terapia fotodinâmica é frequentemente usada^{8,9}.

As terapias locais destrutivas, como crioterapia, curetagem ou laser de dióxido de carbono, podem ser usadas para o manejo de ceratoses actínicas individuais em receptores de transplante de órgãos sólidos^{6,9}. As terapias direcionadas ao campo, como terapia fotodinâmica, imiquimod e fluorouracil tópico, são frequentemente as opções de tratamento preferidas para pacientes com inúmeras lesões. Como esses pacientes geralmente têm uma resposta inadequada à terapia, o tratamento repetido geralmente é necessário. As lesões que não respondem a múltiplos tratamentos devem ser excisadas e enviadas para avaliação histopatológica para excluir malignidade.

4 DISCUSSÃO

Uma revisão sistemática e meta-análise de 83 ensaios randomizados avaliando 24 tratamentos em mais de 10.000 pacientes encontrou evidências suficientes para concluir que fluorouracil tópico, imiquimod, mebutato de ingenol e diclofenaco tópico são superiores ao placebo para eliminação completa de lesões no campo tratado em pacientes com Qas^{7,9}. Além disso, esta meta-análise descobriu que a PDT realizada com ácido aminolevulínico (ALA-PDT) com luz vermelha ou luz azul ou com metilaminolevulinato (MAL-PDT) com luz vermelha foi superior ao placebo para o tratamento de lesões individuais de QA^{7,9}. A meta-análise também descobriu que o tratamento com imiquimod ou PDT geralmente resultou em melhores resultados cosméticos do que fluorouracil tópico ou crioterapia^{7,9}. Uma meta-análise de rede subsequente de 26 ensaios randomizados individuais ou agrupados avaliou a eficácia relativa na indução de remoção completa da lesão para oito intervenções principais para QA. Esta análise sugere que o fluorouracil tópico é o tratamento mais eficaz seguido por 5-ALA-PDT, imiquimod tópico, mebutato de ingenol, 5-MAL-PDT, crioterapia, diclofenaco tópico com ácido hialurônico e placebo. No entanto, a classificação das eficácias relativas deve ser interpretada com cautela devido à variabilidade nos parâmetros usados para descrever a gravidade da QA nos estudos incluídos.

A eficácia da crioterapia com nitrogênio líquido foi avaliada em um número limitado de estudos randomizados. Em uma revisão sistemática de oito ensaios randomizados de crioterapia combinada com outros tratamentos tópicos (ou seja, imiquimod, fluorouracil tópico, mebutato de ingenol, diclofenaco) versus crioterapia isolada, a taxa de resposta para crioterapia isolada variou de 39 a 76% em comparação com 73 a 89% para terapia combinada. Os estudos incluídos eram heterogêneos e geralmente de baixa qualidade metodológica. Taxas de liberação semelhantes para crioterapia, variando de 40 a 88%, foram relatadas em estudos randomizados

comparando a crioterapia com outras modalidades de tratamento. A grande variabilidade nas taxas de depuração relatadas pode estar relacionada a diferenças entre os estudos na administração de crioterapia, como tempo de congelamento, número de ciclos de congelamento-descongelamento, uso de técnica de contato versus pulverização e distância da ponta de pulverização ao QA10.

Os múltiplos ensaios randomizados e meta-análises documentaram a eficácia do fluorouracil tópico sozinho ou em combinação com outros agentes tópicos para o tratamento da QA7,10. O tratamento com fluorouracil tópico também pode ser eficaz para o controle a longo prazo de QAs. Uma metanálise de rede incluindo 32 ensaios randomizados avaliou a eficácia relativa do ácido aminolevulínico (ALA)-PDT, metilaminolevulinato (MAL)-PDT, imiquimod, crioterapia, 0,5% e 5% de fluorouracil tópico, diclofenaco tópico e mebutato de ingenol para o resultado de "liberação completa do paciente". O fluorouracil tópico 5% foi classificado como o tratamento mais eficaz, seguido por fluorouracil tópico 0,5%, ALA-PDT, imiquimod, mebutato de ingenol, MAL-PDT, crioterapia, diclofenaco tópico e placebo. Um estudo multicêntrico randomizado comparou a eficácia em 12 meses de creme de fluorouracil a 5% (duas vezes ao dia por quatro semanas), creme de imiquimod a 5% (uma vez ao dia, três vezes por semana durante quatro semanas), MAL-PDT e gel de mebutato de ingenol a 0,015% (uma vez ao dia por três dias consecutivos) em 624 pacientes com lesões de QA de qualquer grau. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que permaneceram livres de falha de tratamento durante 12 meses de seguimento após o último tratamento. Em uma análise de intenção de tratamento modificada, incluindo 602 pacientes para os quais dados sobre o desfecho primário estavam disponíveis, a probabilidade cumulativa de sucesso do tratamento ($\geq 75\%$ de redução no número de QAs contados na linha de base) para fluorouracil foi de 74,7% (IC 95% 66,8-81,0). Para imiquimod, MAL-PDT e mebutato de ingenol, essas porcentagens foram de 53,9% (IC 95% 45,4-61,6), 37,7% (IC 95% 30,0-45,3) e 28,9% (IC 95% 21,8-36,3), respectivamente. As taxas de eventos adversos, incluindo eritema, edema, erosões, bolhas, crostas, crostas e dor, foram semelhantes em todos os grupos de tratamento.

Na Europa e Canadá, uma combinação de solução tópica de fluorouracil-ácido salicílico (fluorouracil 0,5% em ácido salicílico 10%) está disponível para o tratamento de QA hiperqueratótica levemente palpável ou moderadamente espessa (grau I /II). A eficácia desta combinação foi avaliada em alguns ensaios randomizados. Em um estudo incluindo 66 pacientes com uma média de oito QAs hiperqueratóticas moderadas a graves na face ou couro cabeludo, o tratamento com 0,5% de fluorouracil /10% de ácido salicílico uma vez ao dia por seis semanas alcançou uma taxa de depuração histológica mais alta do que dois tratamentos de

crioterapia administrados três semanas separados (62 versus 42%)¹¹. As taxas de recorrência de lesões eliminadas em 14 semanas foram de 39% no grupo de fluorouracil-ácido salicílico e 85% no grupo de crioterapia. Eventos adversos, incluindo eritema local, crostas e crostas, foram mais comuns no grupo fluorouracil-ácido salicílico tópico do que no grupo crioterapia (24 versus 6%).

Em outro estudo, 166 pacientes com área de 25 cm² de pele do rosto ou couro cabeludo no rosto, couro cabeludo calvo ou testa que incluíam 4 a 10 lesões de QA clinicamente confirmadas foram tratados com fluorouracil a 0,5%/ácido salicílico a 10% ou veículo por 12 semanas. Oito semanas após o término do tratamento, mais pacientes no grupo de tratamento ativo do que no grupo de veículo alcançaram a depuração clínica completa (69,5 versus 34,6%; odds ratio [OR] 4,9, IC 95% 2,3-10,5)^{10,11}. Os efeitos adversos ocorreram com mais frequência no grupo fluorouracil-ácido salicílico do que no grupo do veículo e incluíam eritema, dor, inflamação, crosta e erosão.

A adição de calcipotriol (calcipotrieno) ao fluorouracil tópico pode aumentar a eficácia do fluorouracil tópico para o tratamento de QAs por induzir a expressão de linfopietina estromal tímica e influxo de células T CD4⁺ na pele. Em um pequeno estudo randomizado, 131 pacientes com 4 a 15 QAs em uma área de 25 cm² na face, couro cabeludo ou extremidades superiores foram tratados com fluorouracil tópico 5% mais pomada de calcipotriol 0,005% ou fluorouracil 5% tópico mais veículo duas vezes ao dia por quatro dias. Em oito semanas, a redução média no número de QAs em todas as áreas tratadas foi maior em pacientes tratados com fluorouracil tópico combinado com calcipotriol do que em pacientes tratados apenas com fluorouracil tópico (88 versus 26% na face, 76 versus 6% no couro cabeludo, 69 contra 10% na extremidade superior direita e 79 contra 16% na extremidade superior esquerda)^{10,11}.

A eficácia do imiquimod para o tratamento de QA foi avaliada em vários ensaios randomizados e meta-análises¹². Uma meta-análise de cinco estudos randomizados, incluindo aproximadamente 1.300 pacientes, descobriu que o tratamento com imiquimod 5% creme (duas a três vezes por semana durante 12 a 16 semanas) resultou na resolução completa das QAs em 50% dos pacientes, em comparação com 5% com o veículo de controle¹². Em uma meta-análise de rede de 2014 comparando a eficácia relativa de vários tratamentos para QA, incluindo três regimes diferentes de imiquimod, a taxa de depuração completa absoluta foi de 63,3% (IC 95% 45,5-81,1) para imiquimod 5% por 16 semanas, 56,3% (95% CI 33,8-78,8) para imiquimod 5% por 4 semanas e 39,9% (95% CI 15,6-64,2) para imiquimod 3,75% por 4 semanas. Em um estudo randomizado subsequente comparando a eficácia de creme de fluorouracil a 5%, creme de imiquimod a 5% (uma vez ao dia, três vezes por semana durante quatro semanas), MAL-

PDT e gel de mebutato de ingenol a 0,015% em 624 pacientes, sucesso do tratamento em 12 meses para imiquimod, definido como depuração de ≥ 75 por cento dos QAs contados na linha de base, foi de 53,9% (IC 95% 45,4-61,6)¹².

Vários ensaios e duas meta-análises compararam a PDT com outras terapias para QA. Uma meta-análise de quatro ensaios randomizados (641 participantes com 2170 QAs) comparando PDT com crioterapia descobriu que a PDT tinha uma probabilidade 14% maior de atingir a eliminação completa da lesão em três meses do que a crioterapia. Em um estudo randomizado multicêntrico (624 participantes) avaliando a eficácia de fluorouracil tópico, imiquimod, PDT e mebutato de ingenol, a taxa cumulativa de sucesso do tratamento ($\geq 75\%$ de redução no número de QAs contados na linha de base) em 12 meses após o último tratamento foi de 37,7% (95% CI 30,0-45,3) para PDT. Todos os pacientes também foram submetidos à curetagem superficial de suas lesões antes da terapia de campo tópica, e os pacientes poderiam ser retratados uma vez se não obtivessem $> 75\%$ de eliminação das lesões da linha de base. Embora os dados sejam insuficientes para conclusões definitivas sobre a eficácia comparativa, o resultado cosmético da PDT parece ser superior ao fluorouracil tópico e à crioterapia^{11,12}.

O pré- tratamento da área envolvida com dispositivos de laser ablativos e não ablativos parece aumentar a eficácia da TFD. Uma meta-análise de sete ensaios pequenos, randomizados e intraindividuais descobriu que a PDT assistida por laser estava associada a uma maior probabilidade de eliminação da lesão do que a PDT sozinha (89,5 versus 67,3 por cento, respectivamente; risco relativo 1,33, IC 95% 1,24-1,42), sem diferença significativa na dor percebida pelo paciente. A terapia fotodinâmica à luz do dia (DLPDT) usando creme MAL tópico (Metvix) ou gel à base de nanoemulsão de ALA (Ameluz) é uma alternativa à TFD convencional para o tratamento de pacientes com múltiplas QAs. O DLPDT requer condições climáticas secas e quentes (temperatura externa $> 10^{\circ}\text{C}$ ou 50°F). Um protetor solar de amplo espectro com alto fator de proteção solar (FPS) que não contém minerais (óxido de zinco e dióxido de titânio também filtram a luz visível) 15 minutos antes do creme ou emulsão fotossensibilizante. Trinta minutos após a aplicação do fotossensibilizador, os pacientes são encaminhados para o exterior por duas horas. As vantagens do DLPDT incluem dor reduzida a quase ausente, baixo custo e capacidade de tratar áreas maiores^{11,12}.

Os múltiplos ensaios randomizados e revisões sistemáticas mostraram que as taxas de eliminação de lesões para DLPDT são semelhantes às observadas com PDT convencional. Em um estudo intraindividual de comparação direita-esquerda, 46 pacientes com um total de 453 QAs foram tratados com DLPDT em um lado da face ou couro cabeludo, seguido por PDT

convencional no outro lado. Três meses após o tratamento, a taxa de resposta completa foi de 78% para DLPDT versus 81% para PDT convencional. Aos 12 meses, a taxa de resposta diminuiu para 72 e 74 por cento para DLPDT e PDT convencional, respectivamente. Um estudo randomizado controlado por veículo comparou a eficácia da crioterapia isolada com a crioterapia após aplicações tópicas de fluorouracil para o tratamento de QAs em 144 pacientes com cinco ou mais QAs visíveis ou palpáveis na face. Após seis meses, 30% dos pacientes tratados com terapia combinada permaneceram livres de QAs versus 8% daqueles tratados apenas com crioterapia. Uma meta-análise de 2019 de 10 estudos randomizados (277 pacientes) avaliando a TFD combinada com terapias tópicas, incluindo imiquimod, fluorouracil tópico, tazaroteno e mebutato de ingenol, descobriu que pacientes tratados com terapia combinada tinham maior probabilidade de depuração completa no final de tratamento (risco relativo 1,63, IC 95% 1,15-2,33)^{6,12}.

As terapias alternativas para pacientes com múltiplas QAs que respondem mal ou não toleram os efeitos adversos das terapias de primeira linha incluem mebutato de ingenol e diclofenaco tópico. Devido a preocupações de segurança em relação a um possível aumento no risco de cSCC, o uso de mebutato de ingenol para o tratamento de campo de QAs não é recomendado. O mebutato de ingenol, uma substância derivada da seiva da planta *Euphorbia peplus*, é um tratamento tópico para QA disponível nos Estados Unidos, mas não na Europa, para o tratamento de QAs não hipertróficas. Está disponível em duas formulações de gel: 0,015%, indicado para tratamento de três dias no rosto ou couro cabeludo, e 0,05%, indicado para tratamento de dois dias no tronco ou extremidades. As áreas tratadas não devem exceder 25 cm². O mecanismo de ação do mebutato de ingenol envolve dois estágios: ruptura inicial das membranas plasmáticas das células e mitocôndrias levando à necrose celular (quimioablação) seguida pela indução de citotoxicidade celular dependente de anticorpos mediada por neutrófilos que elimina as células tumorais remanescentes. A eficácia do mebutato de ingenol em comparação com o veículo para o tratamento de QA foi examinada em vários ensaios randomizados demonstrando taxas de eliminação completa de aproximadamente 40% em oito semanas¹³. Aos 12 meses, as taxas de eliminação após retratamento de lesões residuais foram de aproximadamente 50%.

Uma taxa de depuração ainda mais baixa foi encontrada em um estudo multicêntrico e randomizado comparando a eficácia em 12 meses de creme de fluorouracil a 5%, creme de imiquimod a 5%, MAL-PDT e gel de mebutato de ingenol a 0,015% em 624 pacientes com CA na face ou couro cabeludo. Neste estudo, a probabilidade cumulativa de sucesso do tratamento foi de apenas 28,9% (IC 95% 21,8-36,3) para o mebutato de ingenol. Para

fluorouracil tópico, imiquimod e MAL-PDT, essas taxas foram de 74,7 por cento (95% CI 66,8-81,0), 53,9 por cento (95% CI 45,4-61,6) e 37,7 por cento (95% CI 30,0-45,3), respectivamente. Os eventos adversos comuns associados à terapia com mebutato de ingenol incluem eritema, escamação, crostas, edema, vesiculação, pustulação e ulceração^{12,13}. Os pacientes podem queixar-se de sintomas de dor, prurido ou irritação. Efeitos adversos raros relatados ao FDA dos EUA incluem reações alérgicas graves (por exemplo, aperto na garganta, dificuldade em respirar, inchaço dos lábios ou língua), herpes zoster e lesões oculares graves devido à transferência acidental do gel das mãos mesmo após a lavagem.

Os relatos de casos anteriores descreveram o desenvolvimento de carcinomas de células escamosas (CECs) invasivos algumas semanas após o tratamento de campo de QAs com mebutato de ingenol. É incerto se essas lesões representam lesões pré-existentes, mas clinicamente inaparentes, ou tumores de crescimento rápido induzidos por mebutato de ingenol. No entanto, o comitê de segurança da Agência Europeia de Medicamentos (Comitê de Avaliação de Risco de Farmacovigilância) recomendou a suspensão da autorização de comercialização do mebutato de ingenol na Europa como precaução, com base nos resultados de um estudo de três anos em 484 pacientes mostrando uma maior incidência de malignidade da pele com ingenol mebutato em comparação com imiquimod (3,3 versus 0,4%, respectivamente)¹⁴. Além disso, uma maior incidência de tumores de pele ocorreu no braço de mebutato de ingenol de um estudo controlado por veículo de oito semanas em 1262 pacientes (1% no braço de mebutato de ingenol versus 0,1% no braço de veículo)¹⁴. Em julho de 2020, a Health Canada realizou uma revisão de segurança do gel de mebutato de ingenol e concluiu que pode haver uma ligação entre seu uso e um risco aumentado de câncer de pele não melanoma e que os benefícios do tratamento não superam o risco potencial de câncer de pele. Como resultado, o gel de mebutato de ingenol foi retirado do mercado canadense a pedido da Health Canada.

A tirbanibulina, um inibidor sintético da polimerização da tubulina e da sinalização da Src quinase, é capaz de induzir a expressão de p53, parada da divisão celular e mitose em populações de células em proliferação e apoptose. Em 2020, uma formulação de pomada de tirbanibulina a 1% foi aprovada nos Estados Unidos para tratamento de campo de QA. A tirbanibulina é aplicada uma vez por dia numa área até 25 cm² durante cinco dias consecutivos. Em dois ensaios idênticos, randomizados, de fase 3, uma área contígua de 25 cm² com quatro a oito QAs na face ou couro cabeludo de 702 pacientes adultos foi tratada com pomada tópica de tirbanibulina a 1% ou pomada veículo (placebo) uma vez ao dia por cinco dias. Nos dados agrupados dos dois ensaios, no dia 57, a eliminação completa de QA nas áreas tratadas ocorreu

em 174 de 353 pacientes (49%) nos grupos de tirbanibulina e em 30 de 349 pacientes (9%) nos grupos de veículos (diferença, 41 pontos percentuais; IC 95% 35-47). As reações cutâneas locais no local de aplicação nos dois ensaios foram principalmente eritema leve ou moderado, descamação ou descamação, com uma pontuação média de gravidade de reação cutânea local composta máxima de 4,0 e 4,3 (de uma pontuação mais alta possível de 18), e resolvido no dia 29. Dos pacientes que alcançaram a eliminação de todas as QAs na área tratada no dia 57, 27 por cento mantiveram a eliminação completa em um ano. A tirbanibulina pode ser uma terapia alternativa para pacientes que não toleram o curso prolongado do tratamento e os efeitos adversos mais graves de outros tratamentos tópicos, como fluorouracil tópico ou imiquimod. No entanto, faltam estudos que comparem a segurança e eficácia a longo prazo da tirbanibulina com os de outros agentes disponíveis para o tratamento de campo da QA. O alto custo da tirbanibulina pode ser uma preocupação¹⁴.

Evidências limitadas de um pequeno número de estudos randomizados favorecem o uso de PDT sobre outras modalidades de tratamento nesta população de pacientes. Uma revisão sistemática de 2019 de oito pequenos ensaios randomizados, incluindo 242 receptores de transplante de órgãos sólidos, descobriu que o metil aminolevulinato (MAL)-PDT foi geralmente associado a uma taxa de depuração mais alta em comparação com imiquimod 5% creme ou fluorouracil 5% creme tópico. As taxas de depuração completa em três a quatro meses após o último tratamento variaram entre os estudos, variando de 40 a 76 por cento para MAL-PDT e 28 a 62% para imiquimod. Os estudos foram heterogêneos e geralmente de baixa qualidade metodológica. Em um estudo incluído comparando MAL-PDT com fluorouracil tópico a 5% em oito pacientes, as taxas de depuração em três meses para MAL-PDT e fluorouracil tópico foram de 89 e 11%, respectivamente. Resultados semelhantes foram fornecidos por uma meta-análise de cinco estudos randomizados de lado dividido que incluíram 86 participantes¹⁵. A taxa de resposta completa nos grupos de PDT (variando de 74 a 89%) foi maior do que nos grupos de controle (imiquimod, laser fracionado ablativo, fluorouracil tópico ou placebo), com uma diferença de risco combinada de 0,77 (IC 95% 0,6- 0,94) e 0,5 (IC 95% 0,22-0,79) em áreas lesionais pré-divididas e número de lesões, respectivamente.

O tratamento com fluorouracil tópico ou imiquimod pode ser eficaz para o controle a longo prazo das Qas. Em um estudo randomizado, 932 participantes com uma contagem total média de 11 QAs na face e orelhas foram tratados com creme ou veículo de fluorouracil a 5% duas vezes ao dia por quatro semanas e acompanhados por um tempo médio de 2,6 anos. Aos seis meses, o número de QAs na face ou orelhas foi reduzido para 3 (redução de 73%) e 8,1 (redução de 24%) por participante no grupo de tratamento e controle, respectivamente. A taxa

de depuração completa em seis meses foi de 38% no grupo de fluorouracil tópico e 17 por cento no grupo de controle. Comparado com o grupo controle, o grupo de fluorouracil tópico foi menos propenso a receber qualquer tratamento pontual para QAs durante o período de acompanhamento e teve menos QAs em 42 meses (4,3 versus 5,7)^{14,15}.

Uma análise de subgrupo subsequente mostrou que menos indivíduos no grupo de fluorouracil tópico do que no grupo placebo tiveram um ou mais novos QAs por até 24 meses após a randomização e que o número de novos QAs por pessoa foi significativamente menor no grupo de fluorouracil tópico em comparação com o grupo placebo em 24 meses (2,18 versus 3,68). Uma análise conjunta de dois ensaios randomizados que incluíram um total de 479 pacientes imunocompetentes com 5 a 10 lesões típicas e visíveis de QA em uma área contígua de até 50 cm² na face ou couro cabeludo avaliou a eficácia a longo prazo do diclofenaco aplicado duas vezes ao dia por 12 semanas em comparação com dois ciclos de quatro semanas de imiquimod administrados com quatro semanas de intervalo. O desfecho primário de eficácia (alteração histológica para um grau histológico mais alto de QA ou desenvolvimento de CEC invasivo) na área tratada foi observado em mais pacientes no grupo diclofenaco do que no grupo imiquimod até o mês 36 pós-tratamento (11 versus 5,4%, respectivamente; diferença de risco absoluto -5,6%, IC 95% -10,7 a -0,7)^{14,15}.

5 CONCLUSÃO

As opções de tratamento para queratose actínica incluem terapias destrutivas direcionadas à lesão (por exemplo, cirurgia, crioterapia, dermoabrasão) e terapias direcionadas ao campo com medicamentos tópicos como fluorouracil, imiquimod e mebutato de ingenol, ou terapia fotodinâmica. As terapias de campo são indicadas para o tratamento de áreas com múltiplas QAs, lesões subclínicas que não são detectadas por inspeção visual ou palpação e cancerização de campo (presença de células geneticamente alteradas com risco de transformação maligna em pele clinicamente normal).

Para pacientes com poucas QAs isoladas, estudos sugerem o tratamento com crioterapia com nitrogênio líquido em vez de outros tratamentos destrutivos. Geralmente, um tempo de congelamento de 5 a 10 segundos é suficiente. A crioterapia pode ser realizada rapidamente em consultório, é barata, não requer anestesia local, geralmente é bem tolerada pelos pacientes e, na maioria dos casos, resulta em bom ou excelente resultado cosmético. Para lesões hiperqueratóticas ou hipertróficas, estudos sugerem a crioterapia com nitrogênio líquido como tratamento inicial. Como as lesões espessas são mais resistentes ao nitrogênio líquido, podem ser necessários tempos de congelamento >10 segundos ou aplicações repetidas. Normalmente

usamos dois ciclos de congelamento-descongelamento. A remoção por raspagem ou curetagem pode ser usada como modalidades alternativas de tratamento, particularmente para lesões suspeitas que requerem exame histopatológico (por exemplo, lesões endurecidas, lesões dolorosas ou ulceradas, lesões recorrentes em <3 meses).

Para pacientes com múltiplas lesões finas na face e/ou couro cabeludo, estudos sugerem o tratamento de campo com 5% de fluorouracil tópico. As terapias alternativas incluem imiquimod, tirbanibulina ou PDT. No entanto, com base nos dados disponíveis, essas modalidades parecem ser menos eficazes. Os pacientes com múltiplas QAs que também apresentam lesões hiperkeratóticas ou hipertróficas podem se beneficiar do uso sequencial de terapias direcionadas à lesão e direcionadas ao campo. Para esses pacientes, sugere-se a crioterapia com nitrogênio líquido para o tratamento de lesões hiperkeratóticas ou hipertróficas seguida da aplicação de creme de fluorouracil na área envolvida.

REFERÊNCIAS

- [1] Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009; 115:2523.
- [2] Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:S28.
- [3] Noels EC, Hollestein LM, van Egmond S, et al. Healthcare utilization and management of actinic keratosis in primary and secondary care: a complementary database analysis. *Br J Dermatol* 2019; 181:544.
- [4] Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, et al. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:1141.
- [5] Weiss J, Menter A, Hevia O, et al. Effective treatment of actinic keratosis with 0.5% fluorouracil cream for 1, 2, or 4 weeks. *Cutis* 2002; 70:22.
- [6] Heppt MV, Steeb T, Leiter U, Berking C. Efficacy of photodynamic therapy combined with topical interventions for the treatment of actinic keratosis: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33:863.
- [7] Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004415.
- [8] Coleman WP 3rd, Yarborough JM, Mandy SH. Dermabrasion for prophylaxis and treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg* 1996; 22:17.
- [9] Weiss ET, Brauer JA, Anolik R, et al. 1927-nm fractional resurfacing of facial actinic keratoses: a promising new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:98.
- [10] Berman B, Shabbir AQ, MacNeil T, Knudsen KM. Variables in Cryosurgery Technique Associated With Clearance of Actinic Keratosis. *Dermatol Surg* 2017; 43:424.
- [11] Simon JC, Dominicus R, Karl L, et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29:881.
- [12] Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1251.
- [13] Ulrich M, Reinhold U, Skov T, et al. Histological examination confirms clinical clearance of actinic keratoses following treatment with ingenol mebutate 0.05% gel. *Br J Dermatol* 2017; 176:71.
- [14] Bettencourt MS. Effect of Field Treatment of Actinic Keratosis With Ingenol Mebutate Gel on the Identification of Lesions for Biopsy. *J Drugs Dermatol* 2015; 14:813.
- [15] Liew YCC, De Souza NNA, Sultana RG, Oh CC. Photodynamic therapy for the prevention and treatment of actinic keratosis/squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:251.