

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO DE QUERATOSE ACTÍNICAS - UMA REVISÃO

José Campos Lopes

Especialista de Dermato-venereologia/Graduated Consultant of Dermatology and Venereology, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

RESUMO – O maior problema associado às queratoses actínicas é o facto das mesmas poderem evoluir para carcinoma espinocelular invasivo em 5 a 10% dos casos. O aumento progressivo da sua prevalência e a dificuldade em prever o seu potencial de evolução têm vindo a determinar a importância crucial da sua prevenção e tratamentos adequados. A presente revisão descreve as várias opções de tratamento para as queratoses actínicas, pretendendo orientar a escolha do melhor tratamento adequado e ajustado a cada doente.

Estão atualmente ao dispor do médico, múltiplas opções terapêuticas incluindo procedimentos ablativos para tratamento de uma ou de um pequeno número de lesões, e tratamentos tópicos tanto para lesões individuais, como para tratamento de campo.

Apesar da variedade de opções terapêuticas, a decisão da escolha do tratamento para as queratoses actínicas não deve ser apenas baseada nos aspetos clínicos das mesmas, devendo atender a diversos fatores relacionados também com as características, especificidades e preferências do doente.

PALAVRAS-CHAVE – Lesões pré-Cancerosas; Queratose actínica; Administração tópica; Criocirurgia; Terapia a Laser; Fotoquimioterapia.

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR TREATING ACTINIC KERATOSIS - A REVIEW

ABSTRACT – The most important question associated with the actinic keratosis is their 5 to 10% probability to evolve to invasive squamous cell carcinoma of the skin. The progressive increase of actinic keratosis prevalence and the difficulty in predicting their evolution pattern have determined the importance of its adequate prevention and treatment. The current review describes the different treatment options for the actinic keratosis, and aims at guiding the best therapeutic choice for each patient.

Currently, physicians have available multiple therapeutic options including ablative procedures for treating one or a small number of lesions and topical treatments for individual lesions and field treatment.

Despite the several available therapeutic options, the decision of treating the actinic keratosis must be based not only in their clinical aspects but also in several factors associated with patients' preferences, characteristics and specificities.

KEY-WORDS – Keratosis, actinic; Precancerous conditions; Administration, topical; Cryosurgery; Laser therapy; Photochemotherapy.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram

Artigo de Revisão

que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Setembro/September 2013; Aceite/Accepted – Dezembro/December 2013

Correspondência:

Dr. José Campos Lopes

Avenida Lusíada, 100

1500-650 Lisboa

Portugal

E-mail: jlopes@hospitaldaluz.pt

INTRODUÇÃO

As queratoses actínicas (QA) são máculas hiperqueratóticas, e pápulas ou placas com base descamativa que surgem em áreas com dano actínico^{1,2}. Os dados epidemiológicos indicam maior incidência de QA em fotótipos I e II com prevalência na Europa de 15% em homens e 6% em mulheres, crescendo respetivamente para 34% e 18% acima dos 70 anos³. Desde os anos 60 que se verifica um aumento da incidência das neoplasias cutâneas não melanoma na Europa⁴. O crescente número de doentes afetados, faz das QA o carcinoma *in situ* mais frequente na espécie humana.

São vários os estudos clínicos que apontam para um risco de progressão de QA para carcinoma espinocelular (CEC) invasivo em proporções muito variáveis, com estudos de extrapolação a indicar risco de progressão de cerca de 10%⁵.

A causa mais importante das QA é a exposição crónica a radiação ultravioleta (UV), e a incapacidade de reparação dos danos no DNA, danos esses que representam o início de mutações nos queratinócitos e a progressão para QA⁶.

Têm vindo também a ser descritos outros fatores de desenvolvimento e progressão de QA, como a exposição iatrogénica a UV-A, com ou sem psoraleno, os Raios-X, os radioisótopos, ou o vírus do papiloma humano (HPV) igualmente considerado carcinogénios para QA⁷⁻⁹.

Sem o tratamento adequado as QA podem evoluir para CEC invasivo em 5 a 10% dos casos, não sendo possível prever em que fase se dá a progressão para CEC invasivo, com potencial destrutivo e risco metastático. Devido ao aumento progressivo da sua prevalência, ao risco de transformação das QA em lesões cancerosas e à dificuldade em prever a possibilidade de transformação em CEC, o seu correto e atempado tratamento é fundamental¹⁰.

O objetivo da presente revisão de literatura é resumir as várias opções de tratamento para as QA, pretendendo orientar a escolha do melhor tratamento de acordo com as suas vantagens e desvantagens e o seu grau de evidência.

1. Aspetos relevantes da clínica e da evolução das QA

O aspeto clínico mais habitual das QA é a mácula de cor de pele normal ou vermelho acastanhado e a pápula ou placa que surge em áreas foto expostas, como a face, a fronte, o couro cabeludo, os pavilhões auriculares, a área de decote, o dorso das mãos e o lábio inferior. As suas dimensões e o aspeto são variáveis, podendo ir de poucos milímetros a vários centímetros de diâmetro¹¹.

O diagnóstico das QA é, normalmente clínico, no entanto, pode ser utilizada a confirmação histopatológica no caso de persistir alguma dúvida. A dermoscopia pode também ajudar no diagnóstico diferencial de QA pigmentadas com lentigo maligno e basalioma superficial pigmentado.

As QA foram consideradas, no passado, lesões pré-cancerosas. No entanto, mesmo considerando apenas critérios histológicos, as QA cumprem os critérios para um CEC muito superficial¹². Neste sentido, verifica-se que as QA e o CEC invasivo, são apenas diferentes estádios evolutivos dum processo contínuo caracterizado por proliferação de queratinócitos atípicos. Ambos evidenciam queratinócitos atípicos, com perda de polaridade, pleomorfismo nuclear, maturação desordenada e número aumentado de mitoses¹. Num estudo de Guenther e colaboradores no qual foram estudados mais de 1000 CEC em pele foto lesada, quase 100% dos mesmos possuíam alterações histológicas de QA na periferia¹³.

Estima-se que cerca de 10% das QA evoluem para CEC invasivo em 2 anos¹⁴. Considerando apenas os

Tabela 1 - Descrição e orientação para tomada de decisão terapêutica (Adaptado de Eur J Dermatol 2008; 18(6):651-9)¹⁷ e PCDS Guidelines on Actinic Keratosis¹⁸.

TIPO DE LESÕES	EXTENSÃO DO TRATAMENTO	OPÇÕES TERAPÊUTICAS 1ª LINHA	OPÇÕES TERAPÊUTICAS 2ª LINHA
Múltiplas lesões (grande número numa pequena zona) ou história de lesões múltiplas	Tratamento para lesões individuais e para tratamento das lesões subclínicas	Diclofenac gel a 3% Mebutato de Ingenol Imiquimod 3,75%/5% TFD/ Adesivo-ALA 5-FU Todos + Proteção solar	Retinóides Todos + Proteção solar
Lesões individuais	Tratamento para lesões individuais e zonas adjacentes	Crioterapia Laser Cirurgia Diclofenac gel a 3% 5-FU Mebutato de Ingenol Todos + protecção solar	Considerar associar tratamento ablativo com tratamento tópico

TFD: Terapêutica fotodinâmica; ALA: Ácido Amino-levulínico; 5-FU: 5-fluoracilo.

aspectos clínicos das QA, é normalmente difícil reconhecer a passagem de QA para CEC invasivo. Podemos considerar como critérios major de reconhecimento, o endurecimento, o aumento rápido de diâmetro, a hemorragia, ou a ulceração. No entanto, devem ser tidos em consideração, também alguns critérios *minor* como a dor, o prurido, a hiperqueratose e a pigmentação^{15,16}.

2. Opções de tratamento para as QA (Tabela 1)

2.1. Procedimentos ablativos

Excisão cirúrgica e curetagem (recomendação D, grau de evidência IV)

A excisão das QA não é habitualmente usada, exceto no caso de haver suspeita de CEC invasivo, e necessidade de confirmação histológica.

Por outro lado, a excisão por *shaving* e a curetagem são tratamentos utilizados frequentemente para as QA¹⁹. No entanto, na utilização da curetagem é necessário avaliar cuidadosamente se há suspeita de CEC invasivo já que a mesma é um tratamento inadequado nestes casos²⁰.

Criocirurgia (recomendação A, grau de evidência II)

A criocirurgia é muito usada e efetiva para o tratamento individual das QA. O azoto líquido que conduz à morte celular é um procedimento com técnica standardizada em relação à frequência, duração e temperatura que os tecidos devem alcançar, mas a sua técnica e eficácia é altamente dependente do utilizador. Nalguns casos este tratamento pode ser aplicado

a grandes áreas, o chamado *criopeeling* sendo, desta forma, considerado tratamento de campo²¹.

As vantagens da criocirurgia estão sobretudo relacionadas com o facto de ser um procedimento simples e rápido podendo ser aplicado em consulta e com baixo custo. Para além disso, é uma técnica normalmente bem tolerada pelo doente com efeitos secundários pouco relevantes^{22,23}. No entanto, a eficácia relaciona-se com a duração do ciclo, que por sua vez se relaciona também com efeitos secundários como hipopigmentação e formação de cicatriz²⁴. Um estudo prospetivo avaliou a resposta mantida 3 meses após a crioterapia registando uma taxa de remoção de 39% com tempo de congelamento abaixo dos 5 segundos e chegou aos 83% apenas com tempos de congelamento superiores a 20 segundos. Em cerca de 40% das lesões tratadas durante mais de 11 segundos ocorreu hipopigmentação²⁴.

Foram realizados alguns estudos de comparação entre a criocirurgia e a terapêutica fotodinâmica (TFD) que parecem indicar maior eficácia da criocirurgia (69-88% de respostas completas da criocirurgia *versus* 52-91% da TFD). No entanto, devido aos resultados cosméticos, a TFD teve a preferência dos doentes^{25,28}.

Apesar das suas vantagens práticas e da sua eficácia inicial um dos problemas da crioterapia é a sua associação a uma alta taxa de recorrências. Verifica-se que após um ano, a taxa de recorrência das lesões inicialmente removidas é de cerca de 70% no grupo da criocirurgia²⁹. As recorrências de QA podem resultar de uma eliminação incompleta da lesão inicial, progressão das lesões subclínicas para lesões clínicas ou desenvolvimento de novas lesões.

Artigo de Revisão

Um estudo de Abadir e colaboradores demonstrou que a associação da criocirurgia com 5-fluoracilo (5-FU) poderia ser uma opção por permitir a redução dos efeitos secundários de ambas, mantendo eficácia³⁰.

2.2. Tratamento Tópico

5-fluoracilo a 5% (recomendação B, grau de evidência II)

O 5-FU, é um antimetabolito que interfere com o DNA e o RNA através do bloqueio da metilação do ácido desoxiuridínico para ácido timidínico.

O 5-FU pode ser utilizado no tratamento de múltiplas QA com aplicação bi-diária durante 2 a 4 semanas desde que na presença de inflamação, indispensável para a obtenção do efeito terapêutico²⁵. Este tratamento irá produzir as erosões necessárias para erradicar as QA, e para promover a re-epitelização em cerca de 4 a 6 semanas. Para as QA isoladas é possível obter-se cura em cerca de 50% dos casos^{32,34}.

O tratamento com 5-FU tem também algumas desvantagens e está mesmo contra-indicado no caso de existir um *deficit* de dihidropirimidina desidrogenase³⁵. Para além disso, a utilização de 5-FU tópico provoca uma dermatite grave durante todo o tratamento, podendo desencadear infeção, dor e ulceração com formação de cicatrizes. Outros efeitos podem ocorrer durante o tratamento como a fototoxicidade e a dermatite de contacto³⁶ e todos eles são frequentemente responsáveis pelo abandono do tratamento.

Imiquimod a 5% (recomendação A, grau de evidência I)

O Imiquimod, é um imunomodulador, capaz de estimular a resposta imunitária por produção de citocinas. Para além da estimulação da imunidade celular, o Imiquimod tem efeito antiviral e antineoplásico^{37,38}. O aparente aumento do número de QA nas fases iniciais do tratamento resulta, da visibilidade de lesões subclínicas, o que é considerado uma vantagem deste medicamento. A inflamação provocada pelo Imiquimod é inerente à sua ação terapêutica³⁹.

Através do tratamento com Imiquimod podem obter-se remissões completas em 84% dos casos, verificando-se a recorrência de 10% ao final do primeiro ano e 20% ao final do segundo ano^{9,40,41}. Num estudo duplamente cego comparando o Imiquimod com placebo, foi registada a resposta completa de todas as lesões, em 45% dos doentes (vs. 3% com placebo) após tratamento durante 16 semanas com a frequência de 2 vezes por semana⁴².

Alguns dos efeitos secundários observados com a utilização do Imiquimod são o eritema grave em 31% dos doentes, crostas em 30%, e as erosões e ulcerações em 10% dos doentes⁴³.

Diclofenac em gel de ácido hialurónico (recomendação A, grau de evidência I)

O Diclofenac é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que inibe a ciclooxigenase 2 (COX-2) essencial para a angiogénese tumoral⁴⁴, impedindo a proliferação de células neoplásicas, por indução de apoptose⁴⁵.

Numa metanálise que incluiu 3 ensaios clínicos, verificou-se que a utilização do gel Diclofenac leva à completa resolução de cerca de 40% das QA, em comparação com 12% do placebo⁴⁶.

Os efeitos secundários do Diclofenac são moderados, e podem incluir prurido, eritema, secura da pele e parestesias. As reações de foto-alergia e de alergia de contacto estão igualmente descritas com o gel de Diclofenac⁴⁷. A sua aplicação bi-diária é mais bem tolerada do que a utilização de 5-FU, sendo, no entanto, menos eficaz⁴⁸.

Terapêutica fotodinâmica (recomendação A, grau de evidência I)

A terapêutica fotodinâmica (TFD) atua pela destruição seletiva dos queratinócitos atípicos por ativação duma substância fotossensibilizante, na presença de oxigénio. As células neoplásicas acumulam mais fotossensibilizante do que as células normais. Assim, após ocorrer a foto-ativação dar-se-á consequentemente a foto-termólise seletiva, através da formação de radicais livres de oxigénio. O fotossensibilizante mais utilizado é o ácido 5-amino-levulínico (5-ALA) e um seu derivado lipofílico, o metilaminolevulinato (MAL).

A TFD tem a vantagem de poder ser aplicada a grandes áreas numa única sessão. O ALA e o MAL mostram igual efeito na redução das QA, no entanto, a TFD com ALA pode ser dolorosa para o doente⁴⁹.

Em regra, nas lesões mais espessas é útil proceder a curetagem, antes de aplicar o fotossensibilizador em oclusão 3h antes da iluminação^{50,51}.

Com sessões de 2 tratamentos com TFD com MAL verifica-se a obtenção de resposta completa em quase 90% dos casos aos 3 meses^{25,26,52,53}. Também os resultados cosméticos são muito bons ou excelentes em 98% dos casos^{25,26,52}.

Estão atualmente publicados estudos que comparam a TFD com a criocirurgia, mostrando a vantagem terapêutica da primeira²⁶ coincidindo, igualmente, com a preferência dos doentes^{27,28}.

A TFD é bem tolerada pela maioria dos doentes, sendo o efeito secundário mais importante a sensação de queimadura, particularmente marcada na área frontal. O eritema e o edema resolvem-se em cerca 24 ou 48 horas com formação de crosta que desaparece no espaço de uma semana. Apesar de serem poucos os casos descritos, pode ocorrer dermite de contacto nos doentes tratados com TFD^{54,55}. O maior problema para a utilização da TFD é o custo do fotossensibilizante.

2.3. Novos tratamentos tópicos para as QA

Modificador da resposta biológica – Imiquimod a 3.75%

O Imiquimod a 5%, é eficaz na modificação da resposta biológica, no entanto a resposta inflamatória, embora indolor, é desconfortável para o doente. A nova formulação, a 3,75%, aprovada nos EUA, pode ser usada em áreas grandes, com esquema de aplicação mais simples e em menos tempo (2 vezes ao dia durante 2 semanas) Nesta dosagem é também possível obter tratamento de QA subclínicas^{56,57}.

Modificador da resposta biológica – Resiquimod

O Resiquimod tem um efeito imunomodulador muito semelhante ao Imiquimod, no entanto, o Resiquimod despoleta a ativação das células dendríticas mieloides em vez das células dendríticas plasmocitoides, induzindo mais IL-12 e factor de necrose tumoral do que o Imiquimod⁵⁸. Teoricamente é considerado mais eficaz, com efeitos secundários similares, sendo ainda necessários mais estudos que o comprovem.

Tratamento tópico combinado em baixas doses de 5-FU e Ácido Salicílico

Os efeitos secundários do 5-FU a 5%, são minúsculos pela concentração a 0,5%. O ácido salicílico a 10%, utilizado em diversas hiperqueratoses, possibilita a penetração e o efeito do 5-FU a 0,5%.

Mebutato de Ingenol (Recomendação A, grau de evidência I)

O Mebutato de ingenol (MI) é uma nova molécula aprovada para o tratamento tópico das QA desde Janeiro 2012 nos EUA e desde Novembro de 2012 na Europa. Modelos *in vivo* e *in vitro* sugerem que o MI exerce múltiplas respostas celulares, exercendo, em maiores concentrações, um efeito citotóxico directo com destruição das lesões das QA. Em menores concentrações há a indução de uma resposta inflamatória dependente da proteína *kinase C*, que poderá eventualmente erradicar células epidérmicas displásticas residuais^{59,60,61}.

A eficácia e a segurança do MI foram estudadas em 4 ensaios clínicos duplamente cegos, controlados com veículo e que incluíram 1005 doentes adultos⁶². Com esquema de tratamento de apenas 2 dias (tronco e membros) ou 3 dias (face e couro cabeludo) consecutivos, os doentes tratados com MI apresentaram uma taxa de remoção completa e parcial (>75%) superior à dos doentes tratados com veículo de gel (taxa de remoção completa: 42,2% MI vs. 3,7% placebo na face e couro cabeludo; 34,1% MI vs. 4,7% placebo no tronco e membros; taxa de remoção parcial: 63,9% MI vs. 7,4% placebo na face e couro cabeludo; 49,1% MI vs. 6,9% placebo no tronco e membros). Os efeitos adversos registados foram locais e, regra geral, ligeiros a moderados (eritema, descamação e edema), com posterior resolução sem sequelas. Os autores concluíram que o MI utilizado em 2 ou 3 dias consecutivos é eficaz para o tratamento das QA⁶².

Um estudo posterior⁶³ avaliou a recorrência a 12 meses de QA em doentes tratados com MI em 2 ou 3 dias consecutivos que tinham alcançado a remoção completa ao dia 57. Os resultados demonstraram uma taxa de remoção mantida de 46,1% na face e couro cabeludo e de 44% no tronco e membros, resultados superiores aos obtidos com crioterapia²⁹. Foi ainda avaliada a redução mantida de lesões aos 12 meses em comparação com a avaliação inicial, que foi de 87,2% na face e couro cabeludo e de 86,8% no tronco e membros.

Um ensaio realizado em 24 doentes com pelo menos 3 lesões de QA no antebraço avaliou através de microscopia confocal (MC) o tratamento com MI em 2 dias consecutivos das QA e da área adjacente às lesões⁶⁴. Os resultados avaliados no dia 57 mostram, em relação às lesões clínicas, uma taxa de remoção completa de 44% por avaliação clínica, 28%-34% por avaliação por MC. Em relação às lesões subclínicas adjacentes a avaliação por MC mostrou uma taxa de remoção completa de 56%-72%. Estes dados demonstram a eficácia do MI no tratamento da cancerização actínica com efeito quer nas lesões clínicas quer nas lesões subclínicas adjacentes. Além do mais, os efeitos adversos locais (eritema e descamação) foram menos pronunciados em pele sem QA ou lesões subclínicas.

2.4. Tratamento em doentes transplantados **Imiquimod a 5 %**

Foram realizados 3 estudos multicêntricos em doentes transplantados renais, cardíacos e hepáticos, com 2 saquetas, 3 vezes por semana por 16 semanas. Cerca de metade destes doentes não reagiu ao tratamento.

Artigo de Revisão

As razões para este número elevado não são claras e fica a dúvida se estes doentes são realmente *non-responders* ou se a não resposta se relaciona aos níveis sistémicos de imunossuppressores⁶⁵. Os vários estudos publicados não revelam, neste grupo de doentes, qualquer efeito na rejeição provocado pelo Imiquimod.

Terapêutica Fotodinâmica

A TFD é eficaz no tratamento de QA em doentes transplantados^{66,67}. No entanto, o estudo do efeito preventivo da TFD no desenvolvimento de CEC concluiu que após 2 anos, não parece haver diferença significativa no aparecimento de CEC entre áreas tratadas e não tratadas⁶⁸.

Diclofenac em gel de ácido hialurónico

Num estudo realizado com 32 doentes transplantados, com QA tratadas com Diclofenac *versus* placebo, duas vezes ao dia durante 16 semanas, com estudo do efeito na rejeição, e com seguimento de 2 anos, verificou-se 41% de resultado completo, contra 0% no placebo⁶⁹. No mesmo estudo nenhum doente desenvolveu CEC no mesmo período de 2 anos.

2.5. Outros tratamentos

Retinoides sistémicos (recomendação B, grau de evidência II)

Os retinoides sistémicos são referenciados como potenciais fármacos para o tratamento e prevenção de QA múltiplas⁷⁰. Pensa-se que o efeito da Vitamina A no cancro cutâneo seja dose dependente⁷¹. Para além disso, a utilização de doses baixas de acitretina, pode ser útil em doentes de alto risco, como os doentes com xeroderma pigmentoso ou síndrome dos basaliomas nevoides, ou doentes transplantados^{72,73}.

Retinoides tópicos (recomendação B, grau de evidência II)

A Tretinoína tal como o Retinaldeído têm vindo a ser utilizados em diversas concentrações com resultados díspares em diversos estudos^{66,67}. Num estudo de Kang e colaboradores, o Adapaleno em gel com a aplicação diária mostrou reduzir as QA num período de tratamento de 4 semanas⁷⁷.

Dermabrasão (recomendação C, grau de evidência III)

A eliminação mecânica da epiderme, pode ter efeito na eliminação de QA da cabeça⁷⁸. No entanto, o tratamento com dermabrasão requer anestesia e pode provocar cicatrizes.

Peeling químico (recomendação C, grau de evidência III)

A aplicação tópica de um agente capaz de provocar graus diversos de esfoliação, tais como ácido tricloroacético, os ácidos alfa hidróxi, ou mesmo o fenol, provocam um processo de reparação, com efeito positivo nas QA^{33,79}. Estes agentes podem ter efeito comparável ao 5-FU⁸⁰. No entanto, os doentes poderão sentir desconforto, sensação de queimadura e podem ocorrer discromias e raramente cicatrizes após os tratamentos³³.

Laser (recomendação C, grau de evidência III)

Os Laser ablativos como CO₂ e de Erbium-Yag, podem tratar QA individuais, ou fazer abrasão de áreas maiores. A abrasão (*resurfacing*) pode ser profilática para as QA e reduz a incidência de CEC^{81,82}. Com este tratamento é possível obter uma remissão completa de 91%^{83,84}.

Em comparação com 5-FU, o laser CO₂ tem menos recorrência aos 12 meses^{76,77}. No entanto, devem considerar-se os efeitos secundários como a inflamação, as alterações pigmentares e mesmo as cicatrizes^{83,84}.

Radioterapia (recomendação D, grau de evidência II)

O tratamento de QA com radioterapia não faz sentido nos dias de hoje, dado o efeito carcinogénico da radiação.

2.6. Prevenção (recomendação A, grau de evidência I)

A prevenção das QA é um capítulo de grande importância^{87,88}. A educação do doente torna-se fundamental neste caso e deve incluir a indicação da foto proteção adequada, a importância do autoexame e da deteção precoce de lesões. Os protetores solares são de enorme relevância por diminuírem a radiação UV e por serem emolientes⁸⁸⁻⁹⁰ e são especialmente úteis em doentes de alto risco, como os doentes imunossuprimidos^{91,92}.

CONCLUSÕES

Por falta de dados Europeus relativos aos custos relacionados com os tratamentos para a queratose actínica, são considerados para este efeito os dados publicados nos EUA, nos quais foram registados custos associados às terapêuticas destrutivas 10x superiores aos custos dos tratamentos tópicos. A razão encontrada

para estes custos relaciona-se com a alta frequência da queratose actínica e a escolha em 1ª linha da crioterapia em ambiente de consulta para a resolução da problemática. Esta primeira escolha está relacionada com a eficácia a curto-termo e com a facilidade de aplicação da crioterapia, mas sobretudo com os custos *out of the pocket* associados aos tratamentos tópicos, não totalmente cobertos pelas seguradoras. Neste quadro é fácil perceber a escolha dos dermatologistas pelos tratamentos destrutivos para o tratamento das QA⁹³. No entanto, é de notar que os tratamentos destrutivos e direccionados à lesão, apesar de eficazes e custo-efetivos, não previnem o aparecimento de neoplasias a partir de tecidos displásicos adjacentes à lesão, ao contrário do que acontece com o tratamento com medicamentos tópicos, direccionados à patogénese da doença.

Como ficou demonstrado, o tratamento das queratoses actínicas é mandatário, tendo o clínico ao seu dispor múltiplas opções terapêuticas que vão desde os procedimentos ablativos (cirurgia, laser, curetagem, criocirurgia) dirigidos para tratar uma ou um pequeno número de lesões, aos tratamentos tópicos (terapêutica fotodinâmica, 5-FU, Diclofenac, Imiquimod, Mebutato

de Ingenol, etc.) tanto para lesões individuais, como para tratamento de múltiplas lesões.

Enquanto os tratamentos destrutivos, como a crioterapia, são práticos, acessíveis e proporcionam bons resultados imediatos, os tratamentos tópicos permitem tratar não só as lesões clínicas, como as subclínicas, estando desta forma associados a menores recorrências e melhores resultados a longo-termo.

No entanto, a decisão da escolha do tratamento deve atender a diversos fatores relacionados não só com o aspeto clínico das QA como com as características e especificidades e preferências do doente. Assim, é importante ter em consideração a duração e a evolução das QA e a sua localização e extensão. Relativamente aos aspetos referentes ao doente, é preciso também considerar a sua idade, as suas comorbilidades, o seu grau de colaboração e a pré-existência de neoplasia cutânea ou de outros fatores de risco, como a imunossupressão.

Agradecimentos: O autor agradece à Keypoint, Consultoria Científica pelo apoio e orientação na estruturação e formatação do artigo.

ATTACHMENT - STRENGTH OF RECOMMENDATIONS AND QUALITY OF EVIDENCE (de Berker et al., 2007)

Strength of recommendations

- A - There is good evidence to support the use of the procedure
- B - There is fair evidence to support the use of the procedure
- C - There is poor evidence to support the use of the procedure
- D - There is fair evidence to support the rejection of the use of the procedure
- E - There is no evidence to support the rejection of the use of the procedure

Grades of evidence

- I - Evidence obtained from at least one properly designed, randomized controlled trial
- II-i - Evidence obtained from well-designed controlled trials without randomization
- II-ii - Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytical studies, preferably from more than one centre or research group
- II-iii - Evidence obtained from multiple time series with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s) could also be regarded as this type of evidence
- III - Opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies or reports of expert committees
- IV - Evidence inadequate owing to problems of methodology (e.g. sample size, or length of comprehensiveness of follow up, or conflicts in evidence)

Artigo de Revisão

BIBLIOGRAFIA

1. Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1216-7.
2. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 138-50.
3. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000; 142:1154-9.
4. de Vries E, Coebergh JW, van der Rhee H. Trends, causes, approach and consequences related to the skin-cancer epidemic in the Netherlands and Europe. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006; 150:1108-15.
5. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42(1 Pt2):23-4.
6. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996; 1:136-42.
7. Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J.* 2000; 93:650-5.
10. Ulrich M, Drecoll U, Stockfleth E. Emerging drugs for actinic keratosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2010; 15(4):545-55.
11. Cavalcante AS, Anbinder AL, Carvalho YR. Actinic cheilitis: clinical and histological features. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(3):498-503.
12. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006 Jul; 155(1):9-22.
13. Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41:443-8.
14. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2007; 33(9):1099-101.
15. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RSC. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002; 146:810-5.
16. Quaedy PJ, Tirsi E, Thissen MR, Kerkels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006; 16(4):335-9.
17. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratosis: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18(6): 651-9.
18. Keohane S, Kownacki S, Moncrieff G, Morton C, Peace J, Razzaque A, et al. Actinic (Solar) Keratosis: Primary care treatment pathway. OPCDS Guidelines. September 2012. Acedido a 31 de Julho de 2013.
19. Emmett AJ, Broadbent GD. Shave excision of superficial solar skin lesions. *Plast Reconstr Surg.* 1987; 80(1):47-54.
20. Motley R, Kersey P, Lawrence C; British Association of Dermatologists; British Association of Plastic Surgeons; Royal College of Radiologists, Faculty of Clinical Oncology. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):18-25.
21. Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg.* 2000; 26:728-32.
22. Kalivas J. Cryosurgery of actinic keratoses: the patient's perspective. *Dermatol Surg.* 1996;22(5):486.
23. Zouboulis CC, Röhrs H. Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review *Hautarzt.* 2005; 56(4):353-8.
24. Ceilleuy RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68(1 Suppl 1):S28-38.
25. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:258-62.
26. Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinic acid (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14:99-106.
27. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifemberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008 May; 158(5):994-9.
28. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al; AKtion Investigators. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinic acid-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a

- multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1029-36.
29. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomized study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007; 157 Suppl 2:34-40.
 30. Abadir DM. Combination of topical 5-fluorouracil with cryotherapy for treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol.* 1983; 9:403-4.
 31. Jury CS, Ramraka-Jones VS, Gudi V, Herd RM. A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment *Br J Dermatol.* 2005;153:808-10.
 32. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: a pharmacoeconomic evaluation. *Cutis.* 2002; 70:30-6.
 33. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz PD Jr. A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 1995; 131:176-81.
 34. Levy S, Furst K, Chern W. A pharmacokinetic evaluation of 0.5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2001; 23:908.
 35. Johnson MP, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life threatening toxicity in a dihydropyrimidin-dehydrogenase-deficiency patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 1999; 5:2006-11.
 36. Meijer BU, de Waard-van der, Spek FB. Allergic contact dermatitis because of topical use of 5-fluorouracil (Efudix cream). *Contact Dermatitis.* 2007; 57(1):58-60.
 37. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol.* 1999; 21(1):1-14.
 38. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, Horiuchi T, Tomizawa H, Takeda K, Akira S. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signalling pathway. *Nat Immunol.* 2002; 3(2):196-200.
 39. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005; 9(5):209-14.
 40. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1498-502.
 41. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55(3):537-8.
 42. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(5):714-21.
 43. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(4):547-55.
 44. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J.* 2003; 17(14):2115-7.
 45. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol.* 2007; 156 Suppl 3:25-33.
 46. Pirard D, Vereecken P, Mélot C, Heenen, M. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res.* 2005; 297:185-9.
 47. Kowalzik L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. *Contact Dermatitis.* 2006; 54(6):348-9.
 48. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol.* 2006; 5:156.
 49. Moloney FJ, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007 ; 157(1):87-91.
 50. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S,

Artigo de Revisão

- Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol* 2002; 146:552-67.
51. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al; International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(1):125-43.
52. 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; 48:227-32.
53. Piacquadio DJ, Chen DM, Farber HF, Fowler JF Jr, 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; 140:41-6.
54. Hohwy T, Andersen KE, Sølvsten H, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis to methyl aminolevulinate after photodynamic therapy in 9 patients. *Contact Dermatitis.* 2007; 57(5):321-3.
55. Jungersted JM, Dam TN, Bryld LE, Agner T. Allergic reactions to Metvix (ALA-ME). *Contact Dermatitis.* 2008; 58(3):184-6.
56. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(4):573-81.
57. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62(4):582-90.
58. Gordon KB, Gorski KS, Gibson SJ, Kedl RM, Kieper WC, Qiu X, et al. Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8. *J Immunol.* 2005; 174:1259-68.
59. Ogburne SM, Suhrbier A, Jones B, Cozzi SJ, Boyle GM, Morris M, et al. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res.* 2004; 64:2833-9.
60. Anderson L, Schmiedee GJ, Stough DB, Tschén EH, Ling MR, Stough DB, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:934-43.
61. Zibert JR, Bertelsen M, Grue-Sørensen G, Møller K, Stahlhut M, Eriksson AH. Ingenol Mebutate Penetrates Reconstructed Human Skin In A Gradient Dependent Manner And Clears Subclinical Skin Cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66(4, Suppl. 1):AB152.
62. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012; 366(11):1010-9.
63. Lebwohl M, Shumack S, Stein Gold L, Melgaard A, Larsson T, Tyring SK. Long-term Follow-up Study of Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Actinic Keratoses. *JAMA Dermatol.* 2013; 149:666-70.
64. Ulrich M, et al. Effects of ingenol mebutate 0.05% gel for the treatment of actinic field cancerization including subclinical actinic keratosis - assessment by reflectance confocal microscopy In: American Academy of Dermatology Winter Clinical Meeting; Maui Derm 2013, Kauai, HI, USA, January 18-23, 2013.
65. Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol.* 2005; 141:985-93.
66. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86:25-8.
67. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, et al. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2004; 151:196-200.
68. de Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:569-74.
69. Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical

Artigo de Revisão

- diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2010; 20:482-8.
70. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretinate in treatment of actinic keratosis. A double blind crossover study. *Lancet.* 1982; i:364-5.
71. Alberts D, Ranger-Moore J, Einspahr J, Saboda K, Bozzo P, Liu Y, et al. Safety and efficacy of dose-intensive oral vitamin A in subjects with sundamaged skin. *Clin Cancer Res.* 2004 Mar 15;10(6):1875-80.
72. McNamara IR, Muir J, Galbraith AJ. Acitretin for prophylaxis of cutaneous malignancies after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21:1201-5.
73. Carneiro RV, Sotto MN, Azevedo LS, Ianhez LE, Rivitti EA. Acitretin and skin cancer in kidney transplanted patients. Clinical and histological evaluation and immunohistochemical analysis of lymphocytes, natural killer cells and Langerhans' cells in sun exposed and sun protected skin. *Clin Transplant.* 2005; 19:115-21.
74. Sachsenberg-Studer EM. Tolerance of topical retinaldehyde in humans. *Dermatology.* 1999;199 Suppl 1:61-3.
75. Sorg O, Tran C, Saurat JH. Cutaneous vitamins A and E in the context of ultraviolet- or chemically-induced oxidative stress. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001; 14:363-72.
76. Bollag W, Ott F. Retinoic acid: topical treatment of senile or actinic keratoses and basal cell carcinomas. *Agents Actions.* 1970; 1:172-5.
77. Kang S, Goldfarb MT, Weiss JS, Metz RD, Hamilton TA, Voorhees JJ, et al. Assessment of adapalene gel for the treatment of actinic keratoses and lentigines: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:83.
78. Winton GB, Salasche SJ. Dermabrasion of the scalp as a treatment for actinic damage. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14:661-8.
79. Spira M, Freeman R, Arfai P, Gero FJ, Hardy SB. Clinical comparison of chemical peeling, dermabrasion, and 5-FU for senile keratoses. *J Plast Reconstr Surg.* 1970; 46:61-6.
80. Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, Rehmus WE, Koch RJ, Swetter SM. Facial resurfacing for non-melanoma skin cancer prophylaxis. *Arch Dermatol.* 2006 ; 142(8):976-82.
81. Sherry SD, Miles BA, Finn RA. Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(6):1135-9.
82. Iyer S, Friedli A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick RE. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratoses and non-melanoma skin cancer. *Lasers Surg Med.* 2004; 34(2):114-9.
83. Wollina U, Konrad H, Karamfilov T. Treatment of common warts and actinic keratoses by Er:YAG laser. *J Cutan Laser Ther.* 2001; 3:63-6.
84. Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses--surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis.* 2003; 71: 381-4.
85. Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, Neumann MH, Krekels GA. Recurrence rates and long-term follow-up after laser resurfacing as a treatment for widespread actinic keratoses on the face and scalp. *Dermatol Surg.* 2006; 32(2):261-7.
86. Ostertag JU, Quaedvlieg PJ, van der Geer S, Nelemans P, Christianen ME, Neumann MH, et al. A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Surg Med.* 2006p; 38(8):731-9.
87. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001; 63:8-18.
88. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993; 329:1147-51.
89. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A.. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol.* 2003; 139:451-5.
90. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 354:723-9.
91. Ulrich C, Degen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(6):1805-8.
92. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 2009; 161 Suppl 3:78-84.
93. Warino L, Tusa M, Camacho F, Teuschler H, Fleischer AB Jr, Feldman SR. requency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg.* 2006; 32(8):1045-9.