



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

Guilherme de Oliveira Arruda

**Características clínicas das
queratoses actínicas e suas
correlações histológicas: sugestão
de uma escala de gravidade clínica**

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

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

**Botucatu
2019**

Guilherme de Oliveira Arruda

Características clínicas das queratoses
actínicas e suas correlações histológicas:
sugestão de uma escala de gravidade clínica

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

Orientador: Prof. Dr. Juliano Vilaverde Schmitt

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Arruda, Guilherme de Oliveira.

Características clínicas das queratoses actínicas e suas correlações histológicas : sugestão de uma escala de gravidade clínica / Guilherme de Oliveira Arruda. - Botucatu, 2019

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

Orientador: Juliano Vilaverde Schmitt

Capes: 40101029

1. Carcinoma de células escamosas. 2. Ceratose actínica. 3. Histologia. 4. Imuno-histoquímica. 5. Queratinócitos.

Palavras-chave: carcinoma de células escamosas; ceratose actínica ; histologia; imuno-histoquímica; neoplasia intraepidérmica de queratinócitos.

Sumário

DEDICATÓRIA	3
AGRADECIMENTOS ESPECIAIS	4
AGRADECIMENTOS	5
RESUMO:	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
MÉTODOS	11
ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
RESULTADOS	15
DISCUSSÃO	19
LIMITAÇÕES	21
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXO 1- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	25
ANEXO 2- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)	27

DEDICATÓRIA

À minha noiva, Natália, companheira incondicional há 10 anos, sem a qual não conseguiria concluir esta tarefa.

Aos meus pais, Carlos e Cristina, por me ajudarem a economizar tempo nestes últimos meses e, principalmente, pela minha formação. Este ano com vocês por perto foi um dos melhores que já vivi.

À minha irmã, Júlia, que mesmo longe sempre é lembrada e quando vem a Botucatu é uma alegria que não posso descrever.

Aos meus sogros, Lorival e Darcy, e meus cunhados, Marcelo e Camila, minha segunda família.

À minha avó Aparecida, que me ensinou a ser humilde e a nunca ter pensamentos que nos puxem para trás.

À minha avó Itália (*in memoriam*), que tanto amava a nossa família.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, Dr. Juliano Schmitt, sempre pronto a fazer reuniões quando necessário, a tirar todas as minhas dúvidas com uma didática incrível e a responder todas as minhas mensagens e e-mails até mesmo aos finais de semana e feriados.

Ao Dr. Hélio Miot, por ter me introduzido esta dissertação de mestrado e por mostrar a sua importância. Sua paixão pela pesquisa é algo inigualável.

À Dra. Luciana Abbade, pelas críticas à minha qualificação, que foram fundamentais para a melhoria da dissertação.

Aos meus companheiros residentes: Luan, Bárbara, Giovana, Juliana e Isis, que faziam o trabalho duro do ambulatório de dermatologia ser divertido, principalmente às sextas-feiras à tarde. Sinto falta de todos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus R mais, que ensinaram muito da dermatologia que eu sei hoje, especialmente Gabriel, Ricardo e Eliane, pelos longos meses na enfermaria e na triagem.

Aos residentes Bruno e Luiz Eduardo, que mesmo sendo residentes que vieram após a minha entrada na dermatologia também me ensinaram muito.

A todos os docentes e médicos contratados da dermatologia que contribuíram para a minha formação.

Ao funcionário Paulo Roberto Cardoso pela ajuda na preparação do material histológico.

Ao funcionário Marcos do Departamento de Patologia pelo preparo do material de imuno- histoquímica.

RESUMO:

FUNDAMENTOS: As queratoses actínicas são lesões pré-malignas com risco de transformação para carcinoma espinocelular invasivo.

OBJETIVOS: Correlacionar as características clínicas das queratoses actínicas dos antebraços e dorso das mãos com o grau de atipia do exame histológico (*Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia*) e a expressão lesional e perilesional de p53 e Ki-67; desenvolver e validar uma escala de gravidade clínica que possa inferir o grau histológico das queratoses actínicas.

MÉTODOS: Estudo transversal em que foram avaliadas clinicamente 162 queratoses actínicas quanto ao diâmetro, eritema, infiltração, hiperqueratose e exulceração e biopsiadas 34 lesões com diferentes padrões. As características clínicas foram correlacionadas com o grau de atipia histológica e expressão de p53 e Ki-67.

RESULTADOS: As características clínicas apresentaram baixa consistência entre si (Cronbach=0,24). Apenas o diâmetro das lesões se correlacionou significativamente com o grau de atipia ($p=0,04$), e apenas o eritema, a hiperqueratose e o diâmetro se correlacionaram com as marcações imuno-histoquímicas. Foi desenvolvido um escore clínico incluindo o diâmetro, a hiperqueratose e a exulceração, o qual se correlacionou significativamente com o grau de atipia (Rho de Spearman=0,43; $p=0,01$).

LIMITAÇÕES DO ESTUDO: O escore obtido não pode ser extrapolado para áreas que não sejam os antebraços e dorso das mãos; não houve seguimento prospectivo dos pacientes; não incluímos pacientes com genodermatoses ou imunossuprimidos.

CONCLUSÃO: As características clínicas das queratoses actínicas não são consistentes entre si, porém as características de diâmetro, hiperqueratose e exulceração podem inferir o nível de atipia histológica.

Palavras-chave: queratose actínica; carcinoma de células escamosas; histologia; imuno-histoquímica; neoplasia intraepidérmica de queratinócitos

Fontes de Fomento: esta pesquisa foi financiada pela FUNADERM (Fundo de Apoio à Dermatologia)

ABSTRACT

BACKGROUND: Actinic keratosis are pre-malignant lesions with risk of transformation for invasive squamous cell carcinoma.

OBJECTIVES: To correlate the clinical features of actinic keratosis of the forearms and dorsum of the hands with its histological features (Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia) and p53 and Ki-67 staining in the lesion and around the lesion; develop and validate a clinical severity scale that can infer the histological grade of actinic keratosis.

METHODS: A cross-sectional study in which 162 actinic keratosis were clinically evaluated for diameter, erythema, infiltration, hyperkeratosis and exulceration, and 34 lesions with different patterns were biopsied. Clinical features were associated with degrees of atypia and p53 and Ki-67 staining.

RESULTS: Clinical features were low in consistency (Cronbach=0.24). Only the diameter of the lesions was significantly correlated with the degree of atypia ($p=0.04$), and only erythema, hyperkeratosis and diameter were correlated with immunohistochemical staining. A clinical score including the diameter, hyperkeratosis and exulceration was developed, with significant correlation with the degree of atypia (Spearman's $Rho=0.43$; $p=0.01$).

LIMITATIONS: The developed score can not be extrapolated to areas other than the forearms and back of the hands; there was no prospective follow-up of the patients; we did not include patients with genodermatosis or immunosuppressed patients.

CONCLUSION: Clinical features of actinic keratoses are not consistent, but the features of diameter, hyperkeratosis and exulceration can infer the degrees of histological atypia.

Keywords: actinic, keratosis; carcinoma, squamous cell; histology; immunohistochemistry; keratinocytic intraepidermal neoplasia

INTRODUÇÃO

Queratoses actínicas (QAs) são as lesões pré-malignas mais frequentes na raça humana. Ocorrem principalmente nos indivíduos de pele clara, nos idosos e naqueles com exposição crônica à radiação solar. O termo queratose se refere ao espessamento do estrato córneo e o termo actínico à sua origem secundária à exposição solar.^{1,2}

São clinicamente descritas como placas eritemato- descamativas de crescimento lento, secas, com leve ou sem infiltração da base, de até 1 cm de diâmetro, localizadas principalmente em áreas foto-expostas como o couro cabeludo, a face, a região cervical, a parte superior do tronco e as extremidades. As lesões presentes na face costumam ser eritematosas, planas e pouco descamativas, enquanto as lesões presentes nos membros superiores costumam ser mais elevadas e hiperkeratóticas.^{1,2}

A prevalência das QAs é muito variável ao redor do mundo e depende, dentre outros fatores, da etnia, idade e gênero. Os indivíduos com fototipo I e II de Fitzpatrick são os mais propensos a apresentarem esta dermatose, assim como aqueles com histórico de queimaduras solares na infância, exposição solar crônica sem fotoproteção adequada, imunossuprimidos, e aqueles que vivem em baixas latitudes ou altas altitudes.^{1,2}

Em casuística brasileira no ano de 2006 a QA foi o quarto diagnóstico mais frequente entre 57.343 consultas dermatológicas, ocorrendo em 5,1% dos atendimentos, variando entre 7,4% na região Sul e 2,9% na região Norte. Nos Estados Unidos sua prevalência é de 11- 26%, sendo a segunda causa mais frequente de consulta ao dermatologista e o terceiro diagnóstico dermatológico mais frequente. Já na Austrália, país com alta incidência de radiação solar, a prevalência é de 40- 60% nos adultos de até 40 anos e pode chegar a mais de 60% de prevalência nos maiores de 40 anos de idade.³⁻⁵

Seu principal fator etiológico é a exposição crônica à radiação solar, tanto ultravioleta A (UVA) quanto UVB, já que ambas têm potencial de iniciar e perpetuar o dano ao DNA dos queratinócitos. Quanto maior o tempo e a intensidade da exposição à radiação ultravioleta maior a chance de se desenvolver QAs e estas se transformarem em carcinomas espinocelulares (CECs) invasivos.^{1,6}

As mutações no gene supressor tumoral p53 estão associadas aos mais diversos tipos de câncer nos seres humanos. A expressão anormal do p53 é considerada um marcador de pré- malignidade e apresenta um papel central no desenvolvimento dos CECs. Mutações nesse gene são encontradas em cerca de 90% dessas neoplasias malignas. Mas nas QAs os estudos são conflitantes, variando sua prevalência de 16,6% a 100% das lesões analisadas.^{7,8}

A radiação ultravioleta desencadearia, assim, mutações no gene supressor tumoral p53 dos queratinócitos, promovendo a angiogênese e a supressão da apoptose. A expansão clonal dos queratinócitos mutados levaria, desta forma, ao desenvolvimento das QAs.^{1,7}

Atualmente a maioria dos autores consideram as QAs como lesões pré- malignas uma vez que os queratinócitos atípicos limitam- se à epiderme e, se não tratadas adequadamente, têm potencial de transformação em CEC. Os parâmetros clínicos que indicariam as lesões de QA com um risco aumentado de serem, na verdade, CECs seriam infiltração da base, inflamação, diâmetro maior do que um centímetro, crescimento rápido, sangramento e ulceração.^{1,9}

Calcula- se uma chance de aproximadamente 0,075 a 0,096% por ano por QA de evoluir para um CEC, sendo esta chance de 0,53% naqueles com câncer de pele não melanoma prévio. Um estudo de 1997 já havia demonstrado que em 44% dos CECs metastáticos havia QAs contíguas, corroborando o espectro de desenvolvimento destas lesões em CECs.¹⁰⁻¹³

Em um estudo do ano 2000 Cockerell concluiu que as QAs e os CECs poderiam ser considerados como dois estágios diferentes da mesma doença. Em exames histopatológicos demonstrou que as atipias celulares presentes nas QAs eram idênticas àquelas presentes nos CECs e suas metástases.^{14,15}

As alterações citológicas iniciais de todas as QAs estão presentes na camada basal e suprabasal da epiderme e consistem em queratinócitos atípicos com núcleos hiper cromáticos e pleomórficos, alteração da relação entre o núcleo e o citoplasma, perda da sua polaridade e presença de figuras mitóticas. Portanto, segundo Cockerell em seu artigo, seria impossível distinguir uma QA de um CEC somente através de suas características citológicas.^{14,16,17}

Em 1999 Yantsos propôs uma nova classificação histológica para as QAs baseada na proporção de atipia celular intraepitelial observada. Devido à contínua

progressão da atipia dos queratinócitos das QAs, à semelhança da progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais (*NIC*) do colo uterino associadas ao HPV (*human papillomavirus*), foi proposto um termo análogo para classificação do grau histológico das QAs- neoplasia intraepitelial de queratinócitos (*KIN- Keratinocyte Intraepithelial Neoplasia*).¹⁸

As lesões KIN I, consideradas de baixo grau histológico, apresentam atipia somente no terço inferior da epiderme e, teoricamente, baixa probabilidade de transformação maligna. Já as lesões KIN II e KIN III, consideradas de alto grau histológico possuem, respectivamente, atipia nos dois terços inferiores e em toda a epiderme, e possuiriam maior chance de malignização.¹⁸

Em relação à classificação clínica das QAs, a mais conhecida é a classificação de Olsen, que divide as lesões em três graus distintos, de acordo com a sua espessura e a hiperqueratose. QAs grau I são lesões discretas, mais palpáveis do que visíveis; grau II são facilmente visíveis e palpáveis; e grau III são visíveis e hiperqueratóticas.^{19,20}

Não há, até o momento, uma classificação clínica que consiga inferir com precisão o grau histológico das QAs e, desta forma, assegurar o melhor tratamento possível àquelas lesões de alto grau- KIN II e III. Procuramos criar, assim, uma nova classificação em que foram avaliadas 5 características clínicas distintas das lesões, com diferentes graduações: tamanho em milímetros, eritema, hiperqueratose, infiltração e exulceração.¹⁹

O presente estudo teve por objetivos primários: 1) Avaliar se há correlação entre as características clínicas das QAs e o grau de atipia no exame histopatológico- KIN I, II e III; 2) Desenvolver e validar uma nova classificação clínica de QAs que possa, desta maneira, inferir quais lesões teriam maior probabilidade de apresentar alto grau histológico- KIN II e KIN III- portanto maior probabilidade de transformação em CEC. Escolhemos o nome AKSS (*Actinic Keratosis Severity Scale*) para a escala clínica final que será apresentada,

Os objetivos secundários foram: 1) Correlacionar as características clínicas das QAs com a expressão lesional e perilesional de p53 e Ki-67. 2) Correlacionar o grau histológico das QAs com a expressão lesional e perilesional de p53 e Ki-67.

MÉTODOS

A pesquisa foi um estudo transversal conduzido no período de fevereiro de 2019 a maio de 2019 no Ambulatório de Dermatologia Oncológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP- São Paulo. Foram avaliados 9 pacientes com diagnóstico de QAs nos antebraços e dorso das mãos e biopsiadas 34 lesões com características clínicas distintas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP- (protocolo CAAE 61141716.0.0000.5411).

Os pacientes deveriam atender aos seguintes critérios para serem incluídos: ser maior de 18 anos de idade; apresentar lesões cutâneas compatíveis clinicamente com QAs nos antebraços e dorso das mãos; não apresentar lesões que gerassem dúvida diagnóstica com carcinoma espinocelular in situ (doença de Bowen) ou invasivos; apresentar até 20 QAs por região anatômica examinada.

Os critérios de exclusão consideraram os pacientes com qualquer genodermatose, imunossuprimidos, aqueles previamente submetidos a radioterapia, usuários prévios de retinoides via sistêmica e os submetidos a qualquer tratamento clínico para QAs em um tempo inferior a 6 meses.

Ao contrário do sistema de classificação clínica de Olsen, em que são avaliadas conjuntamente apenas duas características clínicas das QAs, neste estudo foram avaliadas 5 características clínicas de forma independente: diâmetro em milímetros, eritema, infiltração, hiperqueratose, exulceração. A **tabela 1** detalha a graduação clínica utilizada e a **figura 1** as ilustra com fotografias.

Tabela 1: características clínicas avaliadas em cada lesão de queratose actínica

Característica Clínica	Graduação Clínica
Diâmetro	Avaliado em milímetros, com régua. Considerado o maior diâmetro de cada lesão.
Eritema	Grau 1. Ausente ou rosa claro Grau 2. Eritema vivo
Infiltração	Grau 1. Lesão plana, sem sinais de infiltração Grau 2. Placa elevada ou pápula
Hiperqueratose	Grau 1. Ausente ou lesão levemente áspera à palpação (descamação é mais palpável do que visível) Grau 2. Aspecto descamativo evidente Grau 3. Queratina compacta aderida à superfície da lesão
Exulceração	Grau 1. Ausente Grau 2. Presente

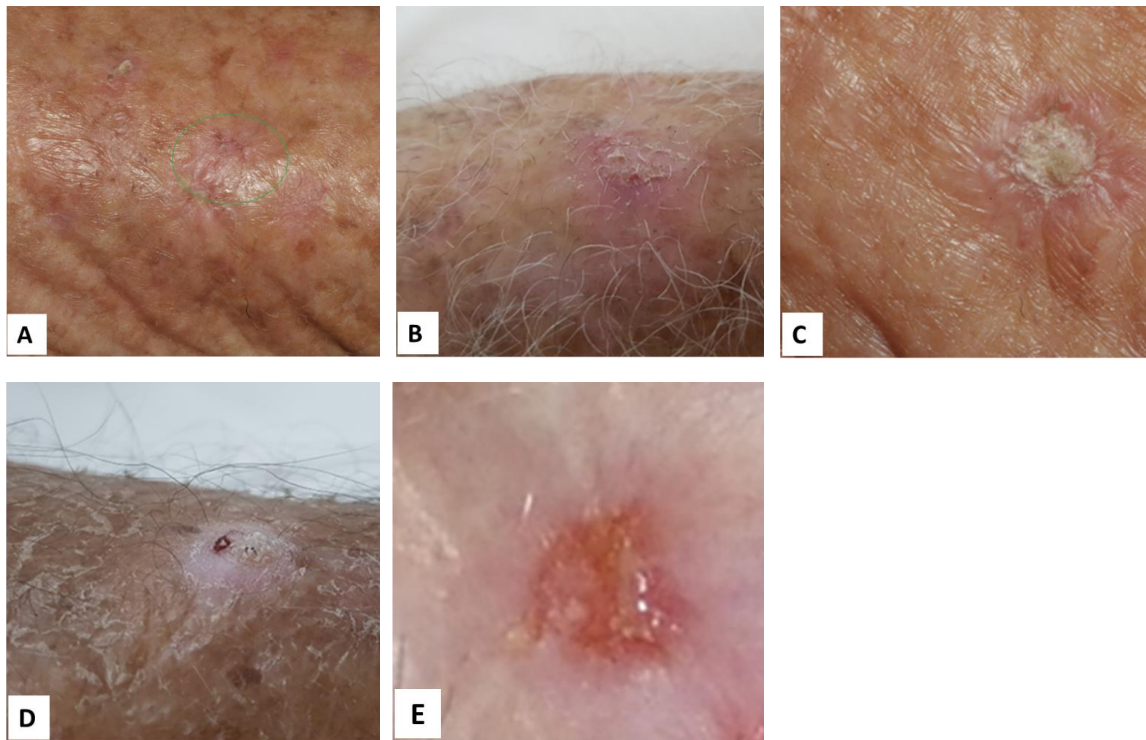
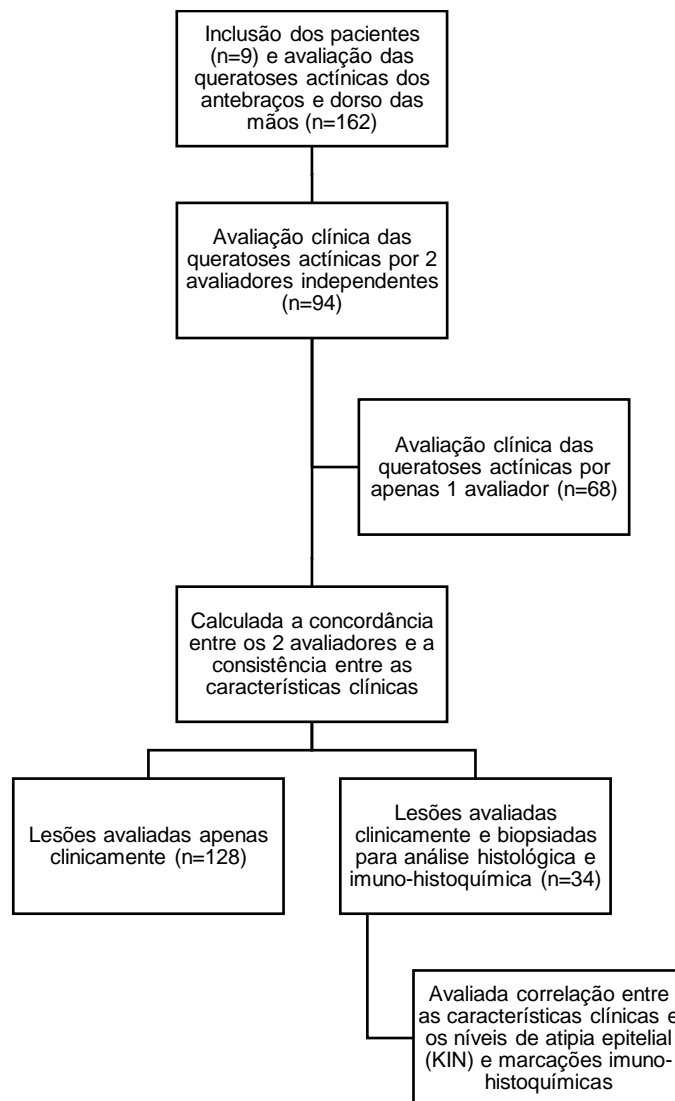


Figura 1: características clínicas avaliadas; diâmetro não ilustrado. **A-** eritema grau 1, infiltração grau 1, hiperqueratose grau 1, exulceração grau 1; **B-** eritema grau 1, infiltração grau 1, hiperqueratose grau 2, exulceração grau 1; **C-** eritema grau 1, infiltração grau 2, hiperqueratose grau 3, exulceração grau 1; **D-** eritema grau 1, infiltração grau 2, hiperqueratose grau 3, exulceração grau 1; **E-** eritema grau 2, infiltração grau 1, hiperqueratose grau 1, exulceração grau 2.

Foram examinadas, no total, 162 lesões. Destas, 34 lesões com diferentes características clínicas foram submetidas à biópsia excisional e outras 94 foram examinadas independentemente por 2 dermatologistas titulados para avaliação da consistência interna da classificação clínica criada (**Organograma 1**).



Organograma 1

As biópsias cutâneas foram fixadas em formalina 10% tamponada, incorporadas em blocos de parafina e submetidas a cortes histológicos de 4µm coradas por hematoxilina-eosina. Após a confirmação do diagnóstico histopatológico das QAs, todas as lesões foram graduadas de acordo com o escore KIN (*Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia*) por 2 dermatologistas titulados.

Para a imuno-histoquímica, foram montadas secções histológicas de 4µm de espessura em lâminas silanizadas (Sigma Chemical Corporation, Saint Louis, MO, EUA) e submetidas a coloração para detecção de Ki67 e p53 através da técnica de imunoperoxidase e o método de avidina- biotina peroxidase. Para a proteína p53 foi utilizado o anticorpo murinho monoclonal anti- p53 humano, clone D0-7 (Dako, code

no. M7001, CA, USA) a uma diluição de 1/30. Para o Ki-67 foi utilizado o anticorpo murino monoclonal anti- Ki-67 humano, clone MIB-1 (Dako, code F7268, CA, USA) a uma titulação de 1/30. A expressão imuno- histoquímica foi considerada positiva quando os núcleos marcados coravam- se de marrom. Controle negativo foi testado com a ausência do anticorpo primário e cortes histológicos de carcinoma mamário foram utilizados como controle positivo.

A expressão nuclear da proteína p53 e Ki67 dos queratinócitos foi avaliada no epitélio lesional e perilesional de forma semiquantitativa por 2 dermatologistas titulados. Atribui- se a numeração de 0 a 3 conforme o percentual de núcleos marcados da seguinte maneira: (0) reação imuno-histoquímica negativa; (1) <30% de núcleos marcados; (2) de 30- 60% de núcleos marcados; (3) > 60% dos núcleos marcados. E conforme a intensidade da reação: (0) reação imuno-histoquímica negativa; (1) reação fraca; (2) reação moderada; (3) reação forte. O escore final de imuno-histoquímica foi calculado através da soma da numeração atribuída ao percentual de núcleos marcados e à intensidade da reação, tendo valor mínimo de 0 (zero) e máximo de 6.^{7,21}

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos, proporcionais ou percentuais. As variáveis contínuas foram descritas quanto à tendência central pela média e desvio-padrão ou mediana e primeiro e terceiro quartis dependendo da normalidade das distribuições analisadas pelo teste de Shapiro-Wilk.

A concordância entre os avaliadores quanto às características clínicas foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclassa, medidas únicas. A consistência interna entre as diferentes características clínicas foi avaliada pelo alfa de Cronbach.

Para análise estatística o diâmetro também foi classificado em 3 categoriais: até 5 milímetros (inclusive); entre 5 e 10 milímetros (inclusive); e acima de 10 milímetros.

A correlação estatística entre as características clínicas, o grau histológico e expressão nuclear de p53 e Ki-67 lesional e perilesional foi estimada pelo coeficiente de correlação de Spearman e qui-quadrado de tendência.

Os pesos de cada característica clínica para criação da escala de gravidade final foram estimados pelos coeficientes de modelos lineares generalizados.

O tamanho amostral foi calculado esperando-se uma correlação maior que 0,5 (alfa 0,05 e poder de 90%) entre o escore de gravidade e os índices histológicos e imuno-histoquímicos.

Os dados foram tabulados em MS Excel e todas as análises foram realizadas no software IBM SPSS 24.0. Considerou-se significativo valor de $p \leq 0,05$, bicaudal.

RESULTADOS

No total foram examinadas 162 lesões distribuídas nos antebraços e no dorso das mãos de 9 pacientes, sendo 5 mulheres e 4 homens com faixa etária de 44 a 89 anos e idade média de 67,6 anos (desvio padrão: 13 anos). Cada paciente possuía, em média, 18 QAs. Pela classificação de Fitzpatrick, 8 pacientes apresentavam fototipo II e 1 paciente fototipo III.

A frequência das características clínicas das lesões examinadas e biopsiadas está ilustrada na **tabela 2**, em que se verifica o predomínio de lesões pequenas (até 5 milímetros), com eritema ausente ou discreto (grau 1), planas (grau 1), com descamação evidente (grau 2) e sem exulceração (grau 1).

Tabela 2: frequência de cada característica clínica das queratoses actínicas examinadas e biopsiadas.

Característica clínica	Gradação clínica	Total de QAs examinadas N=162(%)*	Total de QAs biopsiadas N=34(%)
Diâmetro em milímetros	Até 5	89 (55)	14 (41)
	6 a 10	59 (36)	17 (50)
	Maior que 10	14 (9)	3 (9)
Eritema	Grau 1	143 (88)	27 (80)
	Grau 2	19 (12)	7 (20)
Infiltração	Grau 1	135 (83)	9 (56)
	Grau 2	27 (17)	15 (54)
Hiperkeratose	Grau 1	39 (24)	5 (15)
	Grau 2	90 (56)	15 (44)
	Grau 3	33 (20)	14 (41)
Exulceração	Grau 1	154 (95)	31 (91)
	Grau 2	8 (5)	3 (9)

*Mediana em milímetros (p25- p75) = 5 (4- 8)

A avaliação histológica de 34 lesões identificou 5 lesões KIN 1, 21 lesões KIN 2, e 8 lesões KIN 3. Quanto ao tipo histológico predominante houve 23 lesões hipertróficas, 6 atróficas, 1 acantolítica e 4 liquenóides. O infiltrado inflamatório foi ausente ou leve em 14 lesões, moderado em 16 lesões e intenso em 4 lesões.

A **tabela 3** ilustra a correlação entre as variáveis clínicas e o escore KIN, em que se observa uma correlação significativa apenas com o diâmetro categorizado (Rho de Spearman=0,31; $p=0,04$). A intensidade do infiltrado inflamatório não se correlacionou significativamente com nenhuma das características clínicas de eritema, hiperqueratose, infiltração, diâmetro e exulceração (Rho de Spearman; $p>0,4$).

Tabela 3: Correlação entre as características clínicas das queratoses actínicas e grau da neoplasia intraepitelial de queratinócitos (KIN)

Característica	Coefficiente	p
Eritema*	0,12	0,73
Hiperqueratose*	2,96	0,09
Infiltração*	0,18	0,67
Exulceração*	0,19	0,66
Diâmetro (milímetros)**	0,31	0,08
Diâmetro (categorizado)*	4,10	0,04

Nível de significância: $p \leq 0,05$

*Qui-quadrado de tendência

** Rho de Spearman

A **tabela 4** ilustra a associação entre as características clínicas e os marcadores imuno-histoquímicos. Houve correlação significativa entre a hiperqueratose e a expressão lesional e perilesional de Ki-67 ($p < 0,01$); correlação inversa entre o eritema e a expressão perilesional de Ki-67 ($p=0,05$); e correlação inversa entre o diâmetro e a expressão de p53 perilesional ($p=0,04$).

Tabela 4: Correlação entre as características clínicas das queratoses actínicas e a expressão epitelial de p53 e Ki67

	Lesional				Perilesional			
	p53*	p	Ki67*	p	p53*	p	Ki67*	p
Eritema	0,01	0,96	-0,01	0,94	-0,12	0,52	-0,34	0,05
Hiperqueratose	-0,15	0,42	0,47	<0,01	0,13	0,46	0,38	0,03
Infiltração	0,08	0,66	-0,21	0,24	-0,08	0,67	-0,02	0,93
Exulceração	0,12	0,51	-0,09	0,60	-0,01	0,98	-0,05	0,77
Diâmetro (mm)	0,08	0,66	0,12	0,49	-0,37	0,04	-0,07	0,69
Diâmetro (cat.)	0,02	0,90	-0,02	0,91	-0,34	0,06	-0,18	0,32

*Rho de Spearman
Nível de significância $p \leq 0,05$

Na **tabela 5** observa-se correlação inversa entre o grau histológico (KIN) e a expressão de p53 perilesional.

Tabela 5: Correlação entre o grau de neoplasia intra-epitelial de queratinócitos (KIN) a expressão epitelial de p53 e Ki67

Característica	Rho de Spearman	p
p53 lesão	-0,26	0,15
p53 perilesional	-0,36	0,04
Ki-67 lesão	0,18	0,31
Ki-67 perilesional	-0,08	0,66

Nível de significância: $p \leq 0,05$

Para criação da escala de gravidade clínica final, as características clínicas foram submetidas a uma modelo de regressão com ajuste através do processo “backward-stepwise” incluindo todas as variáveis no modelo inicial e, posteriormente, deixando apenas aquelas com $p \leq 0,3$ no modelo final, conforme ilustrado na **tabela 6**.

Tabela 6: Modelo linear generalizado final quanto à relação entre as características clínicas e o grau de neoplasia intraepitelial de queratinócitos (KIN)

Característica	Coefficiente	IC 95%	p
Hiperqueratose	0,28	0,03 a 0,53	0,03
Diâmetro (categorizado)	0,26	-0,01 a 0,52	0,06
Ulceração	0,25	-0,22 a 0,72	0,30

P (modelo final) = 0,05; deviance = 0,34.

Foi definido um escore com a soma das características de diâmetro, hiperqueratose e exulceração com a pontuação atribuída a cada grau ilustrada na **tabela 7**. O alfa de Cronbach das variáveis incluídas no modelo foi de 0,24 (Guttman lambda 2 = 0,31). O valor mediano do escore foi de 1,5 (p25-p75: 1-2).

Tabela 7: Escala de gravidade clínica das queratoses actínicas- AKSS

Característica	Descrição	Pontos
Diâmetro	0 a 5 mm	0
	6 a 10 mm	1
	Maior que 10 mm	2
Hiperqueratose	Ausente ou lesão levemente áspera à palpação (descamação é mais palpável do que visível)	0
	Aspecto descamativo evidente	1
	Queratina compacta aderida à superfície da lesão	2
Exulceração	Ausente	0
	Presente	1

Escore Clínico = Diâmetro + Hiperqueratose + Exulceração (valor mínimo: 0; valor máximo: 5)

O coeficiente de correlação intraclasse entre os dois avaliadores foi de 0,71 (IC 95%: 0,59 a 0,79) para cada lesão e de 0,97 (IC 95%: 0,89 a 0,99) somando-se todos os escores das lesões de um mesmo membro.

A partir da curva ROC construída para a identificação de lesões com KIN 3, obtivemos sensibilidade de 75%, especificidade de 77% e acurácia de 76% para identificação dessas lesões quando utilizamos um valor de corte maior ou igual a 3 pontos. A correlação entre o escore clínico e o KIN foi de 0,43 (Rho de Spearman; p=0,01). A concordância entre os avaliadores quanto a identificação de lesões com escore maior ou igual a 3 (indicativo de KIN 3) foi de 0,69 (Cohen's Kappa).

DISCUSSÃO

Em 2016, Schimitz et al. tentou encontrar uma correlação entre a classificação clínica de Olsen e o grau histológico de 892 QAs presentes na face e no couro cabeludo. Houve uma correlação clínico-histopatológica de apenas 53, 8% das lesões analisadas (Rho de Spearman=0,049 e $p=0,137$). Concluiu que não há como inferir o KIN das lesões a partir da classificação clínica em questão. No referido estudo, das 101 lesões classificadas como Olsen III, apenas 14 foram classificadas como KIN III e outras 36 como KIN I.¹⁹

Uma crítica à classificação proposta por Olsen é a impossibilidade de avaliar as características clínicas das lesões separadamente, já que a espessura, traduzida pela possibilidade de a lesão ser palpável ou não, e a hiperqueratose são avaliadas de forma conjunta. Desta maneira, lesões classificadas como Olsen II podem ser super- estimadas, a não ser que as lesões Olsen I e Olsen III apresentem- se de forma clínica muito característica.^{19,20}

No nosso estudo, dentre todas as características clínicas estudadas, o diâmetro da lesão se destacou, o qual não é uma característica incluída na classificação acima. Encontramos correlação significativa ($p=0,04$) entre o aumento do diâmetro das QAs e o KIN. A importância do tamanho das lesões no desenvolvimento de CECs já havia sido demonstrada por Jiyad et al. em 2017. O autor identificou um risco 4 vezes maior de transplantados renais desenvolverem CECs em áreas da pele que apresentassem pelo menos uma QA com um centímetro quadrado de área. Este mesmo autor não identificou associação entre o percentual de área cutânea com eritema e o risco aumentado de neoplasia.^{22,23}

Por outro lado, a avaliação do KIN proposta por Yantsos et al. em 1999 recomenda ainda considerar a área de maior atipia como aquela representativa para toda a lesão. Desta forma, por um fator probabilístico, lesões com maior diâmetro teriam maiores chances de apresentar maiores graus de KIN.¹⁸

Também é importante ressaltar que o tumor invasivo pode surgir em lesões pré-malignas de diferentes graus histológicos. Fernandes et al. (2015) verificaram que a maioria das QAs sobrejacentes a CECs apresentavam KIN I. Concluíram que a maioria dos CECs invasivos provinham diretamente de QAs KIN I, ou seja, não apresentam a progressão através da via clássica, de uma lesão KIN I evoluindo para KIN III e posteriormente para CEC invasivo. Os autores propuseram uma “via

diferenciada” em que os queratinócitos atípicos restritos à camada basal e suprabasal da epiderme dariam origem ao CEC. Mesmo assim a chance de encontrar lesões KIN II e III foi 2,4 vezes maior sobre o CEC que na pele adjacente. Além disto, não é possível saber o grau histológico das áreas ulceradas sobre o tumor.^{9,24}

Encontramos, ainda, uma relação inversa entre o tamanho da lesão e a expressão de p53 perilesional ($p=0,04$). A p53 é uma proteína supressora tumoral que interrompe o ciclo celular e permite o reparo do DNA danificado. Se há a perda de um alelo ou a deleção de ambos os alelos que codificam a proteína p53, não haverá sua produção e o gene perde, portanto, a sua função. A falta da proteína p53 ao redor das lesões de maior diâmetro pode indicar, portanto, dificuldade do sistema de reparo de DNA em conter o crescimento da lesão. Este dado encontrado sugere, ainda, que lesões maiores possuam maior atividade do campo de cancerização adjacente.^{7,8,25}

A expressão de p53 no processo de carcinogênese pode ter uma interpretação ambígua. Por um lado sua expressão indica a tentativa de conter este processo iniciado por outros fatores de dano ao DNA porém, por outro, sua escassez pode indicar falha no processo de supressão tumoral. A perda da função do p53 em estudos animais levou à aneuploidia e ao acúmulo de mutações nos tumores.²⁶

Portanto o maior tamanho das QAs pode estar relacionado ao comportamento biológico mais agressivo dos queratinócitos atípicos no respectivo hospedeiro, resultando em um maior comprometimento tanto horizontal quanto vertical da epiderme. Salientamos, ainda, que o tamanho das lesões de CEC é um importante fator de prognóstico e estadiamento tumoral.^{27,28}

Em nosso estudo houve uma associação inversa entre o KIN e a expressão perilesional de p53 ($p=0,04$). O campo de cancerização pode ser considerado, portanto, biologicamente ativo na geração de QAs de alto grau histológico por perda de sua função supressora tumoral, podendo levar à aneuploidia. Este achado é corroborado por Pimentel et al. em um estudo de 2013, em que demonstrou haver menor expressão de p53 nas QAs associadas a CECs.⁷

Corroborando os achados de Marinescu et al. (2016), não identificamos correlação entre os graus de KIN e a expressão de p53 ou Ki67 lesional ($p=0,15$; $p=0,31$, respectivamente). Em um estudo de 2016, Herfordt et.al. também demonstrou não haver relação com o grau de atipia da epiderme em QAs com a expressão da proteína p53.²⁹

No nosso estudo encontramos uma associação significativa entre a hiperqueratose, avaliada clinicamente, e a expressão de Ki-67 lesional e perilesional ($p < 0,01$ e $p = 0,03$, respectivamente). Em 2009 Marilho et al. havia demonstrado maior expressividade de Ki-67 nos CECs em comparação a QAs, o que parece indicar intensificação da atividade proliferativa. Nosso estudo sugere, portanto, que as QAs ditas hipertróficas ou hiper-queratóticas podem ser um fator de risco, por si só, para desenvolvimento de CEC invasivo, por aumento da atividade proliferativa da própria lesão e do campo de cancerização adjacente. Corroborando esta hipótese, em estudo de 2013 Pimentel et al. identificou CECs invasivos associados apenas a QAs classificadas histologicamente como comuns ou hipertróficas.^{7,25}

Curiosamente, as características clínicas das QAs não apresentaram correlação significativa entre si, com algumas predominando a hiperqueratose e outras a extensão horizontal ou a infiltração, sugerindo que a carcinogênese de cada lesão ocorra de forma distinta.

A construção de um escore clínico das QAs com a categorização do diâmetro, a hiperqueratose em 3 graus e a presença ou não de exulceração possibilitou uma forma prática e reprodutível de avaliar o provável grau KIN da lesão. Essa informação pode ser utilizada na decisão terapêutica por procedimentos mais agressivos, assim como, na avaliação conjunta com as demais lesões de uma região anatômica, estimar o comprometimento do campo de cancerização, extrapolando a simples contagem de lesões.

LIMITAÇÕES

O estudo apresenta limitações relacionadas à avaliação apenas dos antebraços e do dorso das mãos, de modo que o escore obtido não pode ser extrapolado para outras áreas como face e couro cabeludo.

Não houve seguimento clínico dos pacientes para verificar se as lesões com maior escore clínico ou aquelas de maior diâmetro e hiperqueratose apresentavam maior risco para transformação maligna.

O estudo foi realizado em apenas um centro e não incluiu pacientes com genodermatose, imunossuprimidos e lesões confluentes de QA.

CONCLUSÃO

Os sistemas de classificação clínica das QAs deveriam, idealmente, predizer o grau de atipia no exame histológico de cada lesão. Desta forma, avaliar quais teriam maior potencial maligno e assegurar o melhor tratamento possível.

O presente estudo correlacionou as características clínicas das QAs dos antebraços e dorso das mãos com o grau de atipia da epiderme. Não houve como inferir, a partir de uma única característica clínica, o KIN das lesões. Porém, quando são consideradas a hiperqueratose, o diâmetro e a exulceração, podemos inferir com acurácia de 76% que a lesão apresentará KIN III, se a somatória dos pontos do nosso escore for maior ou igual a 3.

O nome da escala clínica criada (*AKSS- Actinic Keratosis Severity Scale*) justifica-se justamente pela tentativa de prever quais QAs possuiriam grau histológico mais avançado.

As observações acima ainda sugerem que ocorram diferentes vias de progressão de QAs para doença invasiva, sendo uma delas associada às QAs hipertróficas. Identificamos uma associação entre hiperqueratose e maior expressão lesional e perilesional de Ki67, sugerindo que tal característica clínica poderia ser uma indicadora de dano actínico no campo de cancerização adjacente, assim como maior risco de malignização já que a hiperqueratose contribuiu significativamente para o escore clínico associado à atipia epitelial (KIN).

Embora hoje a biópsia seja ainda o padrão-ouro na classificação histológica das QAs, o desenvolvimento de novas tecnologias como a microscopia confocal por reflectância e a tomografia de coerência óptica são tecnologias promissoras e não invasivas para sua classificação e até mesmo para monitorização de atividade de campo de cancerização. Porém, devido a sua baixa disponibilidade na maioria dos serviços de saúde do Brasil, nossa escala pode ser de grande valia na seleção e seguimento de pacientes com maior risco de CEC.

Nenhum outro estudo na literatura correlacionou cada característica clínica das QAs com o grau de KIN e com os marcadores imuno-histoquímicos p53 e Ki-67. Também não havia, até então, um sistema de pontuação como o *AKSS* para inferir o KIN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; **87**: 425–34.
- 2 de Oliveira EC V., da Motta VR V., Pantoja PC, *et al.* Actinic keratosis - review for clinical practice. *Int J Dermatol* 2019; **58**: 400–7.
- 3 Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 549–58.
- 4 Chetty P, Choi F, Mitchell T. Primary care review of actinic keratosis and its therapeutic options: a global perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015; **5**: 19–35.
- 5 Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; **131**: 455–64.
- 6 Ianhez M, Fleury Junior LFF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2013; **88**: 585–93.
- 7 Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 Staining in Actinic Keratosis is Associated with Squamous Cell Carcinoma: A Preliminary Study. *Indian J Dermatol* 2013; **58**: 325.
- 8 Nindl I, Gottschling M, Krawtchenko N, *et al.* Low prevalence of p53, p16(INK4a) and Ha-ras tumour-specific mutations in low-graded actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; **156 Suppl 3**: 34–9.
- 9 Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017; **31**: 5–7.
- 10 Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 1029–31.
- 11 Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; **169**: 502–18.
- 12 Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, *et al.* Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 2019; **380**: 935–46.
- 13 Brougham ND, Tan ST. The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma-implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2014; **110**: 876–82.
- 14 Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 11–7.
- 15 Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*; **4**: 462–7.
- 16 Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol*; **4**: 462–7.
- 17 Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol* 2004; **22**: 189–96.
- 18 Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999; **18**: 3–14.
- 19 Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2016; **30**: 1303–7.
- 20 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.
- 21 Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. *Diagn Pathol* 2014; **9**: 221.

- 22 Jiyad Z, Marquart L, O'Rourke P, Green AC. The natural history of actinic keratoses in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2017; **76**: 162–4.
- 23 Jiyad Z, Marquart L, O'Rourke P, Green A. Incidence and Regression of Actinic Keratoses in Organ Transplant Recipients. *Acta Derm Venereol* 2018; **98**: 77–81.
- 24 Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, *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 Dermatology Venereol* 2015; **29**: 991–7.
- 25 Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner ÂM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol* 2009; **84**: 469–75.
- 26 Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Baranov E, Hoffman RM, Lowe SW. Dissecting p53 tumor suppressor functions in vivo. *Cancer Cell* 2002; **1**: 289–98.
- 27 Dinehart SM, Nelson-Adesokan P, Cockerell C, Russell S, Brown R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer* 1997; **79**: 920–3.
- 28 Brougham ND, Tan ST. Reply to comment on: The incidence and risk factors of metastasis for cutaneous squamous cell carcinoma-implications on the T-classification system. *J Surg Oncol* 2015; **111**: 485–6.
- 29 Marinescu A, Stepan AE, Mărgăritescu C, *et al.* P53, p16 and Ki67 immunoexpression in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *Rom J Morphol Embryol* 2016; **57**: 691–6.

ANEXO 1- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/2012

CONVIDO o (a) senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“Desenvolvimento e validação de escala de gravidade clínica de queratoses actínicas- AKSS”**, que será desenvolvido por mim, Guilherme de Oliveira Arruda, médico residente de Dermatologia do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP.

Estou estudando a doença Queratose Actínica. Para que eu possa ter um resultado nesse momento preciso de 34 amostras de diferentes pacientes e realizar a fotografia e a biópsia dos antebraços e do dorso das mãos. O risco do procedimento neste momento será pequeno sangramento que se cessará espontaneamente dentro de poucos minutos, dor local e desconforto decorrentes da anestesia e da sutura, que costumam ser de baixa intensidade e, futuramente, formação de cicatriz. O risco de infecção bacteriana secundária após o procedimento é baixa.

As fotografias das Queratoses Actínicas não serão em nenhum momento divulgadas a terceiros não participantes do presente estudo. Caso haja interesse de os pesquisadores utilizarem as fotografias para posterior publicação, será fornecido ao (à) senhor (a) novo termo de consentimento para sua autorização

Informo que o material biológico colhido do (a) senhor (a) será armazenado sob responsabilidade do pesquisador em blocos de parafina. Para reutilização desse material para novas investigações será escrito um novo projeto de pesquisa, com um novo termo de consentimento para que o (a) senhor (a) assine nova autorização para utilização desse material.

Seu benefício em participar será conhecer melhor a doença (queratose actínica), mas os maiores benefícios serão para futuros pacientes, após os pesquisadores terem o conhecimento dos resultados da pesquisa.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao senhor (a) devidamente rubricada, e a outra

via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão descritos a seguir.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome do pesquisador: Guilherme de Oliveira Arruda

Endereço: Departamento de Dermatologia e Radioterapia. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, SN. Faculdade de Medicina da UNESP Campus Universitário de Rubião Jr. Cep: 18618-687 – Botucatu – SP – Brasil.

Telefone: (14) 3880- 1263

E-mail: guilhermearruda88@gmail.com

ANEXO 2- Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento e validação de escala de gravidade clínica de queratoses actínicas (AKSS)

Pesquisador: Guilherme de Oliveira Arruda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 61141716.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.874.384

Apresentação do Projeto:

Queratoses actínicas (QAs), queratoses solares ou queratoses senis são neoplasias benignas formadas por proliferações atípicas de queratinócitos, comuns nas áreas fotoexpostas da população de pele clara adulta e idosa. Podem evoluir para carcinoma espinocelular (CEC), constituindo-se as lesões pré-malignas mais comuns da Humanidade. A radiação ultravioleta (RUV) constitui o agente ambiental mais importante na dermatologia, induzindo o desenvolvimento de inúmeras dermatoses inflamatórias, fotoenvelhecimento e dano genômico cujo efeito pode iniciar e promover a carcinogênese cutânea.

Objetivo da Pesquisa:

(I) OBJETIVO GERAL: Desenvolver e validar uma escala de gravidade para queratoses actínicas (Actinic Keratosis Severity Scale- AKSS), baseada em critérios clínico-morfológicos. (II) OBJETIVOS ESPECÍFICOS: a). Avaliar a reprodutibilidade da escala AKSS e aplicabilidade na prática clínica; b) Correlacionar as características morfológicas das QAs (tamanho, infiltração, eritema e hiperqueratose) e seu escore, com parâmetros histológicos como acantose, atipia (KIN), hiperqueratose e paraceratose. c) Correlacionar as características morfológicas das QAs (tamanho, infiltração, eritema e hiperqueratose) e seu escore, com parâmetros de proliferação epitelial (Ki67) e atividade apoptótica (p53). d) Avaliar a associação entre o

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.874.384

AKSS e a atividade do campo de cancerização adjacente à QA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

- (1) Critério de Inclusão: Paciente imunocompetente. Idade maior do que 18 anos.
- (2) Critério de Exclusão: Mais do que 10 lesões de queratose actínica por região analisada (couro cabeludo e antebraços).
- (3) Riscos inerente ao procedimento de biópsia excisional, como dor, desconforto e infecção bacteriana no local a curto prazo e formação futura de cicatriz.
- (4) Benefícios: Através de uma escala clínico-morfológica que pode ser aplicada a beira leito, identificar queratoses actínicas que podem ter maior chance de malignização pela presença de atipia e de marcadores imuno-histoquímicos envolvidos nesse risco (Ki-67, p53 e survivina).
- (5) Metodologia de Análise de Dados: A consistência interna da escala será estimada pelo coeficiente alfa de Cronbach. A correlação entre os escores de cada QA com os parâmetros histológicos será estimada pelos coeficientes de correlação de Pearson e Spearman.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

METODOLOGIA: Este será um estudo transversal, em que será utilizada uma escala preliminar não validada, desenvolvida pelo Prof. Assistente Dr. Juliano Vilaverde Schmitt, que emprega critérios morfológicos (tamanho, infiltração, eritema e hiperqueratose) para a estimativa de gravidade individual das QAs. Serão incluídos pacientes imunocompetentes maiores de 18 anos e portadores de QAs que concordarem em participar do estudo. As QAs serão fotografadas e avaliadas clinicamente de forma independente por dois dermatologistas titulados para sua categorização segundo escore de gravidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto, que se trata de uma dissertação de mestrado, está bem escrito e tem um delineamento de pesquisa claro e conciso. O pesquisador anexou todos termos obrigatórios exigidos pelo CEP/FMB. O TCLE foi rigorosamente bem escrito, está na forma de convite e apresenta linguagem clara e compreensível ao paciente participante. Não há indicação de financiamento externo. O pesquisador indicou que não haverá custos à FMB e que o financiamento será próprio.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores atenderam todas as solicitações deste CEP e alegaram que "os materiais

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 1.874.384

biológicos provenientes das biópsias realizadas nos pacientes participantes serão armazenadas embiocardas em parafina sob responsabilidade do pesquisador Guilherme de Oliveira Arruda no Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu. "

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 19 de Dezembro de 2.016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 19/12/2016 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_770505.pdf	06/12/2016 22:25:54		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	AKSS_Final_Enviado_pela_Plataforma_Brasil_com_correcao_TCLE_e_cronograma.docx	06/12/2016 22:23:24	Guilherme de Oliveira Arruda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_enviado_pela_plataforma_brasil.docx	06/12/2016 22:00:01	Guilherme de Oliveira Arruda	Aceito
Outros	documento_de_anuencia_institucional_guilherme_de_oliveira_arruda.pdf	06/12/2016 15:06:02	Guilherme de Oliveira Arruda	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Guilherme_de_Oliveira_Arruda.pdf	21/09/2016 21:50:56	Guilherme de Oliveira Arruda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.874.384

BOTUCATU, 19 de Dezembro de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli , s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br