



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ingrid Stresser Gioppo

**Fatores associados à gravidade das queratoses
actínicas da face e couro cabeludo em uma amostra
brasileira: um estudo transversal**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Profa. Dra. Anna Carolina Miola

**Botucatu
2022**

Ingrid Stresser Gioppo

Fatores associados à gravidade das queratoses actínicas da face e couro cabeludo em uma amostra brasileira: um estudo transversal

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Hélio Amante Miot
Coorientadora: Profa. Dra. Anna Carolina Miola

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gioppo, Ingrid Stresser.

Fatores associados à gravidade das queratoses actínicas da face e couro cabeludo em uma amostra brasileira : um estudo transversal / Ingrid Stresser Gioppo. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Hélio Amante Miot

Coorientador: Anna Carolina Miola

Capes: 40101029

1. Ceratose. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Estudos transversais. 4. Bloqueadores dos canais de cálcio. 5. Couro cabeludo.

Palavras-chave: Bloqueadores dos canais de cálcio; Carcinoma de células escamosas; Ceratoses actínicas; Estudos transversais; Risco.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	5
AGRADECIMENTOS.....	6
LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS	7
LISTA DE SÍMBOLOS	7
RESUMO	8
ABSTRACT.....	9
1. REVISÃO DE LITERATURA	10
1.1 Introdução	10
1.2 Epidemiologia e fatores de risco.....	11
1.3 Patogênese.....	14
1.4 Aspectos clínicos	15
1.5 Diagnóstico	17
1.5.1 Dermatoscopia	17
1.5.2 Histologia	20
1.6 Classificação e escores de gravidade.....	23
1.7 Tratamento	25
1.8 Referências	28
2. OBJETIVOS	32
3. MANUSCRITO	33
4. CONCLUSÃO.....	50
5. PERSPECTIVAS	51
ANEXO 1: Aplicação do escore AKASI.....	52
ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	53
ANEXO 3: Questionário padronizado..	56
ANEXO 4: Research letter ABD: Adaptação cultural e validação - AKQoL-BR	57
ANEXO 5: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	64
ANEXO 6: Declaração de Alteração do Título em Projeto de Pesquisa	68

Trabalho desenvolvido nos ambulatórios de Dermatologia

HC-UNESP

HGeC

ILSL

DEDICATÓRIA

Aos pacientes que contribuíram com este trabalho, acreditando no conhecimento que seria construído através dele. Em especial àqueles que participaram durante a pandemia de COVID-19 e que a mesma não permitiu que pudessem testemunhar os resultados dos quais foram parte essencial. A vocês, meu eterno agradecimento. Jamais serão esquecidos pela grandeza de seu gesto.

À Alexandra Elbakyan, o “Robin-Hood da ciência”, de cuja visão sobre conteúdo científico compartilho. O saber gerado pela pesquisa deve ser de todos e para todos.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Hélio Miot, que pratica gentileza e pesquisa com o mesmo entusiasmo e vocação. Obrigada por me abrir as portas de um mundo imenso de conhecimento e por ainda indicar o caminho. Grata pelo voto de confiança, pela paciência e presença constante e incansável, sem as quais este trabalho não seria possível.

À Dra. Anna Carolina Miola, cujo caminho tive a sorte de cruzar e que mudou minha vida para sempre. Obrigada pelo incentivo e pela energia contagiante com a qual pratica a ciência e a Dermatologia. Agradeço todo apoio, suporte e participação neste trabalho. Você serve de inspiração para quem a conhece.

Ao meu namorado, João Felipe Rossival Preto, que além de ter que se acostumar com minhas ausências e entendê-las, também contribuiu na execução deste trabalho. Obrigada por me ensinar carinho e cuidado diariamente. É um privilégio estar ao seu lado.

À Ivanka Miranda de Castro, que não mediu esforços em ajudar e cuja participação neste trabalho foi excepcional. Obrigada pela disposição de espírito e nobreza do seu gesto.

Às minhas gatas Pitica e Bebezi, minhas companhias mais longevas e queridas, cujo carinho ultrapassa os limites da compreensão humana. Espero que eu as faça felizes tanto quanto vocês me fazem.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

AK – do inglês *Actinic Keratosis*: queratose actínica
AKASI – do inglês *Actinic Keratosis Area and Severity Index*
AKQoL – do inglês *Actinic Keratosis Quality of Life*
BCC – bloqueadores do canal de cálcio
CBC – carcinoma basocelular
CCB – do inglês *calcium channel blockers*: bloqueadores de canais de cálcio
CEC – carcinoma espinocelular
DB – doença de Bowen
DEM – dose eritematosa mínima
DNA – do inglês *desoxyribonucleic acid*: ácido desoxirribonucleico
HR – do inglês *hazard ratio*
IECA – inibidor da enzima conversora de angiotensina
KIN – do inglês *keratinocytic intraepithelial neoplasia*: neoplasia queratinocítica intraepitelial
MAL – Metilaminolevulinato
PGA – do inglês *Physician Global Assessment*: Avaliação Global do Médico
PDT – do inglês *photodynamic therapy*: terapia fotodinâmica.
p53 – proteína p53
p.ex. – por exemplo
QA – queratose actínica
RUV – radiação ultravioleta
SUS – Sistema Único de Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca Registrada

RESUMO

Fundamentos: Queratoses actínicas (QAs) são proliferações queratinocíticas atípicas com risco de malignização. Sua gênese é influenciada por vários fatores como exposição solar, imunossupressão e idade. Alguns estudos as associaram ao uso de drogas fotossensibilizantes (como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor de angiotensina, entre outros) e bloqueadores do canal de cálcio (BCC). O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores individuais, comportamentais e de exposição associados à gravidade das QAs faciais e de couro cabeludo.

Métodos: Estudo transversal multicêntrico realizado no Hospital Geral de Curitiba-PR, no Instituto Lauro de Souza Lima em Bauru-SP e no Hospital de Clínicas de Botucatu-SP, envolvendo indivíduos imunocompetentes com pelo menos uma QA na face ou couro cabeludo. Foram avaliados elementos demográficos, exposição solar, fotoproteção, tabagismo, uso de álcool, antecedentes pessoais ou familiares de câncer de pele, e o uso regular de medicações nos últimos seis meses. O principal desfecho do estudo foi a gravidade das QAs, avaliada através da escala de gravidade *Actinic Keratosis Area and Severity Index* (AKASI). A variação dos escores AKASI foi avaliada através de um modelo linear generalizado hierárquico, ajustado para o sexo, idade, fototipo e calvície. Ao final foi realizada uma análise de sensibilidade utilizando a contagem total de QAs como variável dependente.

Resultados: Foram avaliados 252 pacientes, com idades que variaram entre 44 e 92 anos, predomínio de sexo masculino (52%), fototipos I e II (78%), e histórico pessoal de câncer de pele (54%). Nessa amostra, somente 22% dos participantes faziam uso regular de protetor solar, 12% usavam algum tipo de BCC e 61% usavam alguma medicação fotossensibilizante. O modelo final indicou idade, fototipo, histórico de câncer de pele e uso de BCC como fatores independentes de risco. Aderência ao uso de protetor solar esteve associada à menor gravidade das QAs avaliadas. Medicamentos fotossensibilizantes não foram indicados como fatores de risco, nessa amostra.

Conclusões: Idade, fototipos claros e histórico pessoal de câncer de pele foram confirmados como fatores de gravidade para QAs, enquanto a aderência à fotoproteção foi redutora do efeito. O uso de BCC associou-se a maior gravidade das QAs na face e couro cabeludo.

Palavras-chave: Ceratose actínica; Estudos transversais; Risco; Bloqueadores dos canais de cálcio; Carcinoma de Células Escamosas.

ABSTRACT

Background: Actinic keratosis (AKs) are proliferations of atypical keratinocytes which can evolve to malignancy. Their genesis is influenced by several factors such as sun exposure, immunosuppression and age. Some studies have linked them to the use of photosensitizing drugs (such as angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, among others) and calcium channel blockers (CCB). The aim of this study was to assess individual, behavioral and exposure factors associated with the severity of facial and scalp AKs.

Methods: We conducted a multicenter cross-sectional study at Curitiba General Hospital, Lauro de Souza Lima Institute and Hospital de Clínicas of Botucatu, involving immunocompetent individuals with at least one AKs on the face or scalp. Demographic elements, sun exposure, photoprotection, smoking, alcohol use, personal or family history of skin cancer, and regular use of medications in the last six months were evaluated. The main outcome of the study was the severity of AKs, assessed using the severity scale called Actinic Keratosis Area and Severity Index (AKASI). The variation of AKASI scores was evaluated using a generalized linear hierarchical model, adjusted for sex, age, phototype and baldness. At the end, a sensitivity analysis was performed using the total lesion count as the dependent variable.

Results: A total of 252 patients were evaluated, aged between 44 and 92 years, with predominance of phototypes I and II (78%), male sex (52%) and personal history of skin cancer (54%). In this sample, only 22% of the participants used sunscreen regularly, 12% used some type of CCB and 61% used some photosensitizing medication. The final model indicated age, phototype, skin cancer history and use of CCB as independent risk factors. Adherence to the use of sunscreen was associated with a lower severity of the AKs evaluated. Photosensitizing drugs were not indicated as risk factors in this sample.

Conclusions: Age, clear phototypes and personal history of skin cancer were confirmed as factors of severity for AKs, while adherence to photoprotection had a reducing effect. The use of CCB was associated with greater severity of the face and scalp AKs.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Queratoses actínicas (QAs), queratoses solares ou senis são neoplasias intraepiteliais benignas formadas por proliferações queratinocíticas atípicas, comuns em áreas fotoexpostas de adultos e idosos de pele clara (Figura 1). Foram descritas por Dubreuilh em 1826. São induzidas principalmente por radiação ultravioleta (RUV) e podem evoluir para carcinoma espinocelular (CEC), além de constituírem a lesão pré-maligna mais comum em humanos.¹⁻³



Figura 1. Queratose actínica na face de paciente masculino. Fonte: Acervo dos pesquisadores.

Aceita-se que elas têm risco de progredir para CEC, embora haja discordância entre os clínicos se são lesões pré-malignas, carcinomas *in situ* superficiais ou epifenômenos numa pele fotodanificada cronicamente.⁴ Para Ackerman, não existe uma separação clara entre queratoses actínicas e CECs finos, sendo esta considerada uma fase evolutiva do primeiro.⁵ Essa ideia é reforçada pelo fato de que os queratinócitos epidérmicos nas QAs apresentam perda de polaridade, maturação desregulada, pleomorfismo nuclear, aumento do número de mitoses e mutações de p53 semelhantes aos CEC.⁶

Um estudo coreano de 2018 estimou em 9,25 a razão de risco de desenvolvimento de CEC *in situ* em pacientes com QAs nessa população.⁷ Já dados norte-americanos de 2009 estimam o risco de progressão de uma QA para CEC em 0,60% em um ano e 2,57% em 4 anos.⁸

Em 2020, um estudo *coorte* sueco com 2.893 pacientes com queratose actínica mostrou que estes tiveram um risco marcadamente maior para todas as formas de câncer de pele, em comparação com a *coorte* de controle com 14.668 pacientes (*hazard ratio* – HR: 5,1, IC 95% 4,7-5,6). O risco relativo foi maior para o desenvolvimento de CEC (HR: 7,7, IC 95% 6,7–8,8) e um pouco menor para carcinoma basocelular (CBC) (HR: 4,4, IC 95% 4,1–5,0) e melanoma maligno (HR: 2,7, IC 95% 2,1–3,6).⁹ Esses dados reforçam a presença de QAs como um marcador de exposição UV, fator de risco para os principais tipos de câncer de pele.

Apesar de a evolução para CEC ser o desfecho mais temido, uma parcela importante das lesões permanece estável ou, ainda, regride espontaneamente, embora recidivas sejam frequentes.^{8,10}

1.2 EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

As QAs são diagnosticadas em mais de 10% das visitas ao dermatologista. Nos Estados Unidos em 2004, a prevalência anual estimada foi de 39,5 milhões (13,5% da população).¹¹ Em uma estimativa de 2018 da Sociedade Brasileira de Dermatologia, as QAs foram o quarto diagnóstico mais frequente nas consultas, logo após cânceres de pele não melanoma.¹² Além disso, elas representam a queixa mais comum em pacientes acima de 65 anos no Brasil.¹³

Entre os fatores que influenciam o desenvolvimento de QAs, a sensibilidade ao sol se correlaciona melhor com o fenótipo caucasiano de olhos claros, com cabelos louros ou ruivos.¹⁴ Mais importantes ainda são características individuais como incapacidade de bronzear-se, tendência a queimaduras solares e facilidade em formar efélides, correspondentes ao fototipo I na escala de Fitzpatrick, que vai de I a VI (Figura 2).¹⁵ Entre os seis fototipos possíveis, esse e o fototipo II são os com maior risco de desenvolvimento de QAs e CECs.¹⁶

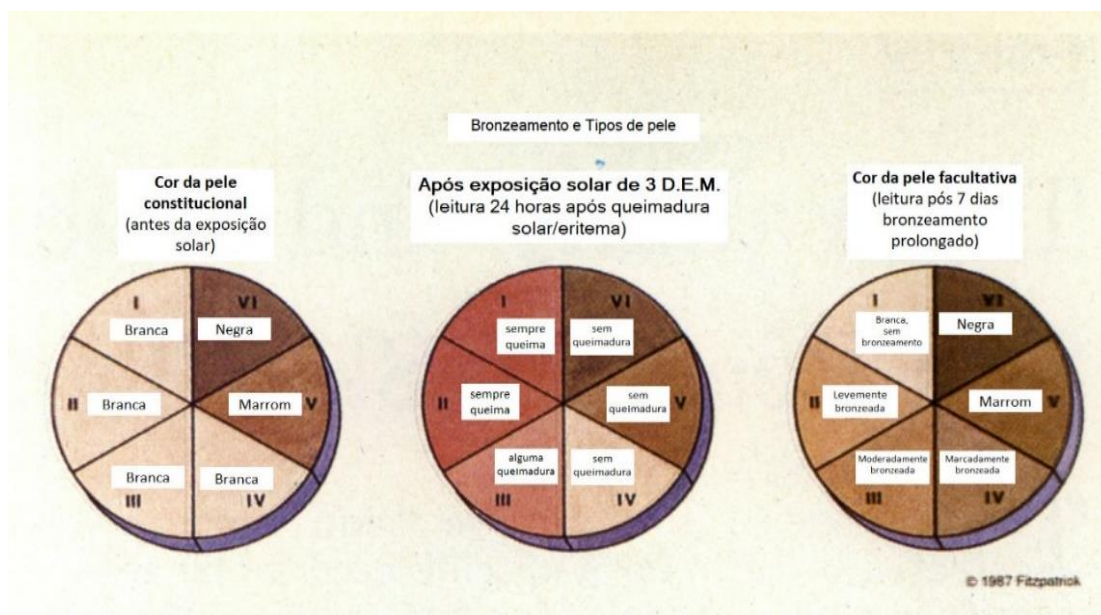


Figura 2. Cor de pele e fototipos. DEM: dose eritematosa mínima. Adaptado de: Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol. 1988;124(6):869-871.

Além da suscetibilidade individual, a exposição cumulativa à RUV é outro fator importante na expressão das QAs. A evidência é encontrada nas variáveis substitutas de "exposição solar total" que refletem a duração da exposição, a intensidade e a intermitência. Essas variáveis incluem idade, tempo de exposição, sexo, ocupação e local de residência.¹⁴

Um dos fatores mais importantes é a idade. Entre caucasianos, verificou-se que a taxa de prevalência de QAs foi menor que 10% na terceira década de vida, porém de mais de 80% quando as pessoas eram examinadas na sétima década.¹⁷

Quando sexo é avaliado, as QAs são mais prevalentes em homens do que em mulheres, especialmente nas décadas de vida mais precoces, quando a exposição ocupacional e recreacional variam conforme o sexo.^{14,16} Com o passar da idade, as prevalências tendem a se igualar.^{1,17}

Os pacientes imunocomprometidos, sobretudo os transplantados de órgãos sólidos,^{18,19} e pacientes portadores de genodermatoses que apresentem defeitos nos genes de reparo ao DNA

(xeroderma pigmentoso, síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Bloom, entre outras) também estão sob maior risco de apresentarem QAs.²⁰

Na faixa etária da população mais comumente acometida por QAs, é frequente o uso de medicações para as mais diversas doenças. Muitas dessas drogas possuem efeitos sensibilizantes, e algumas, como os psoralenos e fluoroquinolonas, aumentam a fotocarcinogênese. Entre as drogas fotossensibilizantes de uso mais frequente, podem-se citar os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os diuréticos, os anti-inflamatórios não esteroidais, alguns hipoglicemiantes, hipolipemiantes e antidepressivos tricíclicos, entre outros.²¹⁻²³

Em um estudo polonês de 2020, com 200 pacientes com QAs e 200 controles saudáveis, verificou-se associação entre o uso de IECA (OR 2,28; 95% CI 1,2–4,3), de bloqueadores do receptor de angiotensina (OR 2,90; 95% CI 1,1–7,9) e de bloqueadores dos canais de cálcio (OR 2,4; 95% CI 1,0–5,3) com um aumento do risco de desenvolvimento de QAs.²⁴

Outro estudo caso-controle dinamarquês publicado em 2018, que incluiu 71.533 pacientes com carcinoma basocelular (CBC) e 8.629 com CEC, encontrou associação entre o uso do diurético hidroclorotiazida e aumento do risco de desenvolvimento de CBC (OR 1,29; IC 95% 1,23–1,35) e CEC (OR 3,98; IC 95% 3,68–4,31) em doses acumuladas maiores que 50.000 mg.²⁵

Por outro lado, um estudo nacional com 74 casos e 216 controles associou o uso regular de ácido acetilsalicílico por mais de seis meses a um efeito redutor na contagem de QAs ($p < 0,05$).²⁶

Há também trabalhos que apontam para um efeito carcinogênico dos bloqueadores de canal de cálcio, relacionado com câncer de próstata e de pele.²⁷⁻³⁰ Entretanto, o bloqueio de canais de cálcio voltagem-dependentes pode vir a ser um alvo terapêutico no melanoma e na regeneração de feridas.³¹

Todas essas classes de medicamentos possuem opções fornecidas gratuitamente aos pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³² e têm ampla distribuição, o que torna de suma importância o avanço no conhecimento acerca de seus efeitos, sejam eles protetores ou carcinogênicos, principalmente frente ao envelhecimento da população e, por conseguinte, aumento no uso dessas drogas.

Mesmo assim, apesar da frequência e relevância na oncologia cutânea, ainda há uma carência de outros estudos que explorem sistematicamente os fatores de risco para o desenvolvimento de QAs, sobretudo a relação com o uso de medicamentos.

1.3 PATOGÊNESE

A RUV é o principal fator envolvido na fisiopatologia das QAs. A RUV do tipo B é absorvida pelo DNA celular, promovendo erros no reparo de dímeros de ciclobutano pirimidina e substituições de DNA do tipo citosina-timina (C-T), o que leva a mutações na proteína p53 e no gene da telomerase e aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. Já a RUV do tipo A, que representa 94-97% da radiação que atinge a superfície terrestre, atinge a pele mais profundamente, estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio que danificam as membranas celulares e suas proteínas. Além disso, promove mutações na reposição de timina (T) por guanina (G) no DNA, resultando em vias de transdução e sinalização anormais, e consequente proliferação celular alterada (Figura 3).³³⁻³⁵

Além da RUV, outros fatores ambientais como exposição a carcinógenos (p.ex. arsênico, hidrocarbonetos) e radiação ionizante, bem como fatores relacionados ao indivíduo, como fototipo, idade, imunossupressão e competência para o reparo do DNA, influenciam o desenvolvimento e evolução das QAs.²

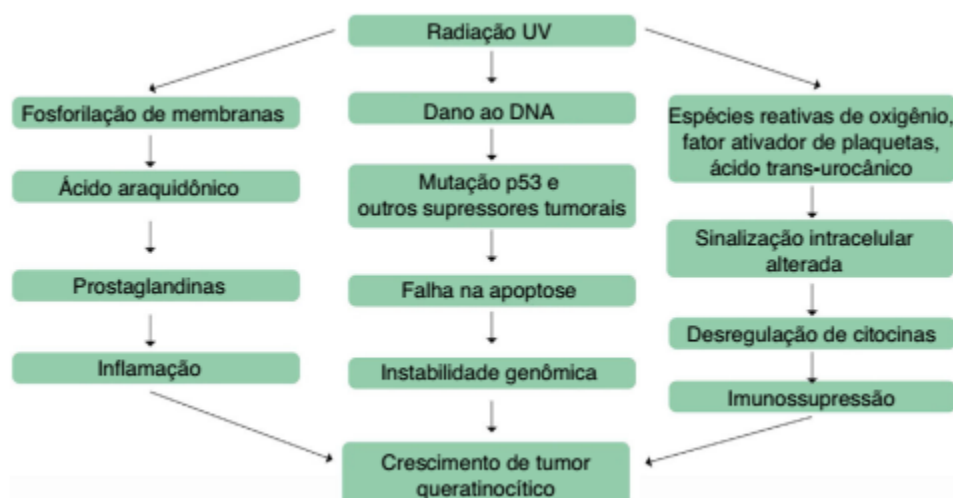


Figura 3. Mecanismos envolvidos na patogênese das QAs. Fonte: Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratosis: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-657.

Diferenças na expressão de genes foram estudadas para melhor entender a progressão das QAs para CEC e, possivelmente, auxiliar na prevenção e tratamento precoce das lesões.³⁶ Da mesma forma, a expressão de outros marcadores de proliferação celular e apoptose diferentes da proteína p53 foram foco de investigação; porém, sua aplicabilidade pode ser limitada em virtude de demandar a realização de biópsia.^{37,38}

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS

Clinicamente, as QAs são descritas como pápulas eritematosas, escamosas, ou hiperqueratóticas, frequentemente mais palpáveis que visíveis.¹⁷ Cerca de 75% das QAs se encontram nas áreas expostas à luz solar como colo, face, couro cabeludo, antebraços e dorso das mãos.^{38,39}

Os sinais indicadores de possível progressão de QA para CEC são: infiltração, crescimento rápido, sangramento e ulceração, e devem ser um alerta ao dermatologista no momento do diagnóstico (Figura 7).^{1,39}



Figura 4. Antebraços e dorso das mãos com múltiplas QAs; em destaque no círculo, lesão infiltrada, ulcerada e maior que 2 cm, sugerindo provável evolução para CEC. Fonte: Acervo Dermatologia - FMB.

Em pacientes com fotodano extenso, a pele aparentemente normal adjacente às QAs, serviria de base para a expansão clonal de células geneticamente alteradas, o que explicaria a ocorrência de novas lesões neoplásicas e a recorrência de lesões completamente excisadas previamente numa mesma área (Figura 8).^{40,41} Este é o conceito do campo de cancerização, descrito pela primeira vez em 1953 por Slaughter em pacientes com CEC oral.⁴² Atualmente, as QAs são consideradas marcadores de atividade do campo de cancerização, e a presença de múltiplas lesões numa mesma área implica em um risco maior de desenvolvimento de CEC.^{43,44}



Figura 5. Campo de cancerização cutâneo: múltiplas queratoses actínicas nos antebraços de idoso exposto cronicamente ao sol. Em comparação, sua pele do tórax protegida pelo sol não apresenta lesões evidentes
Fonte: Acervo dos pesquisadores.

1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das QAs é presumido clinicamente na maioria das vezes. Métodos complementares, como a microscopia confocal, podem ser úteis em casos duvidosos, porém não são amplamente disponíveis.⁴⁵

1.5.1 DERMATOSCOPIA

Um método auxiliar acessível e de fácil execução, com sensibilidade de 98,7% e especificidade de 95%, é a dermatoscopia.⁴⁶ As QAs faciais podem exibir o padrão “em morango”, composto por pseudorrede vascular róseo-avermelhada que circunda os óstios foliculares; escamas branco-amareladas; vasos finos e ondulados circunjacentes aos folículos; *plugs* queratóticos amarelados preenchendo as aberturas foliculares (Figura 9).⁴⁷ Já as QAs faciais pigmentadas exibem

predominantemente os padrões em pseudorede pigmentada e o pigmento anular-granular (Figuras 10 e 11).⁴⁸



Figura 6. Características dermatoscópicas de QA na face. A lesão apresenta o típico aspecto “em morango”, com *plugs* queratóticos branco-amarelados foliculares circundados por um halo branco (círculo), além de pseudorede eritematosa ao fundo. Também há vasos ondulados ao redor dos halos brancos foliculares. Fonte: Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. Br J Dermatol. 2006;155(5):951-956.



Figura 7. Características dermatoscópicas da queratose acínica pigmentada. Múltiplos pontos cinza a marrom e glóbulos ao redor dos folículos. Fonte: Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(11):970-976.



Figura 8. Características dermatoscópicas da queratose actínica pigmentada. Estruturas anulares-granulares caracterizadas pela coalescência de pequenos glóbulos e pontos cinza-amarronados ao redor dos folículos. Fonte: Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2007;5(11):970-976.

1.5.2 HISTOLOGIA

Havendo dúvida diagnóstica, o padrão-ouro para diferenciação entre QA e CEC é o exame anatomopatológico. Histologicamente, nas QAs há agregados de queratinócitos atípicos e pleomórficos na camada basal, confinados à epiderme. Hiperqueratose e paraqueratose podem ser vistas, poupando o epitélio dos acrossiríngenos e acrotríquios, cujos óstios exibem ortoceratose, achado conhecido como “sinal da bandeira”. A derme subjacente é caracterizada por elastose solar.^{6,17}

Pode-se ainda identificar as seguintes variantes histológicas:^{11,17}

Pigmentada: na clínica se apresenta como lesão descamativa, com áreas marrons e pretas, semelhante a um lentigo (Figura 9). Histologicamente apresenta melanina na epiderme.^{11,49}

Liquenoide: aspecto clínico que se assemelha ao líquen plano, usualmente no tronco ou extremidades superiores. Histologicamente, apresenta um infiltrado linfocítico em faixa na derme papilar e vacuolização da junção dermoepidérmica. O diagnóstico diferencial clínico deve ser feito com carcinoma basocelular (Figura 10).^{11,17,49}

Hipertrófica: Histologicamente, apresenta acantose e hiperqueratose, e em até 15,7% podem ser encontrados CECs (Figura 11). Clinicamente apresenta projeção hiperqueratótica, que pode inclusive culminar na formação de um corno cutâneo.^{11,50}

Atrófica: variante histológica que apresenta epiderme adelgada e com as cristas faltando.¹¹

Bowenoide: variante histológica difícil de distinguir da doença de Bowen (DB). Na DB há paraqueratose evidente sem alternância com ortoqueratose, além de os acrossiríngenos serem poupados, mas não os acrotríquios; também não há fendas suprabasais ou células acantolíticas.¹¹

Acantolítica: apresenta acantólise focal na histologia, por vezes acompanhada de fendas.¹¹



Figura 9. Queratose actínica pigmentada no dorso nasal. Fonte: Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):425-434.



Figura 10. Queratose actínica liquenoide. Fonte: Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:70-76.



Figura 11. Queratose actínica hipertrófica. Fonte: Arruda GO, Miola AC, Miot HA, et al. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surg Cosmet Dermatol.* 2022;14:1-7.

Devido a sua semelhança em comportamento biológico e taxas de progressão para CEC comparáveis à neoplasia intraepitelial cervical, alguns autores propuseram o conceito da QA como neoplasia queratinocítica intraepitelial (Figura 12).⁵¹ No grau I, a atipia é leve e restrita às camadas basal e suprabasal; no grau II, a atipia é difusa e exibe paraqueratose alternada com ortoqueratose nos dois terços inferiores da epiderme; no grau III, a atipia é vista em toda a espessura da epiderme, assim como a atividade mitótica aumentada, paraqueratose e hiperqueratose.⁵²

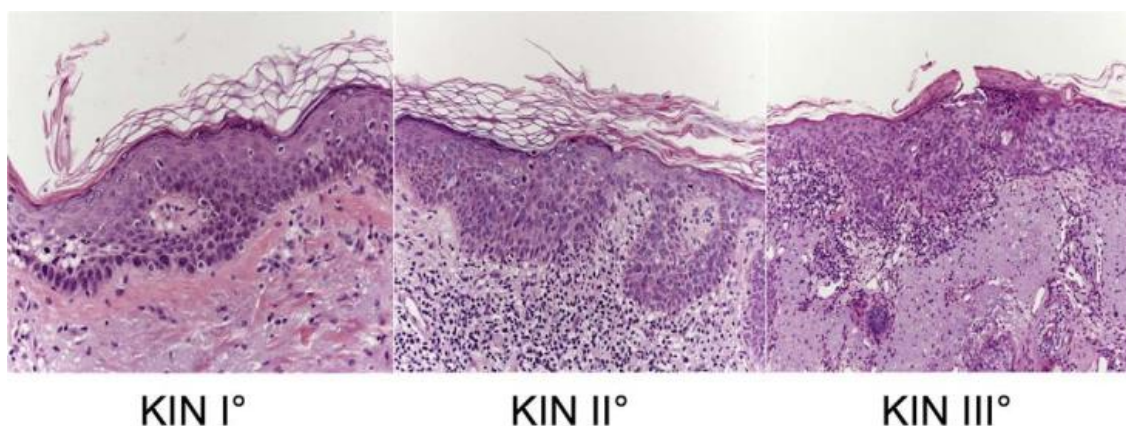


Figura 12. Graduação histopatológica das QAs. Do inglês KIN, *keratinocytic intraepithelial neoplasia*. Fonte: Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. Clin Dermatol. 2014;32:80-7.

1.6 CLASSIFICAÇÃO E ESCORES DE GRAVIDADE

Existem diversas classificações que se propõem a estimar a gravidade de uma lesão individual de QA baseadas em critérios clínicos ou histopatológicos. Olsen *et al* propuseram um sistema de classificação clínica baseado na espessura geral das lesões individuais em: grau I, levemente palpável e menos visível; grau II, facilmente visível e palpável; grau III, francamente visível e hiperqueratótica.⁵² Já Rowert-Huber *et al* propuseram um sistema de classificação histopatológico que avalia as QAs de acordo com a extensão dos queratinócitos atípicos na epiderme.⁵³ Há também a classificação de Goldberg *et al*, que as diferencia em proliferativas - resistentes ao tratamento, com tendência para crescimento e evolução para CEC – e não proliferativas.⁵⁴ Assim como esta, a classificação de Cockerell *et al* também associa critérios clínicos a histopatológicos, diferenciando as QAs em três graus conforme a presença de hiperqueratose e extensão da atipia na histopatologia.⁶ Posteriormente, no ano de 2014, Zalaudek *et al* publicaram uma classificação baseada em critérios dermatoscópicos e dividida em três graus de gravidade.⁵¹ Em 2022, Arruda *et al* validaram um sistema de classificação clínico de gravidade das QAs nos antebraços dividido em três graus e que considera o diâmetro, grau de hiperqueratose e presença de ulceração nas lesões.⁵⁵

A principal limitação de muitos destes sistemas de classificação é que eles apenas avaliam a gravidade de uma única lesão de QA e não levam em consideração a área inteira afetada. Além disso, foi demonstrado que a maioria das escalas de gravidade clínica não possui correspondência com as escalas histopatológicas, o que as torna ferramentas pouco úteis na prática. Ademais, os escores mencionados não fornecem nenhuma informação sobre o risco de as QAs evoluírem para CEC invasivo.⁵⁶

Diante disso, Dirschka *et al* criaram uma escala de gravidade chamada *Actinic Keratosis Area and Severity Index* (AKASI), que leva em consideração a área afetada da face, atribuindo a ela um peso baseado na sua extensão e um valor numérico entre 0 e 6, baseado na porcentagem acometida. Além disso, a gravidade de três sinais clínicos (distribuição, eritema e espessura) foi avaliada e a ela foi atribuída uma nota entre 0 e 4. O escore possível varia entre 0 (nenhuma QA) a 18 (o grau mais grave de acometimento da pele por QAs). Outras lesões como queratoses seborreicas, lentigos e CECs não foram consideradas no escore (Quadro 1).⁵⁷ O AKASI é um método cada vez mais utilizado para estudos sobre QAs, uma vez que a contagem absoluta de QAs, bastante utilizada, carece de padronização e reprodutibilidade.⁵⁸

Quadro 1. Definição de componentes e como calcular o escore AKASI. (Fonte: Acar A, Karaarslan I. Comparison of Actinic Keratosis and Severity Index with Physician Global Assessment and Total Lesion Count and the Ability to Predict Skin Cancer. Dermatol Pract Concept. 2022;12(1):e2022031.)

Evaluation of AKASI [12]		
AKASI Components	Definitions	
Solar damage (SD)	Head is divided to 4 areas: scalp (S), forehead (F), right half of the face (R), left half of the face (L). Skin with solar damage for each of the 4 areas is estimated and scored 0-6. 0 (0%), 1(1-9%), 2(10-29%), 3(30-49%), 4(50-69%), 5 (70-89%), 6 (90-100%).	
Distribution of AK (D)	0	No AK
	1	Isolated or scattered AK
	2	Clustered (Small clusters up to 25 cm²)
	3	Clustered and confluent (AKs are coalescing in a cluster of <25 cm²)
	4	Confluent (AKs are coalescing and cannot be easily distinguish)
Erythema of AK (E)	0	No erythema
	1	Slight red
	2	Moderate red
	3	Intense red
	4	Very intense red
Thickness of AK (T)	0	No palpable or visible AK
	1	Just palpable AK
	2	Clearly palpable
	3	Thickened
	4	Very thickened
Total AKASI score (0-18)	$0.4 \times (D+E+T+SD \text{ of scalp}) + 0.2 \times (D+E+T+SD \text{ of forehead}) + 0.2 \times (D+E+T+SD \text{ of right face}) + 0.2 \times (D+E+T+SD \text{ of left face})$	

1.7 TRATAMENTO

Todos os pacientes com QAs devem ser encorajados a aderir à fotoproteção física e ao uso de filtro solar como maneira de tratar e prevenir novas lesões.^{59,60}

O tratamento pode ser dividido em direcionado à lesão alvo ou direcionado ao campo de cancerização.⁶¹

As modalidades voltadas para a lesão alvo visam à destruição física de QAs clinicamente aparentes e estão indicadas para pacientes com poucas lesões isoladas e baixo risco de progressão para CEC. Para este fim, podem ser empregadas a criocirurgia, o laser de CO2, a curetagem seguida de eletrocoagulação e a exérese cirúrgica.⁶¹ A crioterapia é um dos tratamentos de lesão

alvo mais utilizados. A vantagem desse procedimento é sua ampla disponibilidade e rapidez de realização. Por outro lado, as desvantagens são: não trata campo de cancerização; não há padronização no modo de efetuar-lo; há dor e desconforto relacionados ao procedimento; pode haver risco de resultado cosmético pobre, sobretudo a hipopigmentação pós-inflamatória.^{62,63}

Já para o tratamento do campo de cancerização, podem ser utilizados os seguintes agentes:⁶⁴⁻⁶⁶

5-fluoracil (5-FU): atua favorecendo a morte celular das células com rápida multiplicação através da inibição da timidilato sintetase, enzima necessária para a síntese de DNA. As desvantagens desse tratamento são as frequentes irritações, que podem limitar a aderência do paciente, e a interação potencialmente fatal com outros medicamentos, como a brivudina. Pode ser usado a 5%, de uma a duas vezes por dia, por duas a quatro semanas, ou então a 0,5% associado a ácido salicílico a 10%, uma vez ao dia durante uma a quatro semanas, para lesões hiperqueratóticas (não disponível no Brasil).^{62,63}

Imiquimode: a 3,75%, uma vez ao dia por duas semanas, um a dois ciclos com intervalo de duas semanas. O imiquimode é um imunomodulador que atua como agonista do receptor Toll-like 7. Atua estimulando a produção de citocinas que aumentam a imunidade celular das células epidérmicas, além de promover a morte das células tumorais por apoptose. A vantagem deste tratamento é que age em lesões subclínicas e as desvantagens são a ocorrência de reações cutâneas que podem se estender além do local tratado e sintomas gripais.^{62,63} Além disso, o tratamento não deve exceder 500cm² de área para evitar toxicidade sistêmica. No Brasil, apenas a formulação a 5% está comercialmente disponível e recomenda-se a aplicação duas a três vezes por semana durante quatro a oito semanas.

Mebutato de ingenol: a 0,015% uma vez ao dia por três dias ou 0,05% uma vez ao dia por dois dias. Pode ser usado para tratar áreas de até 25cm². Acredita-se que ele estimule a resposta imune mediada por neutrófilos e induza a necrose de células displásicas, embora o mecanismo exato não seja completamente compreendido. As desvantagens são o tempo prolongado para o tratamento de grandes áreas e as reações inflamatórias cutâneas.^{62,63} O

produto foi retirado do mercado pelo fabricante em 2020 após estudos de fase IV pelo risco três vezes maior de desenvolvimento de CEC em comparação ao risco com o uso do imiquimode.

Terapia fotodinâmica: é feita com a aplicação de um agente fotossensibilizante que se acumula nas células em rápida multiplicação, seguido de exposição a uma fonte de luz em presença de oxigênio. O agente pode ser o ácido aminolevulínico, aplicado uma hora antes da exposição, ou o metilaminolevulinato (MAL), aplicado duas horas e meia antes da exposição. As limitações desse procedimento são a baixa disponibilidade nos consultórios, o custo elevado, a ocorrência de dor e reações locais e a dificuldade de autoaplicação. Uma alternativa com boa aceitação é a *daylight* PDT (terapia fotodinâmica com a luz do dia).^{62,63}

Diclofenaco: atua através da inibição da ciclooxigenase, reduzindo a formação de metabólitos do ácido aracdônico. Manipulado em gel a 3% associado a ácido hialurônico a 2,5%, e aplicado duas vezes ao dia durante 60 a 90 dias. Apesar de ter uma recomendação mais fraca do que os outros tratamentos, representa uma boa opção para controle do campo de cancerização, principalmente devido à sua boa tolerabilidade e efeitos adversos considerados leves, como eritema, prurido e pele seca.⁶⁵⁻⁶⁷

Colchicina: a 0,5%, duas vezes ao dia por 10 dias. Possui atividade antimitótica através da ligação com proteínas tubulares e consequente interferência na formação do fuso mitótico. Possui boa tolerabilidade, baixo custo, segurança e resultados comparáveis ao MAL-PDT no tratamento do campo de cancerização.⁶⁴

Em pacientes imunocomprometidos, não há forte recomendação de nenhum dos tratamentos, considerando-se aceitáveis a crioterapia ou curetagem para lesões isoladas e tratamento tópico com 5-FU a 5% ou imiquimode a 5% ou terapia fotodinâmica com ALA ou MAL quando se tratarem de lesões numerosas ou área mais extensa. Deve-se levar em consideração cada caso para que o estímulo imune provocado pelo tratamento não cause prejuízo ao paciente.^{62,63}

Para a prevenção podem ser utilizados *peelings* seriados com ácido tricloroacético, ácido glicólico ou ácido salicílico; retinóides tópicos ou sistêmicos; e nicotinamida oral; além dos fotoprotetores tópicos.³⁵

1.8 REFERÊNCIAS

1. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-434.
2. Goldberg LH, Mamelak AJ. Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(9):1125-1132.
3. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Die aktinische Keratose [Actinic keratoses]. *Hautarzt*. 2003;54(6):551-562.
4. Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA. Current perspective on actinic keratosis: a review. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):350-358.
5. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(1 Pt 1):138-150.
6. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11-17.
7. Lee JH, Kim YH, Han KD, et al. Incidence of Actinic Keratosis and Risk of Skin Cancer in Subjects with Actinic Keratosis: A Population-based Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(3):382-383.
8. 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(11):2523-2530.
9. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, et al. Actinic Keratosis Diagnosis and Increased Risk of Developing Skin Cancer: A 10-year Cohort Study of 17,651 Patients in Sweden. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(8):adv00128.
10. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169:502-18.
11. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol*. 2007;(157 Suppl 2):18-20.
12. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):490-500.
13. Sociedade Brasileira de Dermatologia, Miot HA, Penna GO, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-928.
14. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81:549-58.
15. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):4-7.
16. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-871.
17. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455-464.
18. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:78-84.

19. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):253-61.
20. Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:564-73
21. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-372.
22. Kim WB, Shelley AJ, Novice K, et al. Drug-induced phototoxicity: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(6):1069-1075.
23. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012;167 Suppl 2:36-42.
24. Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Rakowska A, et al. Cardiovascular Drug Use and Risk of Actinic Keratosis: A Case-Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(4):735-743.
25. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):673-681.e9.
26. Schmitt J, Miot H. Oral acetylsalicylic acid and prevalence of actinic keratosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2014;60(2):131-138.
27. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet*. 1996;24;348(9026):493-7.
28. Goldstein MR. Does amlodipine increase cancer incidence? *Circulation*. 2001;104(2):E5.
29. Yang H, Yu Y, Hu X, et al. Association Between the Overall Risk of Prostate Cancer and Use of Calcium Channel Blockers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther*. 2020;42(9):1715-1727.e2.
30. Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Antihypertensive treatment and risk of cancer: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):558-70.
31. Wang M, Sun Y, Li L, et al. Calcium Channels: Noteworthy Regulators and Therapeutic Targets in Dermatological Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:702264
32. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. [citado em 15 de maio de 2022]. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>
33. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S10-S19.
34. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-657.
35. Zhang L, Qin H, Wu Z, et al. Pathogenic genes related to the progression of actinic keratoses to cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1208-1217.
36. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, et al. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin spinocellular carcinoma and actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):469-475.
37. Miola AC, Castilho MA, Schmitt JV, et al. Contribution to characterization of the skin field cancerization activity: morphometric, chromatin texture, proliferation, and apoptosis aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):698-703.

38. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):8-10.
39. Harvey I, Frankel S, Marks R, et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74(8):1302-1307.
40. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 150-9.
41. Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat Rev Cancer.* 2017;18(1):19-32
42. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953; 6: 963-8.
43. Miola AC, Castilho MA, Schmitt JV, et al. Contribution to characterization of the skin field cancerization activity: morphometric, chromatin texture, proliferation, and apoptosis aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94:698-703.
44. Jetter N, Chandan N, Wang S, et al. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):543-557.
45. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Diaz F, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. *Dermatologic Surg.* 2008;34(5):610-9.
46. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of Dermoscopy as a Real-time Non-invasive Diagnostic Imaging Technique for Actinic Keratosis. *Arch Dermatol.* 2012;148(10):1159-1164.
47. Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):951-956.
48. Moscarella E, Rabinovitz H, Zalaudek I, et al. Dermoscopy and reflectance confocal microscopy of pigmented actinic keratoses: a morphological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):307-314.
49. Peris K, Micantonio T, Piccolo D, et al. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(11):970-976.
50. Yu RC, Pryce DW, Macfarlane AW, et al. A histopathological study of 643 cutaneous horns. *Br J Dermatol.* 1991;124(5):449-452.
51. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol.* 2014;32:80-7.
52. Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):738-743.
53. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification [published correction appears in *Br J Dermatol.* 2007;157(2):431]. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:8-12.
54. Goldberg LH, Joseph AK, Tschen JA. Proliferative actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 1994;33:341-5.
55. Arruda GO, Miola AC, Miot HA, et al. Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale. *Surg Cosmet Dermatol.* 2022;14:1-7.
56. Schmitz L, Kahl P, Majores M, et al. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1303-1307.

57. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):1295-1302.
58. Ianhez M, Fleury Junior LF, et al. The reliability of counting actinic keratosis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(9):841-844.
59. Arenberger P, Arenbergerova M. New and current preventive treatment options in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:13-7.
60. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329:1147-51.
61. Hofbauer G, Anliker M, Boehncke WH, et al. Swiss clinical practice guidelines on field cancerization of the skin. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14026.
62. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2069-2079
63. Dirschka T, Gupta G, Micali G, et al. Real-world approach to actinic keratosis management: practical treatment algorithm for office-based dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(5):431-442.
64. 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;176:20-43.
65. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(11):2069-2079.
66. Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, et al. Effectiveness and safety of 0.5% colchicine cream vs. photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratosis and skin field cancerization of the forearms: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1081-1087.
67. Segatto MM, Dornelles SI, Silveira VB, et al. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3% diclofenac sodium and 5% 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):732-738.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores individuais, comportamentais e de exposição associados à gravidade das QAs faciais e de couro cabeludo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação entre a exposição a medicamentos e a gravidade das queratoses actínicas na face e couro cabeludo.

Dimensionar o efeito dos fatores ligados ao indivíduo, exposição solar, hábitos pessoais e medicamentos na gravidade das queratoses actínicas na face e couro cabeludo.

3. MANUSCRITO

Artigo no formato do *International Journal of Dermatology*

Página de Título

Journal section: *Report*

Title: Factors associated with the severity of actinic keratosis on face and scalp in a Brazilian sample: a cross-sectional study

Running title: Factors associated with the severity of actinic keratoses

Authors:

Gioppo IS; M.D.¹

Castro IM; M.D.²

Santos SS; M.D.³

Miola AC; M.D.; PhD²

Miot HA; M.D; PhD²

Institutions:

1. Hospital Geral de Curitiba, Curitiba-PR, Brazil

2. Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp), Botucatu-SP, Brazil

3. Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru-SP, Brazil

Word count: 3.103

Charts: 1

Figures: 1

Tables: 8

Correspondence:

Ingrid Stresser Gioppo

Dermatologia, Hospital Geral de Curitiba

Curitiba, PR – Brazil

CEP 80420-020

Email: ingrid.gioppo@gmail.com

Phone: + 55 41 3281-7548

Conflict of interest: None.

Funding source: None.

Patient consent: Obtained.

Ethical approval: This study protocol was approved by the institutional ethics committee (no. 4.147.157).

Acknowledgment: Patients who provided written consent for the publication of their data.

Data availability: Data are available upon request to the corresponding author.

ABSTRACT

Background: The genesis of actinic keratosis (AK) is influenced by factors such as sun exposure, immunosuppression, and age. Some studies have associated AKs with photosensitizing drugs, and calcium channel blockers (CCB). The aim of this study was to assess individual, behavioral, and exposure factors associated with the severity of facial and scalp AKs.

Methods: We conducted a multicenter cross-sectional study involving immunocompetent individuals with at least one AK on the face or scalp. Demographic elements, sun exposure, photoprotection, smoking, alcohol use, personal or family history of skin cancer and regular use of medications in the last six months were assessed. The main outcome was the Actinic Keratosis Area and Severity Index (AKASI). The variation of AKASI score was evaluated using a generalized linear hierarchical model, adjusted for sex, age, phototype and baldness.

Results: A total of 252 patients were evaluated, aged between 44 and 92 years, with predominance of phototypes I and II (78%) and male sex (52%), personal history of skin cancer (54%), and low adherence to sunscreens (22%). 61% used some type of photosensitizing medication. Age, phototype, skin cancer history and use of CCB were indicated as independent risk factors. Use of sunscreen was associated with a lower severity of the AKs. Photosensitizing drugs were not indicated as risk factors.

Conclusions: Older age, lighter phototypes and personal history of skin cancer were confirmed as factors of severity for AKs, while adherence to photoprotection was a protective factor. The use of CCB was associated with greater severity of the AKs.

Key words: Actinic keratosis; Cross-sectional studies; Risk; Calcium-channel blockers; Squamous cell carcinoma.

Texto

Fundamentos

Queratoses actínicas (QAs) são neoplasias intraepiteliais formadas por proliferações queratinocíticas atípicas, mais comuns em áreas fotoexpostas de adultos e idosos de fototipos baixos. São induzidas principalmente por radiação ultravioleta (RUV) e podem evoluir para carcinoma espinocelular (CEC).^{1,2} Cerca de 60% dos CECs se originam em QAs diagnosticadas previamente.^{3,4} Já o risco individual de uma QA transformar-se em CEC em um ano é estimado em 0,1–0,6%, o que, diante de sua alta prevalência, subsidia a importância do estudo de seus fatores de risco.³⁻⁶

As QAs são queixa frequente nas consultas dermatológicas. Nos Estados Unidos em 2004, a prevalência estimada foi de 39,5 milhões de americanos (13,5% da população).⁷ Em 2018, a Sociedade Brasileira de Dermatologia estimou que 4,7% das visitas ao dermatologista foram devido à presença de QAs, constituindo o quarto diagnóstico mais frequente nas consultas, logo após os cânceres de pele não melanoma.⁸

A sensibilidade ao sol, que ocorre nos fototipos mais baixos (I e II), é a característica pessoal mais associada ao desenvolvimento de neoplasias cutâneas, assim como o histórico de queimaduras solares, imunossupressão e síndromes genéticas, como o xeroderma pigmentoso.^{9,10} Além da suscetibilidade individual, a exposição solar cumulativa é outro fator importante no desenvolvimento das QAs, mais frequente em profissionais com exposição prolongada ao sol, como agricultores e pescadores.⁹

Quanto ao sexo, as QAs são mais comuns nos homens, surgindo mais precocemente que nas mulheres, visto sua maior exposição ocupacional e recreacional. Outro elemento relevante é a idade. Entre caucasóides, verificou-se que a taxa de prevalência de QAs foi menor que 10% na terceira década de vida, porém maior que 80% na sétima década.¹¹

Na terceira idade, quando as QAs são mais frequentes, é comum o uso concomitante de medicamentos para controle de doenças crônicas. Um estudo dinamarquês que incluiu 71.533 pacientes com carcinoma basocelular (CBC) e 8.629 com CEC encontrou associação entre o uso do diurético hidroclorotiazida e aumento do risco de desenvolvimento de CBC (OR 1,29; IC 95% 1,23–1,35) e CEC (OR 3,98; IC 95% 3,68–4,31) em doses acumuladas maiores que 50.000 mg.¹²

Já outro estudo com pacientes poloneses, 200 com QAs vs. 200 controles sem QAs, verificou associação entre o uso de IECA, de bloqueadores do receptor de angiotensina e de bloqueadores dos canais de cálcio e o aumento do risco de desenvolvimento de QAs.¹³

Além da alta prevalência na população, as QAs também são relevantes como marcadores da atividade do campo de cancerização cutâneo, que é a área clinicamente normal, porém com focos de atipia celular, adjacente a uma neoplasia cutânea.⁹ Apesar de sua importância, há poucos estudos que explorem os fatores de risco demográficos e comportamentais ligados à gravidade das QAs, assim como o efeito do uso de medicamentos fotossensibilizantes, especialmente em uma população miscigenada como a brasileira. Este estudo objetivou avaliar os fatores individuais, comportamentais e de exposição associados à gravidade das QAs na face e no couro cabeludo, quantificada através do escore de gravidade AKASI - *Actinic Keratosis Area and Severity Index* (Anexo 1).¹⁴

Casuística e métodos

Foi conduzido um estudo transversal multicêntrico entre março de 2020 e julho de 2022 nos ambulatórios de Dermatologia do Hospital Geral (Curitiba-PR), da Faculdade de Medicina da Unesp (Botucatu-SP) e do Instituto Lauro de Souza Lima (Bauru-SP). O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (no. 4.147.157) e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2).

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com pelo menos uma lesão clinicamente compatível com QA na face ou couro cabeludo, identificadas por dermatologista experiente como lesões eritematosas, hiperqueratóticas, infiltradas ou não. Não foram incluídos: pacientes submetidos a algum tratamento para QAs nos últimos seis meses; dos fototipos V ou VI; em uso de retinoides ou medicações imunossupressoras; com doenças imunodepressoras subjacentes; com doenças dermatológicas inflamatórias ou neoplásicas em atividade nas topografias estudadas; portadores de doenças genéticas predisponentes a tumores cutâneos; os submetidos previamente a tratamentos fototerápicos ou radioterápicos nas topografias estudadas. Os pacientes com câncer de pele ativo na área de estudo foram excluídos devido à possível confusão com a contagem e avaliação de gravidade das QAs.

A amostragem foi realizada de forma não randomizada e todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e concordaram em participar do estudo foram incluídos, consecutivamente.

Foram avaliados (Anexo 3): sexo; idade; escolaridade; fototipo; presença de alopecia (de qualquer gravidade, cicatricial ou não, feminina ou masculina, que pudesse ser detectada clinicamente); história de queimadura solar; exposição ocupacional e recreativa ao sol; regularidade do uso de protetor solar nos últimos dois anos; hábitos de tabagismo e etilismo; exposição a agrotóxicos; história de câncer de pele pessoal ou em familiar de primeiro grau; medicações em uso regular nos últimos seis meses; uso de medicações fotossensibilizantes por mais de seis meses (foram considerados fotossensibilizantes os diuréticos tiazídicos, os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores do receptor de angiotensina, as fenotiazinas, a metformina e as sulfonamidas)¹⁵; número absoluto de QAs; escore de gravidade AKASI¹⁴ e de qualidade de vida, AKQoL – *Actinic Keratosis Quality of Life* (Anexo 4).^{16,17} A avaliação clínica foi realizada pelos pesquisadores e o AKQoL preenchido pelos pacientes no momento da entrevista.

O AKQoL é um questionário autoaplicado, contendo nove perguntas relacionadas ao impacto da presença das QAs na qualidade de vida. Cada item é graduado em intensidade de zero a três pontos. O valor total pode variar de 0 (ausência de impacto) a 27 (máximo impacto na qualidade de vida).^{16,17}

O principal desfecho do estudo foi a gravidade das QAs faciais e do couro cabeludo, avaliado através da escala de gravidade AKASI, que leva em consideração a área da face afetada, atribuindo a ela um peso baseado na sua extensão e um valor numérico entre 0 e 6, baseado na porcentagem acometida; e a gravidade quanto à distribuição, ao eritema e à espessura, com um valor entre 0 e 4. O escore possível varia entre 0 (nenhuma QA) a 18 (o grau mais grave de QA).¹⁴

As variáveis quantitativas foram representadas pelas médias e desvio-padrão, ou medianas e quartis, quando a normalidade não pôde ser evidenciada pelo teste de Shapiro-Wilk.¹⁸ As variáveis categóricas foram representadas por seus percentuais. A consistência interna da

escala AKQoL foi avaliada pelo coeficiente Cronbach- α .¹⁹ A correlação entre os escores AKASI, AKQoL, contagem absoluta de QAs e o tempo de uso das drogas foi estimada pelo coeficiente (rho) de correlação por postos de Spearman.²⁰

A variação do escore AKASI (normalizada pela transformação Log) foi avaliada através de um modelo linear generalizado hierárquico (estimador robusto), ajustado para o sexo, faixa etária, fototipo e presença de calvície. Posteriormente, foram testados os blocos de variáveis: características pessoais, fotoexposição, outras exposições (não solares) e uso de medicamentos (Quadro 1). O modelo final de risco foi composto pelas variáveis que atingiram significância (p-valor) de até 0,20 na análise de cada bloco.²¹

O quadro 1 apresenta as variáveis que compuseram cada bloco hierárquico, definido a partir de fatores de risco previamente estabelecidos na literatura.⁹ O bloco “medicamentos” foi inicialmente analisado com os medicamentos utilizados por mais de 5% dos participantes, depois analisado de acordo com o grupo farmacológico a que pertencem, no modelo final (Quadro 1).

Quadro 1. Composição dos níveis hierárquicos do modelo, de acordo com as variáveis independentes.

Nível 1	Variáveis de entrada forçada no modelo Sexo, faixa etária, fototipo, alopecia
Nível 2	Características pessoais / familiares Escolaridade, histórico de câncer de pele, histórico familiar de câncer de pele
	Fotoexposição / Fotoproteção Histórico de queimadura solar, histórico de ocupação profissional exposta ao sol, lazer atual exposto ao sol, tempo de exposição solar diário, uso diário de filtro solar, medicamentos fotossensibilizantes
	Outras exposições Tabagismo atual, uso diário de álcool, exposição prévia a agrotóxicos
	Medicamentos* Enalapril†, losartana†, hidroclorotiazida†, anlodipino, atenolol, metoprolol, ácido acetilsalicílico, sinvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, metformina†, levotiroxina, omeprazol

* medicamentos utilizados por mais de 5% dos participantes, depois somados e analisados de acordo com o grupo farmacológico a que pertencem. † medicamentos considerados fotossensibilizantes.

A dimensão do efeito foi avaliada pelo coeficiente β padronizado da regressão, a adequação do modelo foi testada pela normalidade dos resíduos e o seu ajuste foi estimado pelo R^2 padronizado. A colinearidade das covariáveis que compuseram o modelo final foi avaliada pelo teste de Durbin-Watson.²² O modelo final foi estabilizado a partir da exclusão dos casos *outliers* definidos como $Z_{res} \geq 2,5$ e $\leq -2,5$.²³

Após a definição do modelo final, foi realizada a análise de sensibilidade utilizando como variável dependente a contagem de QA, através de um modelo linear generalizado para contagens (binominal negativo).²⁴

A comparação *a posteriori* das variáveis ligadas aos medicamentos ou grupos indicados pelo modelo final foi realizada pelo teste de Mann-Whitney.²⁵

O dimensionamento amostral foi baseado em um pré-teste com 150 participantes, baseado na estimativa de 20 variáveis, no modelo final, segundo a fórmula de Freeman ($n =$

10+10*k) sendo necessários até 210 participantes.²⁶

Os dados foram tabulados no MS Excel 2003® e analisados pelo software IBM SPSS 25.0®.²⁷ A significância estatística foi definida como $p < 0.05$.²⁸

Resultados

Um total de 252 participantes com QAs na face e couro cabeludo foram incluídos no estudo. Os principais dados clínicos, demográficos, de exposição e qualidade de vida estão sumarizados na tabela 1. Não houve perda de dados substanciais durante a coleta. Destaca-se uma amostra composta por idosos, de fototipos claros, com frequente histórico de neoplasias cutâneas, que referem exposição solar ocupacional e no lazer. A idade variou entre 44 e 92 anos, com média de 71 anos (desvio-padrão de 10 anos). Houve predomínio de fototipos I e II, e de pessoas com baixo nível de escolaridade. Houve um grande número de participantes com antecedentes de câncer de pele. Também se destacou a exposição solar prolongada e a má aderência ao uso de fotoprotetores.

Os escores medianos (P_{25} – P_{75}) do AKASI e da contagem de QAs foram maiores nos participantes que referiram câncer de pele prévio ($p < 0,01$): AKASI 4,2 (2,8–6,4) vs. 3,2 (1,8–5,4); e contagem 12 (7–23) vs. 9 (3–19). Entretanto, o escore de AKQoL não mostrou diferença entre esses grupos ($p = 0,959$).

O questionário de qualidade de vida apresentou adequada consistência interna (Cronbach $\alpha = 0,80$; IC 95% 0,76–0,83), e foi identificada forte correlação entre os escores AKASI e a contagem de QAs ($\rho = 0,88$; $p < 0,01$), porém, não houve correlação entre AKASI e AKQoL ($\rho = -0,08$; $p = 0,195$).

Tabela 1. Principais dados clínicos, demográficos e de exposição dos participantes do estudo ($n = 252$).

Variáveis		Valores	
Sexo, n (%)	Feminino	121	48%
	Masculino	131	52%
Idade	<65 anos	60	24%
	65 a 79 anos	134	53%
	≥80 anos	58	23%
Fototipo, n (%)	I e II	196	78%
	III	43	17%
	IV	13	5%
Escolaridade, n (%)	Fundamental	119	47%
	Médio	60	24%
	Superior	73	29%
Calvície, n (%)		88	35%
História familiar de câncer de pele, n (%)		76	30%
História pessoal de câncer de pele, n (%)		144	57%
História de queimadura solar, n (%)		128	51%
Exposição a defensivo agrícola, n (%)		8	3%
Exposição solar ocupacional, n (%)		173	69%
Exposição solar no lazer, n (%)		153	61%
Uso diário de filtro solar, n (%)		56	22%
Tabagismo atual, n (%)		32	13%
Uso diário de álcool, n (%)		18	7%
Número de medicamentos regulares, mediana (P_{25} - P_{75})		2	(1–3)
Uso de drogas fotossensibilizantes, n (%)		154	61%
AKQoL, mediana (P_{25} - P_{75})		5	(3–9)
AKASI, mediana (P_{25} - P_{75})		4	(2–6)
Contagem de QA, mediana (P_{25} - P_{75})		11	(5–22)

A tabela 2 apresenta a frequência do uso de cada medicamento por pelo menos seis meses. Destaca-se a alta prevalência do uso de anti-hipertensivos, antidiabéticos e ácido acetilsalicílico. Considerando apenas as medicações fotossensibilizantes, 61% dos participantes referiram seu uso por mais de seis meses antes do estudo, e apenas 12% não usavam nenhuma medicação, enquanto 88% dos pacientes usavam ao menos um medicamento por pelo menos seis meses.

Tabela 2. Frequência do uso de medicamentos (> 6 meses) entre os participantes ($n = 252$).

Medicamentos	<i>n</i>	%
Enalapril*	27	11%
Captopril*	7	3%
Ramipril*	5	2%
Losartana*	68	27%
Valsartana*	7	3%
Olmesartana*	8	3%
Hidroclorotiazida*	51	20%
Clortalidona*	4	2%
Anlodipino	25	10%
Atenolol	19	8%
Carvedilol	7	3%
Metoprolol	16	6%
Propranolol	6	2%
Ácido acetilsalicílico	43	17%
Clopidogrel	6	2%
Sinvastatina	58	23%
Rosuvastatina	34	14%
Atorvastatina	12	5%
Metformina*	54	21%
Glicazida	4	2%
Insulina	4	2%
Levotiroxina	37	15%
Omeprazol	21	8%
Pantoprazol	10	4%

*medicamentos considerados fotossensibilizantes

As tabelas 3, 4, 5 e 6 apresentam os resultados de cada bloco hierárquico. A tabela 7 apresenta o modelo final, composto pelas variáveis que mais influenciaram cada bloco e que explicaram até 45,4% da variabilidade do AKASI. Quando ajustado por sexo, idade e fototipo, o uso de medicamentos fotossensibilizantes *per se* não se associou com a gravidade das QAs, tampouco a hidroclorotiazida, isoladamente. Porém, tanto anlodipino isolado como o grupo dos bloqueadores do canal de cálcio (verapamil, diltiazem, nifedipino, anlodipino, nitrendipino, manidipino) mostraram associação com a gravidade das QAs. A aderência à fotoproteção tópica indicou menor gravidade das QAs.

Tabela 3. Avaliação multivariada do escore AKASI (Log) de acordo com as características pessoais e familiares ($n = 252$).

Variáveis*	Coefficiente β	Erro-padrão	p-valor
Sexo			0,030
Feminino	(-)	(-)	
Masculino	0,08	0,04	
Idade			<0,001
<65 anos	(-)	(-)	
65 a 79 anos	0,06	0,04	
≥ 80 anos	0,16	0,04	
Fototipo			<0,001
I-II	(-)	(-)	
III	-0,07	0,04	
IV	-0,21	0,06	
Calvície	0,24	0,04	<0,001
Escolaridade			0,196
Fundamental	(-)	(-)	
Médio	0,06	0,04	
Superior	0,01	0,04	
Histórico de câncer de pele	0,08	0,03	0,010
História familiar de câncer de pele	-0,00	0,03	0,910

Tabela 4. Avaliação multivariada do escore AKASI (Log) de acordo com aspectos de fotoproteção e fotoexposição ($n = 252$).

Variáveis*	Coefficiente β	Erro-padrão	p-valor
História de queimadura solar	0,08	0,03	0,010
Exposição solar ocupacional (prévia)	0,04	0,03	0,198
Exposição solar no lazer (atual)	-0,02	0,03	0,583
Medicamentos fotossensibilizantes	0,06	0,03	0,069
Uso diário de filtro solar	-0,05	0,04	0,170
Tempo de exposição solar (h / dia)	0,00	0,01	0,949

* dados ajustados para sexo, faixa etária, fototipo e calvície

Tabela 5. Avaliação multivariada do escore AKASI (Log) de acordo com exposições não solares ($n = 252$).

Variáveis*	Coefficiente β	Erro-padrão	p-valor
Exposição a defensivos agrícolas	0,04	0,07	0,566
Tabagismo atual	-0,04	0,04	0,334
Uso diário de álcool	0,02	0,04	0,619

* dados ajustados para sexo, faixa etária, fototipo e calvície

Tabela 6. Avaliação multivariada do escore AKASI (Log) de acordo com uso de medicamentos prevalentes (>5%) na amostra ($n = 252$).

Variáveis*	Coefficiente β	Erro-padrão	p-valor
Enalapril†	0,03	0,05	0,550
Losartana†	0,02	0,04	0,598
Hidroclorotiazida†	-0,04	0,04	0,327
Anlodipino	0,10	0,04	0,026
Atenolol	0,03	0,05	0,538
Metoprolol	0,01	0,05	0,815
Ácido acetilsalicílico	-0,01	0,04	0,790
Sinvastatina	-0,02	0,04	0,568
Rosuvastatina	-0,02	0,05	0,709
Atorvastatina	-0,03	0,07	0,665
Metformina†	0,05	0,03	0,104
Levotiroxina	0,03	0,04	0,502
Omeprazol	-0,06	0,06	0,314

* dados ajustados para sexo, faixa etária, fototipo e calvície. † medicamentos considerados fotossensibilizantes.

Tabela 7. Modelo final multivariado do escore AKASI (Log) de acordo com as variáveis indicadas pela estrutura hierárquica ($n = 247$).

Variáveis*	Coefficiente β	Erro-padrão	β_{SE}	p-valor
Sexo			0,06	0,451
Feminino	(-)	(-)		
Masculino	0,03	0,03		
Idade			0,21	<0,001
<65 anos	(-)	(-)		
65 a 79 anos	0,05	0,04		
≥80 anos	0,19	0,04		
Fototipo			0,17	0,004
I-II	(-)	(-)		
III	-0,06	0,04		
IV	-0,19	0,06		
Calvície	0,25	0,04	0,48	<0,001
Escolaridade			0,05	0,156
Fundamental	(-)	(-)		
Médio	0,08	0,04		
Superior	0,03	0,03		
Histórico de câncer de pele	0,08	0,03	0,15	0,002
História de queimadura solar	0,10	0,03	0,14	0,002
Exposição solar ocupacional (prévia)	0,05	0,03	0,07	0,071
Uso diário de filtro solar	-0,07	0,03	-0,10	0,025
Medicamentos fotossensibilizantes	0,05	0,03	0,08	0,063
Bloqueadores do canal de cálcio	0,10	0,04	0,13	0,006

β_{SE} : Coeficiente β padronizado; p (modelo)<0,01; p (intercepto)<0,01; Durbin-Watson: 1,8; R^2 (ajustado): 45,4%
Modelo baseado na análise de 247 participantes, com $Zres \leq |2,5|$ (excluídos 5 outliers).

Quando testados, no modelo final, os principais medicamentos indicados na tabela 6, o anlodipino manteve a associação com a gravidade das QAs ($\beta = 0,12$; $p=0,012$); porém, metformina ($p=0,299$), hidroclorotiazida ($p=0,163$) e omeprazol ($p=0,553$) não evidenciaram associação.

A figura 1 apresenta os escores AKASI para os principais medicamentos ou grupos estudados no modelo final. Em análise bivariada, nem drogas fotossensibilizantes, nem a hidroclorotiazida, omeprazol, e nem metformina mostraram diferença quanto aos escores AKASI ($p>0,13$). Por outro lado, tanto o anlodipino como os BCC apresentaram maiores escores AKASI ($p\leq 0,01$).

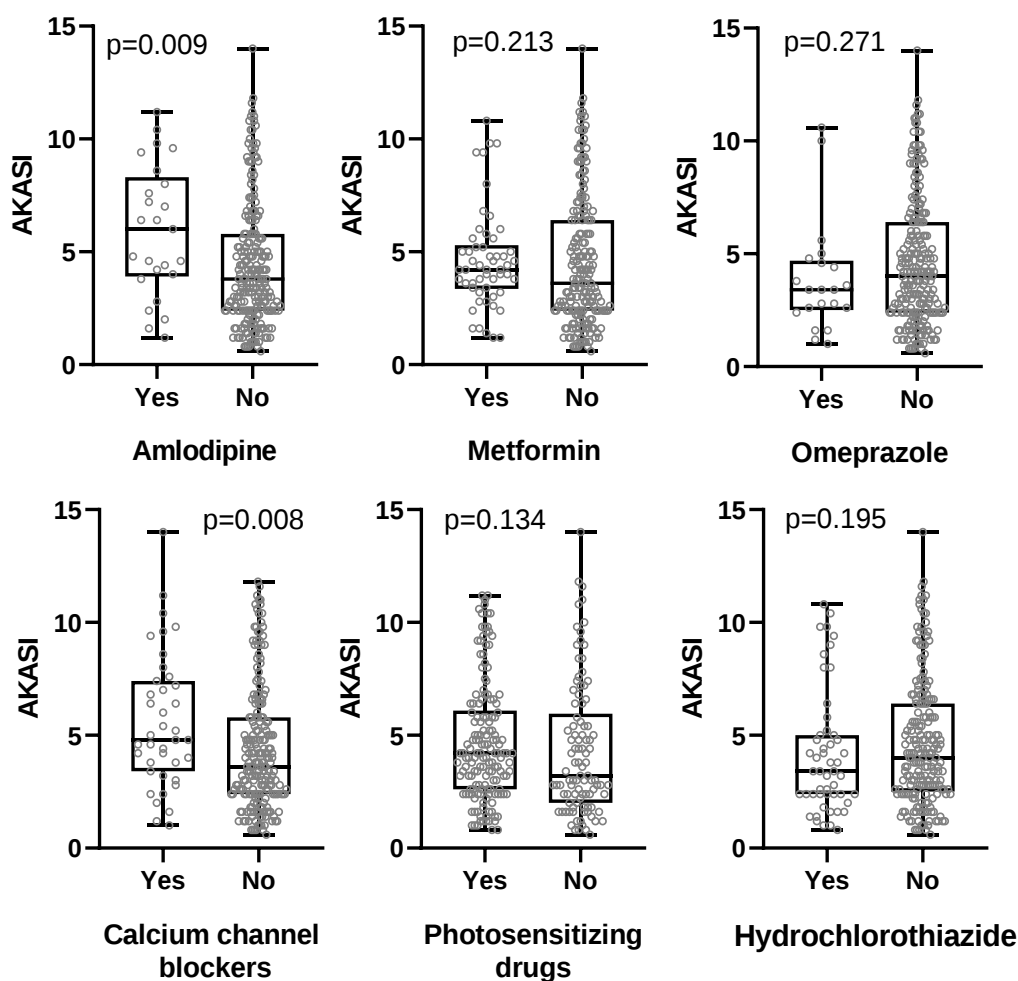


Figura 1. Distribuição dos escores AKASI de acordo com os principais medicamentos e grupos explorados ($n = 252$).

O tempo de uso de anlodipino pelos participantes correlacionou-se com o escore AKASI ($\rho = 0,16$; $p=0,01$), o que não ocorreu com o de hidroclorotiazida ($\rho = -0,09$; $p=0,17$), nem com metformina ($\rho = 0,08$; $p=0,21$).

A análise de sensibilidade, utilizando a contagem de QA como variável dependente, confirmou o comportamento geral das variáveis do modelo final (Tabela 8).

Tabela 8. Análise de sensibilidade. Modelo final multivariado (binominal negativo) da contagem de queratoses actínicas de acordo com as variáveis indicadas pela estrutura hierárquica ($n = 252$).

Variáveis*		Coefficiente β	Erro-padrão	p-valor
Sexo				0,480
	Feminino	(-)	(-)	
	Masculino	-0,01	0,16	
Idade				0,026
	<65 anos	(-)	(-)	
	65 a 79 anos	0,11	0,14	
	≥80 anos	0,36	0,14	
Fototipo				0,001
	I-II	(-)	(-)	
	III	-0,22	0,16	
	IV	-0,75	0,20	
Calvície		0,68	0,14	<0,001
Escolaridade				0,229
	Fundamental	(-)	(-)	
	Médio	0,20	0,15	
	Superior	0,02	0,14	
Histórico de câncer de pele		0,26	0,10	0,014
História de queimadura solar		0,16	0,11	0,152
Exposição solar ocupacional		0,30	0,12	0,012
Uso diário de filtro solar		-0,02	0,14	0,748
Medicamentos fotossensibilizantes		0,17	0,12	0,137
Bloqueadores do canal de cálcio		0,22	0,11	0,046

p (modelo)<0,01

Discussão

Neste estudo, foram confirmadas as principais características epidemiológicas ligadas, independentemente, à gravidade das QAs, como idade, fototipo, suscetibilidade genética e queimaduras solares. Além disso, foi explorado o potencial de medicamentos fotossensibilizantes, de drogas de uso habitual e da aderência ao fotoprotetor na composição do modelo de risco. Trabalhos que investiguem a associação entre hábitos, exposições (p.ex. medicamentos) e a ocorrência de QAs ou câncer de pele são importantes frente à perspectiva de envelhecimento populacional e o consequente aumento do uso crônico de medicações.

Uma vez que a gênese do câncer de pele é uma interação multifatorial, abordagens multivariadas são essenciais para dimensionar a influência simultânea de diferentes fatores no efeito investigado. Quando ajustado pela idade, fototipo, calvície e ocupação exposta ao sol, não houve associação entre sexo e gravidade das QAs, confirmando não haver uma predisposição independentemente ligada ao gênero, assim como identificado em outro estudo na população brasileira.²⁹ Tal achado é reforçado por outros trabalhos que mostram que as mulheres são mais

aderentes ao uso do protetor solar.³⁰⁻³²

A preferência pelo uso de AKASI como desfecho principal em detrimento da contagem de QAs se baseia na grande variabilidade decorrente da contagem de múltiplas lesões, na problemática imposta pelas lesões contíguas, e na existência de lesões mais palpáveis que visíveis.³³ Ademais, no estudo alemão que validou o método, houve forte correlação ($r = 0,86$) entre os escores AKASI e o PGA (*Physician Global Assessment*), apresentando baixo coeficiente de variação em função das categorias de PGA.¹⁵ Nele, os valores de AKASI 2.88, 5.33, 8.28 e 8.73 se corresponderam com as classificações de PGA leve, moderada, grave e muito grave, respectivamente.¹⁵

Assim como em nosso trabalho, um grupo turco identificou forte correlação entre o AKASI e a contagem total de lesões ($r = 0,89$), além do PGA ($r = 0,88$), em 90 pacientes. Neste grupo, o limiar para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma foi 5.1.³⁴ Finalmente, em um estudo com 210 pacientes, os escores AKASI de 3.0, 5.5, 8.5 e 11.0 se correlacionaram com um PGA leve, moderado, grave e muito grave, respectivamente. Além disso, um escore AKASI 7 se associou ao desenvolvimento de CEC, subsidiando seu uso como sinal de atividade do campo de cancerização.³⁵ Nossos dados corroboram valores elevados tanto de AKASI como de contagem de QAs como marcadores de gravidade para carcinogênese cutânea.

Neste estudo, não houve correlação entre o AKQoL e a gravidade das QAs, demonstrando que o impacto na qualidade de vida não necessariamente reflete a gravidade da doença, como acontece em outras dermatoses, como a psoríase.³⁶

Nossos dados também reforçam que a aderência à fotoproteção regular leva à menor gravidade de QA, com dimensão de efeito quase equivalente ao antecedente pessoal de câncer de pele. Em nosso estudo, apenas 22% dos pacientes relatavam uso regular de filtro solar, o que impactou negativamente aumentando a gravidade das QAs na amostra examinada. A má-aderência ao uso do filtro solar pode estar relacionada a fatores socioculturais e comportamentais, principalmente em indivíduos com atividade laboral exposta ao sol, visto que ainda há negligência quanto à fotoproteção neste grupo.³⁷ Em estudo controlado, 588 usuários de filtro solar com fator de proteção solar (FPS) 17 reduziram em até 40% a incidência de novas QAs no período de seis meses.³⁸ Em outro estudo prospectivo com 53 participantes, houve redução de 50% do número de QAs em dois anos com o uso correto do filtro solar com FPS 29.³⁹ Já em uma revisão sistemática de 2021, quatro ensaios clínicos randomizados sobre queratoses actínicas e dois sobre CEC demonstraram efeitos benéficos significativos do uso de protetores solares.⁴⁰ Atualmente, todos os *guidelines* recomendam o seu uso para a redução do surgimento de QAs e CECs em pacientes imunocompetentes ou imunocomprometidos.^{41,42} Visando aumentar a adesão ao seu uso, medidas como o fornecimento regular de fotoprotetores à população pelo sistema de saúde devem ser adotadas, à semelhança do que já acontece com medicamentos para tratamento do diabetes e da hipertensão, entre outros.

Embora haja dados que apontem para a associação entre hidroclorotiazida e cânceres de pele queratinocíticos, sobretudo após doses cumulativas altas,^{12,43} estudos com população não europeia e uma metanálise não mostraram aumento do risco de câncer de pele.⁴⁴⁻⁴⁶ As principais limitações apontadas no estudo populacional dinamarquês que indicou tal associação foram a falta de informações quanto a outros elementos relevantes como a exposição solar e o uso de fotoprotetor, e a ausência de ajuste dos dados por outras variáveis como o uso de outras medicações fotossensibilizantes.⁴⁷ Ademais, o estudo de populações que residem em áreas

menos ensolaradas (p.ex. altas latitudes), pode desvelar o efeito dos medicamentos fotossensibilizantes no modelo de risco. Nosso trabalho também não encontrou associação significativa entre o uso de hidroclorotiazida e a gravidade das QAs, à semelhança do estudo polonês que não encontrou associação com seu surgimento.¹³ Esses achados fortalecem a teoria de que a relação entre o uso isolado de uma medicação fotossensibilizante e a carcinogênese não é direta, sendo antes o produto complexo da combinação de outros fatores relacionados ao indivíduo, ao ambiente e ao tempo de exposição.

Este trabalho não é o primeiro a relacionar o uso de BCC com QAs e a carcinogênese.⁴⁸⁻

⁵⁰ Os íons cálcio participam de diversas funções de diferenciação queratinocítica e homeostase cutânea. Eles exercem esse papel através de receptores cálcio-sensíveis e de canais que permitem a entrada do cálcio para o meio intracelular ou sua saída dos depósitos intracelulares para o citoplasma. Os BCC bloqueiam os canais de cálcio voltagem dependentes. Os canais do tipo Ca_v1 exercem função na barreira cutânea e seu bloqueio parece acelerar a sua regeneração.⁵¹ O uso de BCC parece estar implicado no surgimento de câncer de próstata, aumentando o risco conforme a dose acumulada, e de pele.^{49,50,52,53} Alguns mecanismos possíveis para explicar esse fenômeno seriam a inibição da apoptose, visto a interferência dos BCC na sinalização mediada pelo cálcio, e a inibição da diferenciação celular.^{54,55}

Esse estudo apresenta limitações ligadas ao viés de memória, de informação quanto à precisão temporal das exposições, à sazonalidade das QAs, à não exploração de medicamentos pouco prevalentes na população, e ao seu caráter observacional. Portanto, são necessários estudos prospectivos que confirmem o efeito de medicamentos, como os BCC, na patogênese das QAs.

Apesar da associação com a gravidade, a comprovação do potencial carcinogênico de uma medicação não deve servir isoladamente como recomendação para que ela seja suspensa, visto que muitas delas são usadas no tratamento e prevenção de morte por doenças cardiovasculares, a primeira causa de morte no mundo.^{56,57} Além disso, a carcinogênese cutânea também é influenciada por outros fatores, sobretudo a exposição solar.^{9,10} Dessa forma, os dermatologistas devem estar atentos aos fatores associados à gravidade de QAs nos seus pacientes, especialmente naqueles em uso de BCC.

Conclusão

Idade, fototipos claros e histórico pessoal de câncer de pele foram confirmados como fatores associados à gravidade de QAs, enquanto a aderência à fotoproteção foi identificada como redutora desse efeito. Medicamentos fotossensibilizantes não se comportaram como fatores de risco para a gravidade das QAs. Por outro lado, o uso de BCC revelou aumento da gravidade do campo de cancerização, efeito que precisa ser confirmado em estudos prospectivos para a definição de estratégias alternativas para pacientes com alto risco de desenvolvimento de QAs que usem tais medicamentos.

Referências

1. Goldberg LH, Mamelak AJ. Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(9):1125-32.
2. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Die aktinische Keratose [Actinic keratoses]. *Hautarzt*. 2003;54(6):551-60.
3. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*. 1988;1(8589):795-7.
4. 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(11):2523-30.
5. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):502-18.
6. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl 2):5-7.
7. Bickers DR, Lim HW, Margolis D, et al. The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(3):490-500.
8. Sociedade Brasileira de Dermatologia, Miot HA, Penna GO, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):916-28.
9. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-34.
10. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637-57.
11. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455-64.
12. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(4):673-81.e9.
13. Warszawik-Hendzel O, Olszewska M, Rakowska A, et al. Cardiovascular Drug Use and Risk of Actinic Keratosis: A Case-Control Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(4):735-743.
14. Dirschka T, Pellacani G, Micali G, et al. A proposed scoring system for assessing the severity of actinic keratosis on the head: actinic keratosis area and severity index. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(8):1295-302.
15. Hofmann GA, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):19-29.
16. Esmann S, Vinding GR, Christensen KB, et al. Assessing the influence of actinic keratosis on patients' quality of life: the AKQoL questionnaire. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):277-83. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2013;168(4):914.
17. Vilhena MAH, Castro IM, Miola AC, et al. Cultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire for patients with actinic keratosis (AKQoL-BR) to Brazilian Portuguese. *An Bras Dermatol*. 2022;S0365-0596(22)00174-X.
18. Shapiro SS, Wilk MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*. 1965;52: 591-611.
19. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951; 16:297-333.
20. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Am J Psychol*. 1987;100(3-4):441-71.
21. Katz MH. *Multivariable analysis: a practical guide for clinicians and public health researchers*. Cambridge: Cambridge university press, 2011.
22. Durbin J, Watson GS. Testing for serial correlation in least squares regression. III. *Biometrika*. 1971; 58(1): 1-19.
23. Miot HA. Anomalous values and missing data in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20190004.
24. Pellacani G, Gupta G, Micali G, et al. Actinic Keratosis Area Severity Index (AKASI): reproducibility study and comparison with total lesion count. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):763-4.
25. Mann HB, Whitney DR. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Ann. Math. Stat*. 1947;18: 50-60.
26. Freeman RA, Kokotovic PV. *Robust Control of Nonlinear Systems*. Cambridge: Birkhäuser, 1996.
27. SPSS 17.0 for Windows. In. 17 ed. Chicago (IL): SPSS Incorporation; 2008: Statistical Package for Social Science (SPSS).
28. Miola AC, Miot HA. P-value and effect-size in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras*. 2021;20:e20210038.

29. Schmitt JV, Miot HA. Oral acetylsalicylic acid and prevalence of actinic keratosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2014; 60(2):131-8.
30. Silva ESD, Dumith SC. Non-use of sunscreen among adults and the elderly in southern Brazil. *An Bras Dermatol.* 2019;94(5):567-573.
31. Bertolin M, Cercatto MC, Requena C, et al. Awareness, Attitude, and Adherence to Preventive Measures in Patients at High Risk of Melanoma. A Cross-Sectional Study on 185 Patients. *J Cancer Educ.* 2015;30(3):552-566.
32. Szklo AS, Almeida LM, Figueiredo V, et al. Behaviors related to sunlight exposure versus protection in a random population sample from 15 Brazilian State capitals and the Federal District, 2002-2003. *Cad Saude Publica.* 2007;23(4):823-834.
33. Ianhez M, Fleury Junior LF, Bagatin E, et al. The reliability of counting actinic keratosis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(9):841-4.
34. Acar A, Karaarslan I. Comparison of Actinic Keratosis and Severity Index with Physician Global Assessment and Total Lesion Count and the Ability to Predict Skin Cancer. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(1):e2022031.
35. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, et al. Actinic keratosis area and severity index (AKASI) is associated with the incidence of squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):752-756.
36. Silva MF, Fortes MR, Miot LD, et al. Psoriasis: correlation between severity index (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):760-763.
37. Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10):2063.
38. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1147-51.
39. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, et al. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol.* 1995;131:170-5.
40. Rönsh H, Bauer A. The Preventive Value of Sun Protection. *Curr Probl Dermatol.* 2021;55:316-28.
41. Moscarella E, Di Brizzi EV, Casari A, et al. Italian expert consensus paper on the management of patients with actinic keratoses. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13992.
42. Richard MA, Amici JM, Basset-Seguín N, et al. Management of actinic keratosis at specific body sites in patients at high risk of carcinoma lesions: expert consensus from the AKTeam™ of expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(3):339-46.
43. Nochaiwong S, Chuamanochan M, Ruengorn C, et al. Use of Thiazide Diuretics and Risk of All Types of Skin Cancers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2566.
44. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. *Br J Cancer.* 2019;121(11):973-8.
45. Park E, Lee Y, Jue MS. Hydrochlorothiazide use and the risk of skin cancer in patients with hypertensive disorder: a nationwide retrospective cohort study from Korea. *Korean J Intern Med.* 2020;35(4):917-28.
46. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;122:1-9.
47. van Veelen A, Nielen JTH, van Geel R, et al. Comment on "Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark". *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(6):e357.
48. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:36-42.
49. Pahor M, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet.* 1996;24;348(9026):493-7.
50. Goldstein MR. Does amlodipine increase cancer incidence? *Circulation.* 2001;104(2):E5.
51. Wang M, Sun Y, Li L, et al. Calcium Channels: Noteworthy Regulators and Therapeutic Targets in Dermatological Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12:702264.
52. Yang H, Yu Y, Hu X, et al. Association Between the Overall Risk of Prostate Cancer and Use of Calcium Channel Blockers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.* 2020;42(9):1715-1727.e2.
53. Copland E, Canoy D, Nazarzadeh M, et al. Antihypertensive treatment and risk of cancer: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):558-70.
54. Connor J, Sawczuk IS, Benson MC, et al. Calcium channel antagonists delay regression of androgen-dependent tissues and suppress gene activity associated with cell death. *Prostate.* 1988;13(2):119-30.
55. Whitfield JF. Calcium signals and cancer. *Crit Rev Oncog.* 1992;3(1-2):55-90.

56. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.
57. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330(7499):1059-63.

4. CONCLUSÃO

Idade, fototipos claros, queimadura solar e histórico pessoal de câncer de pele são fatores de risco conhecidos para a gênese das QAs e foram confirmados neste trabalho.

A aderência ao uso de protetor solar se mostrou como redutora do risco.

Medicamentos fotossensibilizantes não se comportaram como fatores de risco para a gravidade das QAs.

Por outro lado, o uso de bloqueadores de canal de cálcio revelou aumento de risco de gravidade de QA.

5. PERSPECTIVAS

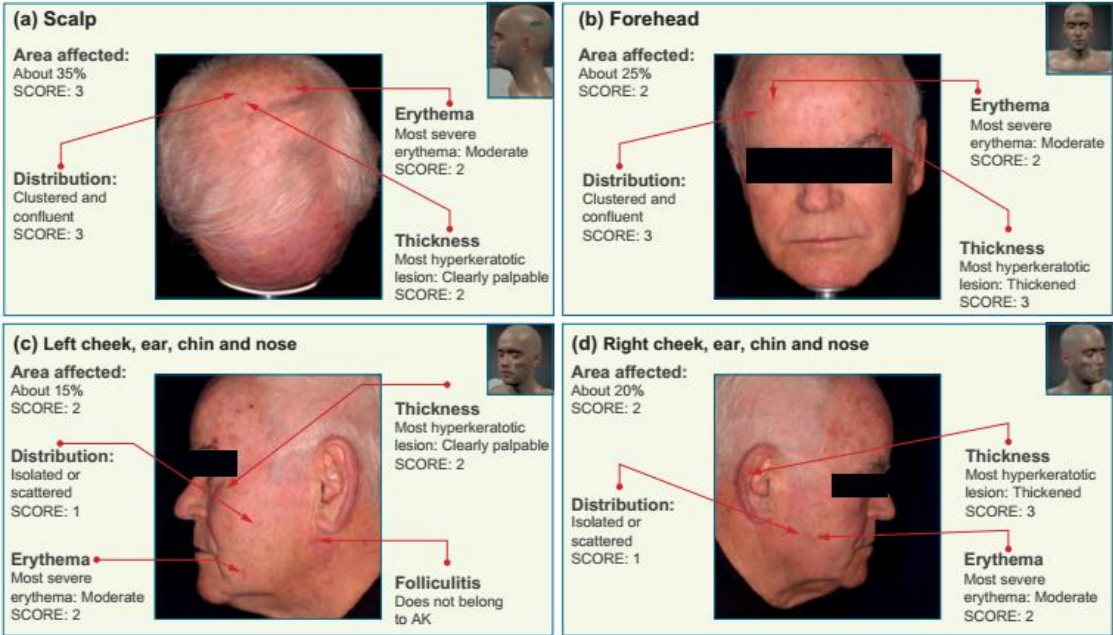
Este é um dos primeiros trabalhos que quantificam o impacto de fatores de risco no escore AKASI. Estudos que confirmem as características epidemiológicas e fatores de risco independentes associados às QAs são importantes para fortalecer as teorias relacionadas a sua patogênese e detectar possíveis diferenças, principalmente numa população miscigenada como a brasileira.

Um ponto a ser destacado é a baixa aderência ao uso de protetor solar nessa amostra da população, que reflete fatores culturais e socioeconômicos. Além disso, este estudo confirma o papel da fotoproteção como redutora do risco de gravidade de QAs. Por esse motivo, o uso de protetor solar deve ser encorajado e explorado como alvo na prevenção primária ao surgimento de cânceres de pele.

Outro aspecto relevante é a identificação dos bloqueadores de canais de cálcio, medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, como um fator de risco independente nesta amostra. Esse achado deve ser confirmado através de estudos prospectivos para que possam ser extrapolados para outras populações.

Por fim, não se encontrou associação entre a gravidade das QAs e o uso de hidroclorotiazida nem o uso de medicamentos fotossensibilizantes, o que indica que dados referentes a exposições podem não ser reprodutíveis em uma população diferente da estudada e, por isso, devem ser avaliados com cautela antes de se introduzir medidas com impacto global.

ANEXO 1: APLICAÇÃO DO ESCORE AKASI (EXEMPLO)



(e) Schematic form - Total score calculation

Area	0%	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Score	0	1	2	3	4	5	6

Intensity	Absent	Mild	Moderate	Severe	Very severe
Distribution	None	Isolated or scattered	Clustered	Clustered and confluent	All confluent
Erythema	None	Slight	Moderate	Intense	Very intense
Thickness	No palpability	Just palpable	Clearly palpable	Thickened	Very thickened
Score	0	1	2	3	4

Score	Scalp	Forehead	Left cheek, ear, chin and nose	Right cheek, ear, chin and nose
D (Distribution)	3	3	1	1
E (Erythema)	2	2	2	2
T (Thickness)	2	3	2	2
Sum of D+ E + T	7	8	5	6
% of affected area	35%	25%	15%	20%
Area score	3	2	2	2
Subtotal (Sum of D + E T + Area score)	10	10	7	8
Area coefficient	x 0.4	x 0.2	x 0.2	x 0.2
Total score	4.0	2.0	1.4	1.6
Total Akasi	9.0			

Total score range from 0 to 18.

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (FMB, ILSL E HGECE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 510/16 –CNS-MS)**

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa chamado **USO DE DROGAS FOTOSSENSIBILIZANTES EM PORTADORES DE QUERATOSES ACTÍNICAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**, que pretende avaliar o efeito de medicamentos fotossensibilizantes sobre a pele dos portadores de queratoses actínicas.

A pesquisa consiste na aplicação de dois questionários, um sobre seus hábitos de vida e as medicações que usa e outro para avaliar de que maneira as queratoses actínicas afetam sua qualidade de vida. Além disso, seu rosto será examinado para avaliar a presença e a espessura das lesões.

Seu nome não será divulgado e sua privacidade será respeitada. Os dados obtidos com os questionários serão confidenciais e ficarão guardados com a médica responsável pela pesquisa.

Você não é obrigado a participar da pesquisa e caso não deseje, pode falar abertamente, sem que isso interfira no restante do seu atendimento no hospital.

Caso você concorde em participar e depois mude de idéia, pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Basta avisar através do telefone (14) 3880-1608 ou (41) 98420-2020. Caso tenha dúvidas e queira mais explicações, também pode ligar nos mesmos telefones.

Para quaisquer informações adicionais sobre este estudo, ou caso se sinta prejudicado com a pesquisa ou ache que os médicos não agiram de maneira correta, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Unesp.

Caso a pesquisa cause algum dano financeiro ou à sua saúde, você tem direito a ser ressarcido.

Caso você concorde em participar, você assinará duas vias deste Termo de Consentimento, que terá todas as páginas rubricadas por você e por mim, Anna Carolina Miola. Além disso, uma das vias ficará com você.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Dra. Anna Carolina Miola: ____/____/____ Assinatura: _____

Pesquisadora: Anna Carolina Miola. E-mail: anna_fmrp@yahoo.com.br.

Comitê de Ética em Pesquisa – Coordenadora: Dra. Silvana Andrea Molina Lima, Chacára Butignoli s/n, Rubião Júnior - Botucatu - SP. Fone: (14)3880-1608. E-mail: cep.fmb@unesp.br.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 510/16 –CNS-MS)**

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima e está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa chamado **USO DE DROGAS FOTOSSENSIBILIZANTES EM PORTADORES DE QUERATOSES ACTÍNICAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**, que pretende avaliar o efeito de medicamentos fotossensibilizantes sobre a pele dos portadores de queratoses actínicas.

A pesquisa consiste na aplicação de dois questionários, um sobre seus hábitos de vida e as medicações que usa e outro para avaliar de que maneira as queratoses actínicas afetam sua qualidade de vida. Além disso, seu rosto será examinado para avaliar a presença e a espessura das lesões.

Seu nome não será divulgado e sua privacidade será respeitada. Os dados obtidos com os questionários serão confidenciais e ficarão guardados com a médica responsável pela pesquisa.

Você não é obrigado a participar da pesquisa e caso não deseje, pode falar abertamente, sem que isso interfira no restante do seu atendimento no hospital.

Caso você concorde em participar e depois mude de idéia, pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Basta avisar através do telefone (14) 3103-5900 ou (41) 98420-2020. Caso tenha dúvidas e queira mais explicações, também pode ligar nos mesmos telefones.

Para quaisquer informações adicionais sobre este estudo, ou caso se sinta prejudicado com a pesquisa ou ache que os médicos não agiram de maneira correta, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima.

Caso a pesquisa cause algum dano financeiro ou à sua saúde, você tem direito a ser ressarcido.

Caso você concorde em participar, você assinará duas vias deste Termo de Consentimento, que terá todas as páginas rubricadas por você e por mim, Ingrid Stresser Gioppo. Além disso, uma das vias ficará com você.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Dra. Ingrid Stresser Gioppo: ____/____/____ Assinatura: _____

Pesquisadora: Ingrid Stresser Gioppo, Rod. Cmt. João Ribeiro de Barros, Km225/226. Fone: (41)98420-2020. E-mail: ingrid.gioppo@gmail.com.

Comitê de Ética em Pesquisa – Coordenadora: Ana Elisa Fusaro, Rod. Cmt. João Ribeiro de Barros, km 225/226. Fone: (14)3103-5855. E-mail: etica@ilsil.br.

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 510/16 –CNS-MS)**

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia do Hospital Geral de Curitiba (HGeC) e está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa chamado **USO DE DROGAS FOTOSSENSIBILIZANTES EM PORTADORES DE QUERATOSES ACTÍNICAS: UM ESTUDO CASO-CONTROLE**, que pretende avaliar o efeito de medicamentos fotossensibilizantes sobre a pele dos portadores de queratoses actínicas.

A pesquisa consiste na aplicação de dois questionários, um sobre seus hábitos de vida e as medicações que usa e outro para avaliar de que maneira as queratoses actínicas afetam sua qualidade de vida. Além disso, seu rosto será examinado para avaliar a presença e a espessura das lesões.

Seu nome não será divulgado e sua privacidade será respeitada. Os dados obtidos com os questionários serão confidenciais e ficarão guardados com a médica responsável pela pesquisa.

Você não é obrigado a participar da pesquisa e caso não deseje, pode falar abertamente, sem que isso interfira no restante do seu atendimento no hospital.

Caso você concorde em participar e depois mude de idéia, pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Basta avisar através do telefone (41) 3281-7548 ou (41) 98420-2020. Caso tenha dúvidas e queira mais explicações, também pode ligar nos mesmos telefones.

Para quaisquer informações adicionais sobre este estudo, ou caso se sinta prejudicado com a pesquisa ou ache que os médicos não agiram de maneira correta, entre em contato com o Comitê de Ética do HGeC.

Caso a pesquisa cause algum dano financeiro ou à sua saúde, você tem direito a ser ressarcido.

Caso você concorde em participar, você assinará duas vias deste Termo de Consentimento, que terá todas as páginas rubricadas por você e por mim, Ingrid Stresser Gioppo. Além disso, uma das vias ficará com você.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Dra. Anna Carolina Miola: ____/____/____ Assinatura: _____

Pesquisadora: Ingrid Stresser Gioppo. E-mail: ingrid.gioppo@gmail.com.

Comissão de Ética em Pesquisa – Coordenador: TC Frederico Marcelo de Souza Coelho, Unidade de Pequenas Cirurgias, Praça Mal. Alberto Ferreira de Abreu, s/n, Curitiba-PR. Fone: (41) 3281-7500.

ANEXO 3: QUESTIONÁRIO PADRONIZADO

1. SEXO: ☐ MASCULINO ☐ FEMININO
2. IDADE: _____
3. FOTOTIPO: ☐ I-II ☐ III ☐ IV
4. ESCALA DE FOTOENVELHECIMENTO DE GLOGAU:

☐ TIPO I (SEM RÍTIDES) ☐ TIPO II (RÍTIDES DINÂMICAS)

☐ TIPO III (RÍTIDES ESTÁTICAS) ☐ TIPO IV (SOMENTE RÍTIDES)
5. HISTÓRIA DE QUEIMADURA SOLAR:

☐ SIM ☐ NÃO
6. OCUPAÇÃO EXPOSTA AO SOL (NOS ÚLTIMOS 10 ANOS):

☐ SIM ☐ NÃO
7. ATIVIDADE DE ESPORTE OU LAZER EXPOSTA AO SOL:

☐ SIM ☐ NÃO
9. HORAS DE SOL POR DIA: _____
- ☐ SEM FILTRO SOLAR ☐ COM FILTRO SOLAR
10. USO DE PROTETOR SOLAR NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS:

☐ NÃO ☐ SÓ PRAIA/PISCINA ☐ AO SAIR DE CASA ☐ TODO DIA - QUANTAS VEZES:
11. TABAGISMO ATUAL:

☐ SIM ☐ NÃO
12. HISTÓRIA PESSOAL DE CÂNCER DE PELE:

☐ SIM ☐ NÃO
13. HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER DE PELE:

☐ SIM ☐ NÃO
15. DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PELE NA ÚLTIMA CONSULTA:

☐ SIM ☐ NÃO
16. MEDICAÇÕES EM USO REGULAR NOS ÚLTIMOS SEIS MESES:

☐ ENALAPRIL	TEMPO DE USO: _____
☐ CAPTOPRIL	TEMPO DE USO: _____
☐ HIDROCLOROTIAZIDA	TEMPO DE USO: _____
☐ FUROSEMIDA	TEMPO DE USO: _____
☐ ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	TEMPO DE USO: _____
☐ SINVASTATINA	TEMPO DE USO: _____
☐ AMITRIPTILINA	TEMPO DE USO: _____
☐ OUTROS MEDICAMENTOS:	
_____	TEMPO DE USO: _____
_____	TEMPO DE USO: _____

ANEXO 4: ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO AKQOL-BR

Research letter ABD: Adaptação cultural e validação - AKQoL-BR

Anais Brasileiros de Dermatologia

Seção: Research Letter

Título: Adaptação cultural e validação do questionário de qualidade de vida dos pacientes portadores de queratose actínica (AKQoL-BR) para o português do Brasil.

Autores:

Marcella Akemi Haruno de Vilhena

Médica Dermatologista

E-mail: marcella.mh@gmail.com

ORCID: [0000-0003-3708-2129](https://orcid.org/0000-0003-3708-2129)

Abreviatura: Vilhena, MAH.

Ivanka Miranda de Castro

Assistente do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: ivanka.castro@gmail.com

ORCID: [0000-0002-3146-1892](https://orcid.org/0000-0002-3146-1892)

Abreviatura: Castro, IM.

Anna Carolina Miola

Assistente do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: anna.c.miola@unesp.br

ORCID: [0000-0001-8926-734X](https://orcid.org/0000-0001-8926-734X)

Abreviatura: Miola, AC.

Hélio Amante Miot

Professor Adjunto do Departamento de Dermatologia da FMB-UNESP, Botucatu, SP, Brasil.

E-mail: heliomiot@gmail.com

ORCID: 0000-0002-2596-9294

Abreviatura: Miot, H.A.

Instituições onde o trabalho foi desenvolvido:

Ambulatório de Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima - ILSL e Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UNESP – FMB-UNESP.

Endereço para Correspondência:

Anna Carolina Miola

Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UNESP, S/N.

Campus Universitário de Rubião Jr.

18618-000 – Botucatu SP – Brasil

E-mail: anna.c.miola@unesp.br

FONE/FAX: 14 3882 4922

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: Nenhum

Participação dos autores:

MAHV – Idealização do estudo, desenvolvimento do projeto, análise dos dados, escrita e aprovação do texto.

IMC – Desenvolvimento do projeto, análise dos dados, escrita e aprovação do texto.

ACM – Idealização do estudo, desenvolvimento do projeto, análise dos dados, escrita e aprovação do texto.

HAM – Idealização do estudo, desenvolvimento do projeto, análise dos dados, escrita e aprovação do texto.

Palavras-chave: Carcinoma espinocelular; Ceratose actínica; Neoplasia; Qualidade de vida.

Queratoses actínicas (QA) contabilizam 10% das queixas das consultas dermatológicas no Brasil.¹ Embora o risco anual de progressão de uma QA para carcinoma espinocelular (CEC) seja 0,025-0,6%,² pacientes com múltiplas QAs apresentam risco de até 20% para a emergência de CECs.³ Ademais, QAs podem impactar na qualidade de vida (QV) dos pacientes afetados.

QAs acometem áreas fotoexpostas, podem causar dor, sangramento e evoluírem para CEC. Para mensurar o impacto das QAs na QV dos pacientes, desenvolveu-se, na Dinamarca, um instrumento específico, chamado AKQoL.⁵ Trata-se de um questionário com nove perguntas autoaplicáveis, voltadas ao incômodo causado pelas QAs na última semana, que foi adaptado para outras línguas.⁵ Até o momento, não há uma versão adaptada para a Língua Portuguesa.

Este estudo objetivou a validação e adaptação cultural do AKQoL para o português brasileiro. Para tanto, foi realizado um estudo metodológico, entre março-2020 e fevereiro-2021, envolvendo pacientes ambulatoriais dos serviços Instituto Lauro de Souza Lima - ILSL e da Faculdade de Medicina da UNESP – FMB-UNESP, maiores de 18 anos e alfabetizados. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética das instituições.

Após consentimento dos autores, realizou-se tradução do AKQoL para o português por três dermatologistas fluentes em inglês, de acordo com a recomendação do ISPOR *task-force*.⁶ As traduções resultaram em uma versão consensual que foi submetida à adaptação cultural a partir da entrevista de 15 participantes portadores de QA, visando à seleção dos termos mais adequados para o entendimento de cada item.

A versão traduzida e adaptada culturalmente (AKQoL-BR) foi submetida a 101 participantes com QA para sua validação psicométrica. Quinze desses participantes foram ressubmetidos ao questionário dentro de sete dias para avaliar sua estabilidade temporal (teste-reteste). Outros dez foram tratados com nitrogênio líquido e reavaliados após 30 dias, para avaliar a sensibilidade à mudança.

A consistência interna do AKQoL foi avaliada pelo coeficiente McDonald- ω (adequado se $\omega > 0,70$). Sua dimensionalidade foi estimada pela análise paralela de Horn, e confirmada pelo indicador UniCo (congruência unidimensional), cuja unidimensionalidade é definida por valores $\geq 0,95$. A estabilidade temporal foi testada pelo coeficiente de correlação intraclass (CCI) (adequado se $CCI > 0,70$), e a responsividade pós-tratamento foi avaliada pelo teste de Wilcoxon.⁷ Correlação entre a gravidade de QA e o escore foi avaliada pelo coeficiente rho de Spearman.⁸ Considerou-se significativo p-valor $\leq 0,05$.

Os principais dados demográficos dos participantes estão apresentados na tabela 1. Salientam-se a alta prevalência de idosos, fototipos baixos e alta frequência de câncer de pele. O AKQoL-BR (Quadro 1) apresentou boa compreensão pelos participantes, e todos os questionários foram preenchidos em menos de dez minutos.

A consistência interna do questionário resultou 0,82 (IC 95% 0,78-0,87), e sua unidimensionalidade foi indicada pela análise de Horn, sendo o primeiro fator responsável por 57,5% da variância do construto, e o item 4 (medo de evolução para algo grave) foi aquele com maior carga fatorial (0,82). O teste de Kaiser-Meyer-Olkin resultou 0,82 e a estatística de Bartlett foi de 469 ($p < 0,01$). O indicador UniCo resultou 0,955.

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes entrevistados (n = 101).

Idade (anos)*		72 (10)
Sexo	<i>Feminino</i>	43 (43%)
	<i>Masculino</i>	58 (57%)
Fototipo	<i>I</i>	12 (12%)
	<i>II</i>	66 (65%)
	<i>III</i>	19 (19%)
	<i>IV</i>	4 (4%)
Escolaridade	<i>Fundamental</i>	70 (69%)
	<i>Médio</i>	24 (24%)
	<i>Superior</i>	7 (7%)
Tabagismo		15 (15%)
Uso de filtro solar		72 (71%)
Antecedentes de tumores cutâneos		73 (72%)
Exposição solar prévia	<i>Leve</i>	12 (12%)
	<i>Moderada</i>	26 (26%)
	<i>Intensa</i>	63 (62%)

Houve boa correlação entre os itens e o escore total ($\rho > 0,46$); entretanto, algumas fracas ($\rho < 0,30$) correlações inter-item (Tabela 2). O item 5, relacionado à camuflagem das QAs, foi o único que apresentou efeito chão, com 73% de opções na alternativa “nunca ou de modo algum”.

Tabela 2: Coeficiente de correlação inter-itens e coeficiente de correlação rho de Spearman entre os itens e o escore total AKQoL-BR (n = 101).

Variável	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9
Q2	0,291	-							
Q3	0,195	0,278	-						
Q4	0,315	0,467	0,467	-					
Q5	0,249	0,189	0,298	0,318	-				
Q6	0,093	0,360	0,392	0,437	0,205	-			
Q7	0,144	0,297	0,236	0,407	0,208	0,240	-		
Q8	0,280	0,264	0,599	0,481	0,417	0,301	0,237	-	
Q9	0,229	0,485	0,223	0,329	0,201	0,270	0,394	0,232	-
AKQoL-BR	0,458	0,652	0,605	0,789	0,480	0,576	0,582	0,634	0,644

AKQoL-BR revelou adequada estabilidade temporal e sensibilidade à melhora. O escore médio (dp) dos testes e retestes foram 11,7 (6,5) e 11,3 (5,4), com CCI de 0,88 ($p < 0,01$). Os participantes tratados perceberam redução do impacto na qualidade de vida e reduziram seus escores de 7,0 (3,5) para 5,9 (3,5) ($p = 0,016$).

Nossos resultados mostram que AKQoL-BR revelou-se factível, consistente, reprodutível e sensível para a avaliação do impacto na QV, em uma amostra brasileira. A consistência interna resultou próxima à da versão original, dinamarquesa ($\alpha = 0,81$), e das outras traduções realizadas na Suíça ($\alpha = 0,82$), e Espanha ($\alpha = 0,91$), porém, a versão holandesa apresentou uma consistência menos expressiva ($\alpha = 0,64$).^{4,5,9,10}

A unidimensionalidade identificada na AKQoL-BR desfavorece sua análise em subescalas (função, emoções e controle), como foi idealizada pelos autores da escala original. De fato, a consistência interna dos domínios analisados independentemente foi fraca, e a correlação inter-domínio foi $< 0,60$ nas versões holandesa e brasileira (dados não mostrados).

As doenças dermatológicas afetam diferentes dimensões da vida, devido aos sintomas, às limitações funcionais e à promoção de estigmas ligados à aparência das lesões, que interferem com a interação social, profissão, lazer e infligem prejuízo à autoestima. Consequentemente, pode haver comprometimento psicológico dos pacientes. O conceito moderno de tratamento médico pressupõe, além da redução objetiva das lesões, o efeito de métricas baseadas na percepção dos pacientes, como o impacto na QV, o que torna relevante o uso de instrumentos específicos para avaliação da QV nas avaliações pré e pós-terapêuticas.

Em paralelo, é importante ressaltar que nem sempre há perfeita correlação entre gravidade clínica e impacto na QV, visto este ser um conceito subjetivo e dependente de interpretações pessoais, que podem variar entre indivíduos, em diferentes culturas, e inclusive no mesmo indivíduo, em diferentes fases da vida. O significado da doença e seu estigma também é muito variável, exigindo cuidado na interpretação de desfechos relatados pelos pacientes em populações heterogêneas. Nesse caso, o efeito chão observado no item 5 (camuflagem) pode não ser encontrado em amostras contendo pacientes mais jovens, ou que exerçam atividades sociais e laborais que demandem uma exposição mais frequente das lesões. No estudo de validação holandês, o item 5 também esteve entre os que apresentaram efeito chão, além dos itens 3 e 8; enquanto o estudo espanhol não apresentou itens com efeito-chão.⁵

Nosso estudo apresenta limitações, como a predominância de pacientes idosos, oriundos do sistema público e de baixo nível educacional, o que dificulta a generalização dos resultados; porém, não desabona as propriedades do instrumento validado. O uso do AKQoL-BR em estudos futuros será importante para consolidar sua utilidade na avaliação da qualidade de vida de pacientes com QA.

Em conclusão, foi adaptada e validada uma versão do AKQoL para o português do Brasil, a qual apresentou comportamento psicométrico favorável para seu uso em estudos clínicos com pacientes portadores de QAs.

Quadro 1: Questionário de qualidade de vida de pacientes portadores de queratoses actínicas – AKQoL-BR.

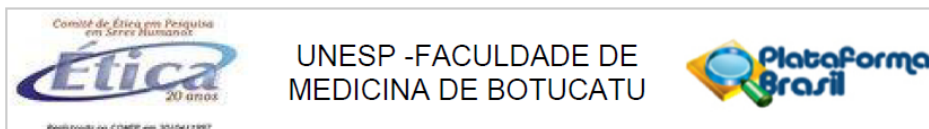
Essas perguntas se concentram em como a pele danificada pelo sol pode ter afetado sua vida durante a última semana:					
Por favor, marque a alternativa que considera a correta com um X					
1.	Durante a última semana, eu fiquei incomodado por ter que proteger minha pele toda vez que saio ao sol.	De modo algum ☐	Um pouco ☐	Muito ☐	Muitíssimo ☐
2.	Durante a última semana, a minha pele danificada pelo sol me fez pensar no que é importante na vida.	De modo algum ☐	Um pouco ☐	Muito ☐	Muitíssimo ☐
3.	Durante a última semana, a minha qualidade de vida diminuiu devido à minha pele danificada pelo sol.	De modo algum ☐	Um pouco ☐	Muito ☐	Muitíssimo ☐
4.	Durante a última semana, eu tive medo que o dano solar da minha pele possa evoluir para uma doença de pele mais grave.	De modo algum ☐	Um pouco ☐	Muito ☐	Muitíssimo ☐
5.	Durante a última semana, eu tentei seconder os danos solares da minha pele das outras pessoas com maquiagens ou roupas.	Raramente/ De modo algum ☐	Às vezes ☐	Frequentemente ☐	Constantemente ☐
6.	Durante a última semana eu me senti culpado pelos danos solares da minha pele.	Raramente/ De modo algum ☐	Às vezes ☐	Frequentemente ☐	Constantemente ☐
7.	Durante a última semana, eu observei a minha pele e a examinei em busca de danos solares.	Raramente/ De modo algum ☐	Às vezes ☐	Frequentemente ☐	Muito frequentemente ☐

8.	Durante a última semana, minha vida foi mais difícil por causa dos danos solares da minha pele.	De modo algum ☐	Um pouco ☐	Muito ☐	Muitíssimo ☐
9.	Durante a última semana, eu pensei sobre como me comportar quando exposto ao sol.	Raramente/ De modo algum ☐	Às vezes ☐	Frequentemente ☐	Constantemente ☐

Referências:

1. Miot HA, Penna GO, Ramos AMC, et al. Profile of dermatological consultations in Brazil (2018). An Bras Dermatol 2018;93:916-28.
2. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. An Bras Dermatol 2012;87:425-34.
3. Guorgis G, Anderson CD, Lyth J, et al. Actinic keratosis diagnosis and increased risk of developing skin cancer: a 10-year cohort study of 17,651 patients in Sweden. Acta Derm Venereol 2020;100:adv00128.
4. Esmann S, Vinding GR, Christensen KB, et al. Assessing the influence of actinic keratosis on patients' quality of life: the AKQoL questionnaire. Br J Dermatol 2013; 168:277-83.
5. Alarcon I, Vinding GR, Christensen KB, et al. Spanish version of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:986-91.
6. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (pro) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. Value Health 2005; 8:94-104.
7. Miot HA. Agreement analysis in clinical and experimental trials. J Vasc Bras 2016; 15:89-92.
8. Miot HA. Correlation analysis in clinical and experimental studies. J Vasc Bras 2018;17:275-9.
9. Meier LS, Schubert M, Göksu Y, et al. Swiss (German) version of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire. Dermatology 2018;234(1-2):51-9.
10. Vis K, Waalboer-Spuij R, Snels DGCTM, et al. Validity and reliability of the Dutch adaptation of the Actinic Keratosis Quality of Life questionnaire (AKQoL). Dermatology 2018;234(1-2):60-5.

ANEXO 5: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Drogas fotossensibilizantes em pacientes portadores de queratoses actínicas

Pesquisador: Anna Carolina Miola

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32639320.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.147.157

Apresentação do Projeto:

Queratose actínica (QA) é a lesão pré-maligna mais comum da humanidade e está relacionada à exposição crônica ao sol. É representada por lesão maculo-papular, hiperqueratósica e de coloração variada, situada em áreas fotoexpostas. QAs apresentam um risco anual de progressão para carcinoma espinocelular (CEC) que pode variar de 0,025 a 20% e costumam estar acompanhadas de outras lesões semelhantes. Sua evolução depende de fatores ambientais como exposição à radiação ultravioleta, carcinógenos e radiação ionizante; bem como fatores relacionados ao indivíduo como fototipo, idade, imunossupressão e competência para o reparo do DNA. Na faixa etária comumente acometida pelas QAs, é frequente o uso de medicações para as mais diversas doenças. Muitas dessas drogas possuem efeitos sensibilizantes. Num estudo com 68 pacientes maiores de 60 anos, foi pesquisado o uso de drogas nos cinco anos anteriores e realizada pesquisa de QAs nas áreas fotoexpostas, observando-se correlação positiva entre o uso de pelo menos uma droga fotossensibilizante e a presença de QAs, além de um estudo recente evidenciar correlação positiva entre o uso de hidroclorotiazida, uma droga fotossensibilizante, e o aumento do risco de desenvolvimento de

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

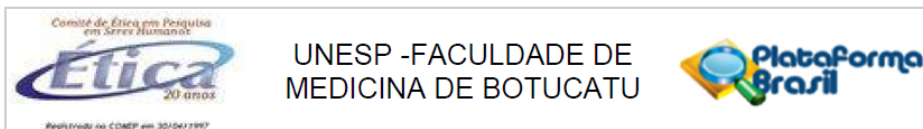
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.147.157

CEC.Dessa forma, será realizado um estudo caso-controle, cujo objetivo é correlacionar o uso de medicações fotossensibilizantes ao risco de desenvolvimento de QAs, bem como com a maneira como as QAs afetam a qualidade de vida dos indivíduos. Serão selecionados 300 pacientes com ao menos uma QA na face e, após consentirem com a participação, serão entrevistados com um questionário padronizado, além das escalas Actinic Keratosis Area and Severity Index e Actinic Keratosis Quality of Life e a escala de fotoenvelhecimento de Glogau. Após a realização da avaliação e da entrevista, os pacientes terão suas QAs tratadas com nitrogênio líquido ou o tratamento mais adequado para elas. Espera-se que haja correlação positiva entre o uso de drogas fotossensibilizantes e a presença de QAs na face. A importância dessa pesquisa reside em fornecer subsídio científico para que possam ser implementadas medidas de prevenção primária com relação às opções de medicações distribuídas gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a influência do uso regular de drogas fotossensibilizantes na prevalência das QAs.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a prevalência e influência de fatores de risco na gravidade das QAs; 2. Avaliar a prevalência e influência de fatores de risco na gravidade do fotoenvelhecimento; 3. Avaliar a associação entre gravidade das QAs, gravidade do fotoenvelhecimento e índices de qualidade de vida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Consideram-se riscos ao paciente em virtude da participação na pesquisa: permanecer mais tempo no hospital do que o esperado; sentir-se constrangido por ter seu corpo examinado por mais de um profissional médico; perder um dia de trabalho; perder algum tipo de transporte caso o tempo ultrapasse o desejado.

Desse modo, a importância do estudo apresentado torna-se clara, tendo em vista que há poucos estudos correlacionando drogas fotossensibilizantes e QAs na literatura e, por ora, nenhum estudo brasileiro indicando essa possibilidade

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

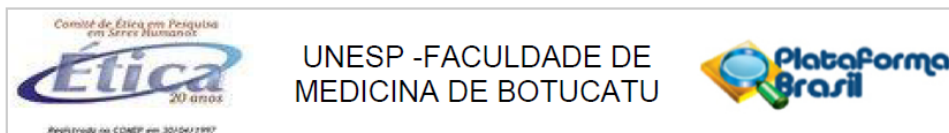
UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.147.157

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bem elaborada e metodologicamente adequada. Custo de 300,00, financiamento próprio. Estudo será realizado com pacientes que preencherem os critérios de inclusão e não façam uso de nenhuma droga fotossensibilizante citada anteriormente. Os pacientes serão convidados pelo pesquisador ou pelo médico assistente

(na falta do primeiro) a participar do estudo durante as consultas de rotina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatórios foram anexados, incluindo anuência institucional e TCLE.

Recomendações:

Atender as pendências.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou PENDENTE o Projeto de Pesquisa apresentado, com as seguintes pendências:

Pendente para inserir no TCLE os riscos e os benefícios considerados na pesquisa, assim como o endereço e horário de funcionamento deste CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado, em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP, realizada em 06/07/2020, o Projeto de Pesquisa apresentado encontra-se PENDENTE. O Pesquisador deverá enviar as PENDÊNCIAS em CARTA RESPOSTA, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa FMB/UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1559931.pdf	26/05/2020 16:00:52		Aceito
Outros	AnáliseDeViabilidadeDoProjetoDePesquisaSipe1562020.pdf	26/05/2020 15:59:37	Anna Carolina Miola	Aceito
Outros	AnuênciaHcfmbSipe1562020.pdf	26/05/2020 15:58:16	Anna Carolina Miola	Aceito
Outros	TermoDeAnuênciaInstitucional.pdf	26/05/2020	Anna Carolina	Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

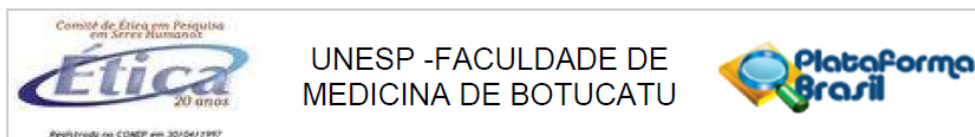
CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 4.147.157

Outros	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	15:57:48	Miola	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	26/05/2020 15:57:05	Anna Carolina Miola	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_ATIVIDADES_QA.pdf	19/05/2020 10:41:58	Anna Carolina Miola	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_QA_CEP.pdf	19/05/2020 10:38:19	Anna Carolina Miola	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_coorte_QA_SIPE.pdf	19/05/2020 10:38:04	Anna Carolina Miola	Aceito

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Avaliação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 10 de Julho de 2020

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador(a))

ANEXO 6: DECLARAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



DECLARAÇÃO DE ALTERAÇÃO DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA

Objetivo Acadêmico: Dissertação de Mestrado (X)
Tese de Doutorado ()

Título constante no parecer de aprovação do projeto pelo CEP/CEUA:

Drogas fotossensibilizantes em pacientes portadores de queratoses actínicas

Título final do trabalho (constante na capa da dissertação ou tese):

Fatores associados à gravidade das queratoses actínicas da face e couro cabeludo em uma amostra brasileira: um estudo transversal

Data da reunião do CEP/CEUA que aprovou o projeto: 10/07/2020.

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP e/ou CEUA.

Hélio Amante Miot/assinatura original do Orientador

Ingrid Stresser Gioppo/assinatura original da Aluna

Botucatu, 30 de junho de 2022.