

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/07/2022.



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

BRUNO AUGUSTO ALVARES

**Filtro solar versus filtro solar contendo fotoliase e
antioxidantes tópicos no tratamento da queratose actínica
e campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico
randomizado e fatorial.**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina (MEPAREM).

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Helio Amante Miot

**Botucatu
2020**

Bruno Augusto Alvares

Filtro solar versus filtro solar contendo fotoliase e antioxidantes tópicos no tratamento da queratose actínica e campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado e fatorial.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina (MEPAREM).

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador: Prof. Dr. Helio Amante Miot

Botucatu
2020

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

Alvares, Bruno Augusto.

Filtro solar versus filtro solar contendo fotoliase e antioxidantes tópicos no tratamento da queratose actínica e campo de cancerização cutâneo : um ensaio clínico randomizado e fatorial / Bruno Augusto Alvares. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade
Coorientador: Helio Amante Miot
Capes: 40101029

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Dermatologia. 3. Antioxidantes. 4. Pele - Doenças. 5. Ensaio clínico controlado aleatório.

Palavras-chave: Campo de cancerização; Carcinoma espinocelular; Dermatologia; Fotodano; Queratose actínica.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	4
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS.....	5
AGRADECIMENTOS.....	6
PREFÁCIO.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS.....	9
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
1.1 Queratose actínica e campo de cancerização cutâneo.....	14
1.2 Tratamentos disponíveis.....	18
1.2.1 5-fluoruracil.....	18
1.2.2 Mebutato de ingenol.....	19
1.2.3 Imiquimode.....	19
1.2.4 Retinoides.....	20
1.2.5 Diclofenaco.....	20
1.2.6 Colchicina.....	21
1.2.7 Terapia fotodinâmica.....	21
1.2.8 Fotoliase.....	22
1.2.9 Antioxidantes.....	22
1.3 Referências.....	25
2 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	34
3 MANUSCRITO.....	36
4 CONCLUSÕES	52
APÊNDICES.....	59
Apêndice 1: Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética.....	60
Apêndice 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	63
Apêndice 3: Escala de fotoenvelhecimento dos antebraços (EFA).....	66
Apêndice 4: Escore de gravidade das queratoses actínicas (AKSS).....	67
Apêndice 5: Contagem de QA em T0 e T60 após cada tratamento.....	68
Apêndice 6: Evolução da EFA em T0 e T60 após cada tratamento.....	69
Apêndice 7: Evolução da AKSS em T0 e T60 após cada tratamento.....	70

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Ana e Luis, que ao longo de muitos anos têm se dedicado a tornar meus sonhos realidade. Sem eles, nada que conquisei seria possível.

A meu irmão, Davi, que mesmo a distância sempre apoiou meus projetos e me auxiliou nos momentos difíceis.

A minha noiva, Gabi, pelo seu apoio incondicional, compreensão e ajuda em todos os momentos da realização deste projeto.

Aos meus amigos de residência, pela bela amizade que criamos, pelo aprendizado desenvolvido em conjunto e pelo apoio no desenvolvimento deste projeto.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Prof^a. Dr^a. Luciana Patricia Fernandes Abbade, amiga e orientadora deste projeto, que me inspirou ainda na graduação em Medicina a me tornar Dermatologista. Sempre presente no desenvolvimento deste projeto, foi fundamental para o direcionamento da pesquisa e a redação desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Helio Amante Miot, amigo e coorientador deste projeto, por sua dedicação ao ensino e a ciência, por ser um exemplo de Médico Dermatologista. Por sempre me estimular a estudar. Pela paciência e rigor no desenvolvimento deste projeto.

Aos amigos residentes de Dermatologia, por me ajudarem no desenvolvimento deste projeto.

Aos meus amigos Luan Bastos e Luiz Garbers, pela amizade e apoio com este e outros projetos científicos.

AGRADECIMENTOS

A Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que em 2010 me acolheu ainda muito jovem e abriu um universo de oportunidades, foi capaz de me fazer evoluir pessoal e profissionalmente. Sou eternamente grato.

A disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e todos os docentes, médicos e funcionários a ela vinculados.

A todos os pacientes que já atendi na Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que me permitiram desenvolver as habilidades profissionais exigidas para a carreira médica, que confiaram em mim sua saúde.

Ao Sistema Único de Saúde (SUS) por ter disponibilizado um sistema de saúde onde pude me formar Médico e que tornou possível o desenvolvimento deste projeto.

Trabalho desenvolvido no ambulatório de Dermatologia
HC – Unesp

Apoio financeiro do Fundo de Apoio à Dermatologia do Estado de São Paulo –
Sebastião Sampaio (FUNADERSP).

PREFÁCIO

Esta tese de Mestrado é parte do programa de pós-graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Seu desenvolvimento foi realizado com apoio financeiro da Fundação para o Desenvolvimento da Dermatologia do Estado de São Paulo – Sebastião Sampaio (FUNADERSP)

A apresentação desta tese está dividida em duas partes: revisão da literatura e apresentação da pesquisa desenvolvida.

A primeira parte é uma revisão ampla do tema que norteou essa dissertação. Trata-se do estudo das queratoses actínicas (QA) e do campo de cancerização cutâneo (CCC). Nessa parte, fizemos a revisão dos mecanismos fisiopatológicos descritos para a carcinogênese cutânea, os principais fatores de risco associados, aspectos epidemiológicos, características clínicas e dermatoscópicas da QA e do CCC, os achados anatomopatológicos e, por fim, as principais opções terapêuticas disponíveis.

A segunda parte do texto contém toda a descrição do ensaio clínico que serviu de base para essa dissertação, bem como a apresentação dos resultados da pesquisa, discussão dos achados e as conclusões. Está apresentada sob forma de artigo de acordo com as regras do British Journal of Dermatology.

LISTA DE ABREVIATURAS / SIGLAS

5-FU – 5-fluoruracil

6-4PP – fotoprodutos pirimidina-pirimidona

ALA – ácido 5-delta aminolevulínico

AOx – antioxidantes

Beta HCG – gonadotrofina coriônica humana tipo beta

CBC – carcinoma basocelular

CBP – dímeros ciclobutano pirimidina

CEC – carcinoma espinocelular

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

dp – desvio-padrão

EROs – espécies reativas de oxigênio

FMB-Unesp – Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

HPV – do inglês *Human Papiloma Virus*: papiloma vírus humano

ITT – do inglês *Intention To Treat*: análise tipo intenção de tratamento queratinocítica

LED – do inglês *Light Emitting Diode*: diodo emissor de luz

MAL – do inglês *methyl aminolevulinate*: aminolevulinato de metila

NADH – nicotinamida adenina dinucleotídeo

p53 – proteína p53

p.ex. – por exemplo

QA – queratose actínica

RUV – radiação ultravioleta

TFD – terapia fotodinâmica

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

UVA – radiação ultravioleta tipo A

UVB – radiação ultravioleta tipo B

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Revisão da Literatura

Figura 1. Queratoses actínicas: pápulas eritematosas e hiperqueratóticas em área de pele com fotodano	16
---	----

Manuscrito

Figura 1. Diagrama de fluxo da randomização	43
Figura 2. Diagrama de fluxo CONSORT	46
Tabela 1. Principais características demográficas dos participantes na inclusão (T0) de acordo com o grupo de randomização	47
Tabela 2. Principais desfechos clínicos resultantes dos tratamentos	48
Tabela 3. Diferença das médias e intervalo de confiança 95% para os desfechos estudados	49

Resumo

Introdução: Diversos tratamentos são disponíveis para pele com fotodano avançado, caracterizada pela presença de queratoses actínicas (QAs), não havendo padrão ouro.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da formulação de antioxidantes tópicos (L-ácido ascórbico 15%, alfa-tocoferol 1%, ácido ferúlico 0,5%) associado ao filtro solar comum ou filtro solar com fotoliase no tratamento do fotodano avançado.

Método: Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e fatorial. Foram randomizados participantes com QAs nos antebraços para aplicar durante o dia filtro solar (FPS) ou filtro solar com fotoliase (EryF) em ambos antebraços. Um dos antebraços de cada grupo foi randomizado novamente para receber antioxidantes tópicos (AOx) e o outro antebraço creme placebo (ambos de aplicação noturna). Os quatro grupos foram EryF + AOx, EryF + placebo, FPS + AOx, FPS + placebo. A duração dos tratamentos foi de 8 semanas. Os desfechos primários foram *clearance* total de QA, escala de fotoenvelhecimento e escore de gravidade de QA e os secundários foram a redução na contagem de QAs, taxa de *clearance* parcial e segurança.

Resultados: Houve a inclusão de 40 participantes. Todos os grupos apresentaram melhora significativa dos desfechos ao longo do tempo. Não houve diferença significativa entre FPS e EryF, entretanto AOx levou a redução significativa da contagem das QAs. *Clearance* parcial foi obtido em 18 (47,4%) antebraços tratados com AOx e em nove (23,7%) tratados com placebo ($p < 0,05$).

Conclusões: Filtro solar e filtro solar contendo fotoliase não apresentaram diferença significativa. AOx promoveu melhora do fotodano com redução da contagem de QA dos antebraços.

Palavras-chave: Dermatologia, Fotodano, Queratose actínica, Campo de cancerização, Carcinoma espinocelular, Oncologia, Filtro solar, Fotoliase, L-ácido ascórbico, Alfa-tocoferol, Ácido ferúlico.

Abstract

Introduction: Several treatments are available for skin with advanced photodamage, which is characterized by the presence of actinic keratoses (AK), with no gold standard.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of topical antioxidant formulation (L- ascorbic acid 15%, alpha-tocopherol 1%, ferulic acid 0.5%) associated with common sunscreen or sunscreen with photolyase in treating advanced photodamage.

Method: Randomized, double-blind and factorial clinical trial. Participants with AKs on their forearms were randomized to apply sunscreen (FPS) or sunscreen with photolyase (EryF) on both forearms during the day. One of the forearms in each group was randomized again to receive topical antioxidants (AOx) and the other forearm was a placebo cream (both for night application). The four groups were EryF + AOx, EryF + placebo, FPS + AOx, FPS + placebo. The duration of treatments was 8 weeks. The primary outcomes were total AK clearance, photoaging scale and AK severity score, and the secondary outcomes were a reduction in AK count, partial clearance rate and safety.

Results: There were 40 participants included. All groups showed a significant improvement in outcomes over time. There was no significant difference between FPS and EryF, however AOx led to a significant reduction in the QA count. Partial clearance was obtained in 18 (47.4%) forearms treated with AOx and in nine (23.7%) treated with placebo ($p < 0.05$).

Conclusions: Sunscreen and sunscreen containing photolyase showed no significant difference. AOx improved photodamage by reducing the AK count in the forearms.

Keywords: Dermatology, Photodamage, Actinic keratosis, Field cancerization, Squamous cell carcinoma, Oncology, Sunscreen, Photolyase, L-ascorbic acid, alpha-tocopherol, ferulic acid.

1 REVISÃO DE LITERATURA

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 QUERATOSES ACTÍNICAS E CAMPO DE CANCERIZAÇÃO CUTÂNEO

O câncer de pele não melanoma representa o tipo de câncer mais comum da humanidade e inclui principalmente o carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). Sabe-se que a exposição crônica à radiação ultravioleta (RUV), especialmente UVB, representa o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pele, com lesões ocorrendo principalmente nas áreas de maior exposição como face, couro cabeludo, pavilhão auricular, antebraços e mãos (1).

A lesão ao DNA dos queratinócitos é o ponto chave para o início do fotodano e da carcinogênese cutânea e pode ser causado por ambos espectros de radiação UVA e UVB de maneira direta ou indireta (1,2). Para que ocorra sua ação carcinógena, a RUV deve ser transmitida pelas camadas da pele e por fim ser absorvida por moléculas cromóforas ou fotossensibilizantes (3).

Múltiplos cromóforos possuem afinidade específica pela UVB, tais como ácidos nucleicos, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH), aminoácidos aromáticos, heme, quinonas, flavinas, porfirinas, carotenoides, ácido urânico e eumelanina (3).

O mecanismo de lesão direta ao DNA do queratinócito é causado principalmente pela radiação UVB, a qual é absorvida por cromóforos que induzem alterações das bases pirimidínicas, altamente predispostas à dimerização, formando assim os dímeros ciclobutano pirimidina (CBP) e fotoprodutos pirimidina-pirimidona (6-4PP) (4).

A lesão indireta envolve principalmente a radiação UVA que promove excitação de moléculas fotossensibilizantes, transformando-as na forma excitada denominada *triplet*. Tal molécula é altamente instável e tende a transferir energia para retornar ao seu estado de repouso. Sua energia pode ser transferida para outros fotossensibilizantes, formando os radicais livres, ou ser transferida para molécula de oxigênio, compondo as chamadas espécies reativas de oxigênio (EROs), como o oxigênio *singlet* (1,4,5).

A nível molecular, o dano direto e indireto das radiações UVB e UVA culminam com a desregulação da proteína supressora de tumor p53, ponto chave para o

desenvolvimento de queratoses actínicas (QAs) e CEC (6–8). A proteína p53 é responsável pelo controle do ciclo celular, reparo do DNA e supressão tumoral. Mutações no gene dessa proteína levam a desregulação do ciclo celular, perda do controle da apoptose de queratinócitos, e expansão clonal de queratinócitos mutados (9).

A proliferação dos queratinócitos alterados geneticamente levam ao surgimento da QA, lesão cutânea considerada marcadora da fotoagressão. Tipicamente, as lesões estão localizadas em áreas de fotoexposição crônica, como a face, couro cabeludo, antebraços e dorso das mãos, especialmente em pacientes de pele clara (10).

O fotodano induzido pela RUV é caracterizado por uma série de alterações cutâneas que incluem discromia, lentiginoses, elastose, formação de rugas finas e profundas, telangectasias, eritema, cicatrizes atróficas, alterações de textura e o surgimento de lesões pré-neoplásicas como a QA e neoplasias malignas como o CEC (11).

São considerados como principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das QAs: idade (cerca de 80% de adultos com idade entre 60 e 69 anos apresentam lesões de QA), sexo masculino, pele clara (fototipos I e II de Fitzpatrick), exposição à RUV, imunossupressão, antecedente pessoal de QA ou câncer de pele e doenças genéticas que apresentam defeito no reparo do DNA (xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom, síndrome de Rothmund-Thompson). Além destes, novos estudos tem relacionado a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) com o desenvolvimento de QAs (12).

A prevalência da QA varia na literatura, a depender de diversos fatores, como o país onde foi desenvolvido o estudo e da composição de sua população(10).

No Brasil, a QA é o 4º diagnóstico dermatológico mais comum e, dentre os pacientes com mais de 65 anos, é a principal causa de busca por atendimento dermatológico (13). Em um estudo realizado na cidade de Curitiba-PR com 491 participantes, com média de idade de 58,9 anos, a prevalência da QA foi de 60,79% nas mulheres e 30,9% nos homens (14)

Já nos Estados Unidos, a QA é o terceiro diagnóstico dermatológico mais comum e, segundo a Academia Americana de Dermatologia (AAD), 60% de indivíduos acima de 40 anos apresentam ao menos uma lesão de QA (15,16).

Clinicamente as lesões de QA se caracterizam por pápulas ou máculas eritematosas, confluentes ou não, recobertas por escamas aderentes e hiperqueratósicas, com cerca de 0,5 a 1 cm (Figura 1). As lesões podem evoluir com infiltração, crescimento rápido, sangramento e ulceração, sinais que indicam possível progressão para CEC (17,18).



Figura 1. Queratoses actínicas: pápulas eritematosas e hiperqueratósicas em área de pele com fotodano.

Certos autores dividem a apresentação clínica das QAs em três graus: Grau I (visível e levemente palpável), Grau II (visível e palpável), Grau III (francamente visível e hiperqueratótica), porém, essa classificação ainda não se baseia em critérios histológicos ou da biologia das lesões (p.ex. atividade de proliferação e apoptose) (18).

O diagnóstico da QA é predominantemente realizado pela avaliação clínica, podendo ser complementado pela dermatoscopia. A precisão do diagnóstico clínico varia de 74 a 94% (19).

À dermatoscopia, Zalaudek et al reconheceu 3 padrões dermatoscópicos mais prevalentes, dividindo a lesão em 3 graus: o primeiro, exibe padrão em pseudo-rede eritematosa e escamas esbranquiçadas discretas; o segundo, caracterizada pelo fundo eritematoso, chamado “padrão em morango”; e o terceiro demonstra aberturas

foliculares aumentadas preenchidas com plug queratótico sobre um fundo descamativo ou branco amarelado. A sensibilidade e especificidade do diagnóstico dermatoscópico da QA não pigmentada pode chegar a 98 e 95%, respectivamente (20).

Do ponto de vista histológico, o qual é o padrão ouro para o diagnóstico, a QA é definida pela atipia queratinocítica leve nas camadas mais baixas da epiderme, resultando em defeito na maturação da epiderme superficial (21–23). A gravidade da QA pode ser determinada pela distribuição dos queratinócitos atípicos. O acometimento do 1/3 até 2/3 inferiores da epiderme caracteriza Grau I e II, respectivamente. O acometimento para além dos 2/3 inferiores da epiderme caracteriza o CEC in situ ou QA grau III (24,25).

Acreditava-se que a evolução para CEC seguia uma cadeia lógica de QA grau I, para grau II e III, levando ao desenvolvimento do CEC. Contudo, Fernández-Figueras et al demonstraram que CECs invasivos estavam localizados em áreas com QAs grau I (26).

O risco de transformação das QAs para CEC varia na literatura de 0,025% a 16% (27), sendo que o risco aumenta naqueles pacientes com múltiplas lesões. Pacientes com 6-20 QAs apresentam risco quatro vezes maior, e pacientes com >20 apresentam risco onze vezes maior de desenvolver CEC (28).

Pacientes com diagnóstico de QA geralmente possuem mais de uma lesão em uma mesma área. Múltiplas QAs incidentes em uma mesma região caracterizam clinicamente um campo de cancerização cutâneo em atividade (7).

O termo campo de cancerização foi descrito pela primeira vez em 1953 por Slaughter (29). O conceito de campo de cancerização cutâneo sugere que a pele aparentemente normal que circunda as QAs seja a base da expansão clonal de células geneticamente alteradas, o que explicaria a ocorrência de novas QAs ou outras neoplasias cutâneas em uma mesma área tegumentar, além da recorrência local de tumores considerados completamente excisados pela análise histopatológica (30). Se deixado sem tratamento, a incidência em 10 anos de progressão de QA para CEC é de aproximadamente 10%, podendo evoluir para metástase e morte (28,31).

1.2 TRATAMENTOS DISPONÍVEIS

Até o momento, não há tratamento padrão ouro para as QAs, devendo-se levar em conta o número e características clínicas das lesões, tolerabilidade e custos do tratamento, idade, atividade do sistema imune e aceite do paciente. Os tratamentos podem ser divididos em direcionados à lesão e direcionadas ao campo de cancerização. Os tratamentos voltados para as lesões incluem: crioterapia, laser, cirurgia (shaving ou exérese) e curetagem (19), entre outras.

A terapia direcionada ao campo de cancerização vem se tornando alvo de estudo uma vez que pode levar à redução da incidência de QA e CEC em pacientes de alto risco (32). Diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis: 5-fluoruracil (5FU) (33), mebutato de ingenol (34), imiquimod (35), tretinoína (36), diclofenaco (37), colchicina (38), terapia fotodinâmica (39), entre outras.

1.2.1 5-fluoruracil

O 5FU é um análogo da pirimidina, utilizado como quimioterápico em tratamentos oncológicos, pertencendo a família dos antimetabólitos. Seu mecanismo de ação está relacionado com a inibição da timidina-sintetase e a incorporação do 5FU ao RNA e DNA. Suas apresentações tópicas incluem 5FU à 5% em creme ou solução, 5FU à 0,5% em creme, 5FU à 1% creme ou solução e 2% em solução (15,40). A forma habitualmente utilizada e disponível no Brasil é o 5FU à 5% em creme. O tratamento padronizado é a aplicação diária na área a ser tratada, duas vezes ao dia, durante 4 semanas. Apresenta efeitos adversos como dor, prurido, eritema, inflamação e exulceração (41). Em ensaio clínico desenvolvido por Jansen et al, 74,7% dos pacientes que utilizaram 5FU a 5% atingiram clearance de 75% do número de QAs da face e couro cabeludo (42).

1.2.2 Mebutato de ingenol

O mebutato de ingenol age por meio de diferentes mecanismos: induz a necrose de queratinócitos mutados, induz resposta inflamatória local e estimula a produção de anticorpos anti-tumorais (40,43).

A apresentação da substância é em gel, sendo disponíveis as concentrações de 0,015% para tratamento da face, e 0,05% para tratamento das demais áreas corporais. Deve ser aplicado uma vez ao dia por 3 dias consecutivos para tratamento da face e 2 dias consecutivos para tratamento das lesões corporais (40,43). Apresenta como efeitos adversos eritema, exulceração e descamação (40). As taxas relatadas de clearance total do número de QAs são de aproximadamente 42% e taxa de redução de lesões de 83% (44).

Atualmente, esta droga deixou de ser comercializada no Brasil. O elevado custo de fabricação e conseqüente alto valor de venda, dificultava a comercialização do produto no Brasil. Na Europa, o produto foi retirado de comercialização após estudos indicarem aumento do risco de desenvolvimento de CEC com uso da medicação (45).

1.2.3 Imiquimode

Imiquimode é uma droga sintética imunomoduladora com liberação de uso em 1999 pelo FDA para tratamento de verrugas genitais e perianais; em 2004 seu uso foi estendido para tratamento de QAs e CBC (19). Atua como agonista de receptores toll-like 7 e estimula a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama, interferon alfa e interleucina 12. Por meio dessas citocinas, é capaz de ativar macrófagos, células dendríticas, linfócitos T citotóxicos e células natural-killer. Também possui ação anti-viral indireta e poder anti-tumoral (31,40).

O imiquimode é comercializado nas concentrações de 2,5%, 3,5% e 5% em creme (40). Seu uso a 5% é limitado a uma área de pele de 25 cm², podendo ser aplicado 3 vezes na semana por 4 semanas, com aplicação cíclica por até 16 semanas. Apresenta como efeitos adversos eritema, exulceração e formação de crostas (21). O uso cíclico por 16 semanas demonstrou clearance de 85% das QAs e taxa de recorrência anual de 10% (40).

A formulação de imiquimode a 3,75% pode ser utilizada para o tratamento de áreas mais extensas, podendo ser aplicados em área de pele de até 200 cm² (19), porém ainda não está disponível no Brasil.

1.2.4 Retinoides

Os retinoides podem ser usados tanto por via oral como tópico para prevenção e tratamento das lesões de QAs e do campo de cancerização, por reduzir o estresse oxidativo e a diferenciação celular, porém não deve ser utilizado como primeira linha de tratamento (15,46). Os principais efeitos colaterais com uso tópico são eritema, descamação, queimação e irritação (36). O uso oral da medicação deve ser reservado para pacientes com múltiplas lesões ou que apresentam alterações imunes, como nos transplantados renais, ou naqueles com genodermatoses que predisõem ao desenvolvimento de neoplasias queratinocítica (15). Houve redução de 45% do número de QAs em estudo feito com creme tópico de tretinoína 0,05%, versus redução de 23% no grupo placebo, com filtro solar (36)

1.2.5 Diclofenaco

O uso do diclofenaco, droga anti-inflamatória não hormonal, é considerada opção terapêutica para campo de cancerização. A substância age ao bloquear a via da ciclooxigenase e inibir as citocinas pró-inflamatórias produzidas a partir da exposição à RUV (47). Além disso, o diclofenaco atua inibindo a proliferação e angiogênese de células tumorais, e induz a ativação de metaloproteinases resultando em queratólise e degradação do colágeno (16,40). Os estudos com a substâncias utilizam o diclofenaco a 3% em ácido hialurônico a 2,5% na forma de gel, devendo ser aplicado diariamente durante 8 a 12 semanas, atingindo taxas de clearance de até 58% em 30 dias (40). Apresenta boa tolerabilidade, com poucos efeitos colaterais, que incluem prurido, eritema e descamação superficial (44).

1.2.6 Colchicina

Na dermatologia, a colchicina foi empregada em diferentes indicações terapêuticas, tanto na via sistêmica como tópica, dentre elas: psoríase vulgar, psoríase pustulosa generalizada, pustulose palmo-plantar, vasculite de pequenos vasos, reação tipo II da hanseníase, doença de Behçet, dentre outras (48).

A primeira descrição do uso da colchicina tópica para QA foi em 1968 por Marshall (49). A colchicina já foi estudada nas concentrações de 0,5% e 1% em gel, sem diferenças estatísticas nos resultados e eventos adversos, com boa tolerabilidade. Ensaio clínico recente comparou colchicina com diclofenaco 3% tópico demonstrando bons resultados, com redução de aproximadamente 50% na área acometida por QA (50). Outro estudo indicou que o uso da colchicina tópica a 0,5% associado a terapia fotodinâmica (TFD) com o derivado metil-éster do ácido 5-delta aminolevulínico (MAL) demonstraram redução da atividade do campo de cancerização, sendo o tratamento bem tolerado (51).

1.2.7 Terapia fotodinâmica

A TFD baseia-se na interação entre uma fonte luminosa e um agente fotossensibilizante, com capacidade de induzir citotoxicidade em células tumorais proliferativas. Os agentes fotossensibilizantes tópicos mais utilizados são ácido 5-delta aminolevulínico (ALA) e seu derivado metil-éster do ALA (MAL). Este último é o agente mais utilizado por ser o que apresenta maior absorção pelas células tumorais. O MAL é aplicado por via tópica a 16% e mantido sob oclusão por 3 horas. Em seguida é exposto à luz vermelha e ao ser ativado, entra na cascata de produção da protoporfirina IX, que ao se acumular nas células alteradas induz a apoptose das mesmas (52).

A TFD apresenta ótimas taxas de resposta com 81% de clearance em uma única sessão e até 90% após a segunda sessão. Apresenta efeitos adversos leves, levando a um resultado estético satisfatório, podendo apresentar como fator limitante a dor durante o procedimento, que pode ser leve até de forte intensidade (53–55).

1.2.8 Fotoliase

Mais recentemente a fotoliase de aplicação tópica surgiu como nova alternativa para o tratamento do campo de cancerização cutâneo e das QAs (56–58). A fotoliase é uma enzima monomérica, não encontrada nas células de mamíferos placentários, capaz de se ligar especificamente aos CBPs e 6-4PPs e desfazer os dímeros para as formas normais das bases nitrogenadas com a energia da luz visível, mecanismo denominado “fotorreativação”. O reparo e eliminação dos dímeros do DNA em humanos é controlado pelo mecanismo de “reparo por remoção de nucleotídeos” (NER), que apresenta baixa efetividade com relação à correção dos CBPs e 6-4PPs (56,59).

Recentemente, Puig et al publicou artigo de revisão de um filtro solar de alta proteção UVA e UVB que contém em sua formulação a enzima fotoliase proveniente da alga *Anacystis nidulans*. A enzima encontra-se no interior de lipossomos multilamelares a semelhança da enzima de reparo T4 endonuclease. O produto em questão vem sendo estudado desde 2003 e é comercializado no Brasil pelo nome Eryfotona AK-NMSC, distribuído pelo laboratório ISDIN. A revisão conclui que a evidência da substância nos últimos 10 anos suporta efeitos benéficos no tratamento da QA e do campo de cancerização, levando a melhora clínica, dermatoscópica e histológica (10).

1.2.9 Antioxidantes

Levando em conta os danos indiretos causados pela RUV, com formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), envolvidas no processo de fotoenvelhecimento e a carcinogênese cutânea, estudos com agentes antioxidantes (AOx) se iniciaram.

A pele humana conta com uma rede de agentes antioxidantes (AOx). Dentre eles, AOx enzimáticos como superóxido dismutase e catalase, glutathiona peroxidase e AOx não enzimáticos de baixo peso molecular, como vitamina E, vitamina C, glutathiona, ácido úrico e uiquinol. A maior concentração dos AOx, tanto hidrossolúveis como lipossolúveis, encontra-se na epiderme (60).

Apesar de a pele apresentar AOx inatos para neutralizar os radicais endógenos e exógenos, esta reserva pode ser rapidamente depletada. Sendo assim, a suplementação tópica de AOx, pelo menos em teoria, pode promover benefícios extras a pele, especialmente sob estresse oxidativo excessivo como na exposição à UVA (61). A suplementação oral de AOx não apresentou associação com risco de câncer de pele conforme revisão realizada por Chang et al (62).

Halliday examinou o DNA de QA e CEC em procura de danos induzidos por EROs. Um grande número de mutações foi encontrado no gene do p53, tanto no grupo de QA quanto no grupo de CEC, sugerindo que EROs podem ser mutagênicos, levando lesões precursoras a se transformarem em malignas (63). Além disso, a presença de AOx tópicos e inibição de EROs reduziu a carcinogênese induzida pela RUV na pele de ratos, sugerindo ser um método capaz de atenuar a carcinogênese (64–66).

A vitamina C (ácido ascórbico) é um AOx hidrossolúvel e é o AOx predominante na pele (67). A vitamina C neutraliza os radicais livres nos compartimentos aquosos da pele, além de ter papel importante na regeneração da vitamina E (tocoferol) (68). A vitamina E é um AOx lipossolúvel, encontrada em maior concentração nas camadas profundas do estrato córneo, sendo produzida a partir da secreção das glândulas sebáceas. A função principal da vitamina E é proteger a membrana celular do estresse oxidativo (67).

A aplicação tópica de L-ácido-ascórbico demonstrou efeitos fotoprotetores incluindo a redução de eritema (69), diminuição da formação de “sunburn cells” (69) e diminuição da expressão de citocinas imunossupressoras (70).

As “sunburn cells” são queratinócitos apoptóticos induzidos pela exposição a RUV, especialmente UVB, que provocou danos graves e irreversíveis ao seu DNA. Caso este mecanismo protetor não fosse ativado, um queratinócito de fenótipo alterado poderia predispor ao desenvolvimento de uma neoplasia (71). Além disso, a RUV induz aumento da síntese de citocinas imunossupressoras na epiderme, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α e IL-10, reduzindo o controle da carcinogênese local (72).

Uma série de estudos em animais e humanos demonstrou a redução da peroxidação lipídica (73), fotoenvelhecimento (74), imunossupressão (65,75) e

fotocarcinogênese (65,66) após aplicação tópica da vitamina E. A nível molecular, o uso tópico de alfa-tocoferol diminui a transcrição de metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1) e inibe a formação de dímeros de timina, reduzindo o processo de quebra do colágeno e a carcinogêneses, respectivamente (76).

Estudos utilizando o L-ácido-ascórbico a 15% em associação com alfa-tocoferol a 1% demonstraram que essas substâncias apresentam efeito sinérgico na pele. Quando o alfa-tocoferol neutraliza o estresse oxidativo nos lipídios, seus produtos oxidados podem ser regenerados pelo L-ácido-ascórbico. Esta interação ajuda a renovar a proteção antioxidantes nos tecidos. A formulação contendo os dois produtos dobrou a proteção UV para a pele quando comparado com o L-ácido-ascórbico isoladamente (77,78).

Em busca de substâncias antioxidantes sinérgicas e que pudessem aumentar a estabilidade da solução de L-ácido-ascórbico e alfa tocoferol, Lin et al demonstraram que a adição de ácido ferúlico a 0,5%, um antioxidante vegetal, aumentou tanto a estabilidade da fórmula quanto dobrou a proteção UV para a pele. O ácido ferúlico, um ácido hidroxicinâmico, provavelmente protege o L-ácido-ascórbico e alfa-tocoferol servindo como substrato “sacrifício”, sofrendo oxidação antes dos outros da fórmula (79).

Murray et al demonstraram que a combinação dos três AOx (L-ácido-ascórbico a 15%, alfa-tocoferol a 1% e ácido ferúlico a 0,5%), quando comparado ao placebo (veículo), apresentaram efeito fotoprotetor ao reduzir o eritema induzido pela RUV. Além disso, a área tratada com a combinação dos AOx reduziu significativamente a formação de “sunburn cells” bem como reduziu a expressão de p53 e a formação de dímeros de timina (72).

Em revisão da literatura, não encontramos estudos que relatassem o uso de tal combinação para o tratamento da pele com fotodano avançado, caracterizada por QAs em um campo de cancerização. Também não há descrição na literatura do uso concomitante de AOx de uso tópico e da fotoliase, o que justifica a realização deste estudo.

Referências

1. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2006;150(1):25–38.
2. Brennan JA, Hruban RH, Boyle JO, Eby YJ, Koch WM, Goodman SN, Sidransky D. Molecular Assessment of Histopathological Staging in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 1995;332(7):429–35.
3. Torezan LAR. Estudo da pele do campo cancerizável antes e após a terapia fotodinâmica através dos métodos clínicos , histopatológicos e imunohistoquímicos. Tese de Doutorado em Dermatologia - Universidade de São Paulo; 2011.
4. Rodust PM, Stockfleth E, Ulrich C, Leverkus M, Eberle J. UV-induced squamous cell carcinoma - A role for antiapoptotic signalling pathways. *Br J Dermatol.* 2009;161 Suppl. 3:107–15.
5. Nishigori C. Cellular aspects of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol Sci.* 2006;5(2):208–14.
6. Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis – an update. *Br J Dermatolo.* 2007;157:18–20.
7. Torezan LAR, Festa-Neto C. Cutaneous field cancerization: clinical, histopathological and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):775–86.
8. Chai H, Brown RE. Field Effect in Cancer – An Update. *Ann Clin Lab Sci.* 2009;39(4):331–8.
9. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: Evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol.* 2004;22(3):189–96.
10. Puig S, Granger C, Garre A, Trullàs C, Sanmartin O, Argenziano G. Review of Clinical Evidence over 10 Years on Prevention and Treatment of a Film-Forming Medical Device Containing Photolyase in the Management of Field Cancerization in Actinic Keratosis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(2):259–70.
11. Guimarães COZ, Bagatin E, Guadanhim LRS, Sternberg F, Picosse FR, Nunes G, et al. Development and validation of a clinical scale for the evaluation of forearm skin photoaging. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(4):380–7

12. Marneffe A, Suppa M, Miyamoto M, Del Marmol V, Boone M. Validation of a diagnostic algorithm for the discrimination of actinic keratosis from normal skin and squamous cell carcinoma by means of high-definition optical coherence tomography. *Exp Dermatol*. 2016;25(9):684–7.
13. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(6):637–57.
14. Dergham AP, Muraro CC, Ramos EA, Mesquita LAF, Collaço LM. Distribution of diagnosis of neoplastic and pre neoplastic skin lesions at Evangelical Hospital in Curitiba . *An Bras Dermatol*. 2004; 79(5):555-59
15. Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses - A systematic review. *Eur J Dermatol*. 2013;23(1):14–32.
16. Nelson C. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:207-11.
17. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425–34.
18. 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;24:738-43.
19. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020;59(6):677-84.
20. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:70–6.
21. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses Developed by the Guideline Subcommittee Guidelines for the management. *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):599–606.
22. Laino L, Elia F, Desiderio F, Scarabello A, Sperduti I, Cota C, et al. The efficacy of a photolyase-based device on the cancerization field: a clinical and thermographic study. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015;34(1):84.
23. Ceilley RI, Jorizzo JL, Zografos P. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 SUPPL.1):S28–38.
24. Rößert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: A proposal for reclassification *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl 3:8-12.

25. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, 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):2069–79.
26. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(5):991–7.
27. Martin GM. Impact of interval and combination therapies on the management of actinic keratosis: Review and clinical considerations. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(5):288–97.
28. Stockfleth E. From a new vision of actinic keratosis to imiquimod 3.75%, the new treatment standard. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29 Suppl 1:1–2.
29. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963–8.
30. Szeimies RM, Torezan L, Niwa A, Valente N, Unger P, Kohl E, et al. Clinical, histopathological and immunohistochemical assessment of human skin field cancerization before and after photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2012;167(1):150–9.
31. Ferrándiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:32–3.
32. Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: Non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:13–7.
33. Hagele T, Levender MM, Davis SA, Williford PM, Feldman SR. Practice Trends in the Treatment of Actinic Keratosis in the Cryotherapy plus Fluorouracil Are Underused despite Evidence of Benefit. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(2):107–14.
34. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Stat MS, Xu Z, et al. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1010–9.
35. Gerster F, Wagner L, Reiter J, Miller L, Testerman TL, Gibson SJ, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod. *J Leukoc Biol.* 2017;58(3):365–

- 72.
36. Ianhez M, Fleury Junior LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):585–93.
 37. Wolf JE Jr, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0 % diclofenac in 2.5 % hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001;40(11):709–13.
 38. Grimaître M, Etienne A, Fathi M, Piletta P-A, Saurat J-H. Topical colchicine therapy for actinic keratoses. *Dermatology*. 2000;200(4):346–8.
 39. Morton CA, Szeimies RM, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: Emerging indications - Field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(6):672–9.
 40. Samrao A, Cockerell CJ. Pharmacotherapeutic management of actinic keratosis: Focus on newer topical agents. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(4):273–7.
 41. Gold M, Nestor M. Current treatments of actinic keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(2):17–25.
 42. Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, Van Pelt HPA, et al. Randomized trial of four treatment approaches for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):935–46.
 43. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F, Fabbrocini G, Monfrecola G. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep*. 2015;9(2):29–35.
 44. Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5(1):19–35.
 45. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ingenol mebutate gel (Picato): suspension of the licence due to risk of skin malignancy. Vol. 13, Drug Safety Update. 2020.
 46. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (basal and squamous cell carcinoma of the skin): A veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol*. 2012;132(6):1583–90.
 47. Berman B, Amini S. Pharmacotherapy of actinic keratosis: An update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(13):1847–71.

-
48. Sullivan TP, King LE, Boyd AS. Colchicine in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:993–9.
 49. Marshall J. Treatment of Solar Keratoses With Topically-Applied Cytostatic Agents. *Br J Dermatol.* 1968;80(8):540–2.
 50. Togsverd-Bo K, Lerche CM, Poulsen T, Wulf HC, Hædersdal M. Photodynamic therapy with topical methyl- and hexylaminolevulinate for prophylaxis and treatment of UV-induced SCC in hairless mice. *Exp Dermatol.* 2010;19(8):166–72.
 51. Miola AC, Ferreira ER, Lima TRR, Schmitt J V., Abbade LPF, Miot HA. 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):1081–7.
 52. Miola AC. Eficácia e segurança do creme de colchicina 0,5 por cento versus terapia fotodinâmica com aminolevulinato de metila no tratamento do campo de cancerização cutâneo: um ensaio clínico randomizado. Botucatu - SP. Tese Mestrado em Patologia - Universidade Estadual Paulista - UNESP; 2017.
 53. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, et al. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2 SUPPL.):227–32.
 54. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler Jr JF, Glazer SD, Goodman JJ, et al. Photodynamic Therapy With Aminolevulinic Acid Topical Solution and Visible Blue Light in the Treatment of Multiple Actinic Keratoses of the Face and Scalp: Investigator-Blinded, Phase 3, Multicenter Trials. *Arch Dermatol.* 2004;140(1):41–6.
 55. Tarstedt M, Rosdahl I, Berne B, Svanberg K, Wennberg AM. A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix®)-PDT in actinic keratosis of the face and scalp. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):424–8.
 56. Malvey J SP. Field Cancerisation Improvement with Topical Application of a Film-Forming Medical Device Containing Photolyase and UV Filters in Patients with Actinic Keratosis, a Pilot Study. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2014;5: 220.

-
57. Carducci M, Pavone PS, De Marco G, Lovati S, Altabas V, Altabas K, et al. Comparative Effects of Sunscreens Alone vs Sunscreens Plus DNA Repair Enzymes in Patients With Actinic Keratosis: Clinical and Molecular Findings from a 6-Month, Randomized, Clinical Study. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(9):986–90.
 58. Navarrete-Dechent C, Molgó M. The use of a sunscreen containing DNA-photolyase in the treatment of patients with field cancerization and multiple actinic keratoses: A case-series. *Dermatol Online J*. 2017;23(1):4–7.
 59. Jans J, Schul W, Sert Y, Rijksen Y, Rebel H, Eker APM, et al. Powerful Skin Cancer Protection by a CPD-Photolyase Transgene. *Curr Biol*. 2005;15(2):105–15.
 60. Godic A, Poljsak B, Adamic M, Dahmane R. The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
 61. Chen L, Hu JY, Wang SQ. The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):1013–24.
 62. Chang YJ, Myung S-K, Chung ST, Kim Y, Lee E-H, Jeon Y-J, et al. Effects of vitamin treatment or supplements with purported antioxidant properties on skin cancer prevention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatology*. 2011;223(1):36–44.
 63. Halliday GM. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutat Res*. 2005;571(1-2):107–20.
 64. Halliday GM, Russo PAJ, Yuen KS, Robertson BO. Effect of inhibitors of oxygen radical and nitric oxide formation on UV radiation- induced erythema, immunosuppression and carcinogenesis. *Redox Rep*. 1999;4(6):316–8.
 65. Gensler HL, Magdaleno M. Topical Vitamin E Inhibition of Immunosuppression and Tumorigenesis Induced by Ultraviolet Irradiation. *Nutr Cancer*. 1991;15(2):97–106.
 66. Burke KE, Clive J, Combs GF, Comisso J, Keen CL, Nakamura RM. Effects of Topical and Oral Vitamin E on Pigmentation and Skin Cancer Induced by Ultraviolet Irradiation in Skh:2 Hairless Mice. *Nutr Cancer*. 2009;38(1):87–97.
 67. Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Depletion of human stratum corneum vitamin E: An early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation. *J Invest Dermatol*. 1998;110(5):756–61.

-
68. Fisher G, Datta S, Talwar H, Wang Z, Varani J, Kang S. Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism. *Nature*. 1996;335–9.
 69. Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol*. 1992;127(3):247–53.
 70. Nakamura T, Pinnell SR, Darr D, Kurimoto I, Itami S, Yoshikawa K, et al. Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on TNF- α . *J Invest Dermatol*. 1997;109(1):20-4.
 71. Laethem A Van, Claerhout S, Garmyn M, Agostinis P. The sunburn cell: Regulation of death and survival of the keratinocyte. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(8):1547–53.
 72. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, Iannacchione MA, Hall RP, Pinnell SR. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):418–25.
 73. Lopez-Torres M, Thiele JJ, Shindo Y, Han D, Packer L. Topical application of α -tocopherol modulates the antioxidant network and diminishes ultraviolet-induced oxidative damage in murine skin. *Br J Dermatol*. 1998;138(2):207–15.
 74. Jurkiewicz BA, Bissett DL, Buettner GR. Effect of topically applied tocopherol on ultraviolet radiation-mediated free radical damage in skin. *J Invest Dermatol*. 1995;104(4):484-8.
 75. Oresajo C, Stephens T, Hino PD, Law RM, Yatskayer M, Foltis P, et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol*. 2008;7(4):290–7.
 76. Ricciarelli R, Maroni P, Özer N, Zingg JM, Azzi A. Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by α -tocopherol via protein kinase C inhibition. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(7–8):729–37.
 77. Njus D, Kelley PM. Vitamins C and E donate single hydrogen atoms in vivo. *FEBS Lett*. 1991;284(2):147–51.
 78. Steenvoorden DPT, Beijersbergen Van Henegouwen GMJ. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. *J Photochem Photobiol B*.

1997;41(1-2):1-10.

79. Lin F, Lin J, Gupta RD, Tournas JA, Burch JA, Angelica M, et al. Ferulic acid stabilizes a topical solution containing vitamins C and E and doubles its photoprotection for skin. *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):826-32