

Doi: <https://doi.org/10.37497/JMRReview.v5i00.104>

O QUE HÁ DE NOVO NO TRATAMENTO DA QUERATOSE ACTÍNICA? REVISÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

What's new in the treatment of actinic keratosis? Review of randomized clinical trials

Joyce Fernanda Lara¹, Carla Maria de Marque Silva²

¹⁻²Pós-Graduação em Dermatologia. Primum Ensino Superior em Ciências Humanas e da Saúde, São Paulo - SP.

Resumo

Introdução: A queratose actínica (QA) é uma lesão cutânea pré-maligna comum em áreas expostas ao sol, especialmente em indivíduos de pele clara e idosos. Relacionada à exposição crônica à radiação UV, está associada a mutações no gene TP53, comprometendo o controle celular. Embora muitas lesões permaneçam estáveis, até 10% podem evoluir para carcinoma espinocelular, destacando a importância do diagnóstico precoce e tratamento adequado. O diagnóstico é clínico, com confirmação histopatológica em casos suspeitos. Novas abordagens terapêuticas, como agentes tópicos inovadores e técnicas imunomoduladoras, têm se mostrado promissoras na prevenção e tratamento da QA. **Objetivo:** Sintetizar evidências clínicas acerca dos avanços no tratamento da QA. **Método:** Este trabalho foi desenhado como um estudo exploratório, baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. A base de dados escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, utilizando a seguinte estratégia de busca: *actinic[title] AND keratos*[title]*. Foram avaliados trabalhos publicados no último ano (2024-2025), e qualquer estudo clínico randomizado que discutisse o tema proposto foi inicialmente incluído na amostra. **Resultados:** Inicialmente, 11 estudos foram identificados. Após revisão dos títulos e resumos, nenhum foi excluído. **Conclusões:** Os estudos analisados demonstraram avanços promissores no tratamento da QA, destacando-se abordagens eficazes e seguras, como o uso do gel contendo um inibidor da fosfolipase A2 citosólica, a combinação de 5-fluorouracil com terapia fotodinâmica com luz do dia (DL-PDT) e a DL-PDT domiciliar. A aplicação oclusiva de metil-aminolevulinato e a terapia fotodinâmica em duas etapas também se mostraram estratégias eficazes para melhorar a resposta terapêutica e reduzir a dor. Essas intervenções oferecem alternativas viáveis e seguras, com alto nível de satisfação e potencial para ampliar a adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Lesão Cutânea Pré-Maligna, Radiação Ultravioleta, Ceratose, Terapias Tópicas, Diagnóstico Clínico Dermatológico.

Abstract

Background: Actinic keratosis (AK) is a pre-malignant skin lesion common in sun-exposed areas, especially in fair-skinned and elderly individuals. Related to chronic exposure to UV radiation, it is associated with mutations in the TP53 gene, compromising cell control. Although many lesions remain stable, up to 10% can develop into squamous cell carcinoma, highlighting the importance of early diagnosis and appropriate treatment. Diagnosis is clinical, with histopathological confirmation in suspected cases. New therapeutic approaches, such as innovative topical agents and immunomodulatory techniques, have shown promise in the prevention and treatment of AK. **Aim:** To synthesize clinical evidence about advances in the treatment of AK. **Method:** This study was designed as an exploratory study, based on the literature review method with evidence synthesis. The database chosen to select the studies was PUBMED, using the following search strategy: *actinic[title] AND keratos*[title]*. Studies published in the last year (2024-2025) were evaluated, and any randomized clinical study that discussed the proposed topic was initially included in the sample. **Results:** Initially, 11 studies were identified. After reviewing the titles and abstracts, none were excluded. **Conclusions:** The studies analyzed showed promising advances in the treatment of AK, highlighting effective and safe approaches such as the use of a gel containing a cytosolic phospholipase A2 inhibitor, the combination of 5-fluorouracil with daylight photodynamic therapy (DL-PDT) and home DL-PDT. The occlusive application of methyl aminolevulinato and two-step photodynamic therapy have also been shown to be effective strategies for improving therapeutic response and reducing pain. These interventions offer viable and safe alternatives, with a high level of satisfaction and the potential to increase adherence to treatment.



Keywords: Premalignant Skin Lesion, Ultraviolet Radiation, Keratosis, Topical Therapies, Dermatological Clinical Diagnosis.

Introdução

A queratose actínica (QA) é uma lesão cutânea pré-maligna que se desenvolve em áreas da pele cronicamente expostas à radiação ultravioleta (UV), especialmente em regiões como face, couro cabeludo calvo, dorso das mãos e antebraços (JAMES et al., 2024). Clinicamente, manifesta-se como uma placa ou pápula eritematosa, recoberta por escamas secas e ásperas ao toque, que muitas vezes se destacam ao exame físico detalhado (Figura 1). Embora frequentemente assintomáticas, essas lesões podem provocar ardência, prurido ou sangramento, especialmente quando irritadas (THAMM; WELZEL; SCHUH, 2024). A QA é considerada uma condição precursora do carcinoma espinocelular, apresentando risco variável de transformação maligna, sendo, portanto, uma importante condição a ser diagnosticada e tratada precocemente (MALVEHY et al., 2024).



Figura 1 - Queratose actínica.

Fonte: https://en.wikipedia.org/wiki/Actinic_keratosis#/media/File:SolarAcanthosis.jpg

A epidemiologia da QA revela que essa é uma das condições dermatológicas mais comuns em adultos acima de 40 anos, especialmente aqueles com fototipos baixos (I e II na escala de Fitzpatrick) e com histórico de exposição solar prolongada e intermitente (THAMM; SCHUH; WELZEL, 2024). A prevalência da QA aumenta consideravelmente com a idade, atingindo índices superiores a 50% em pessoas com mais de 70 anos que vivem em regiões de clima quente e ensolarado (NALDI; CASSALIA, 2024). Além disso, indivíduos imunossuprimidos, como transplantados de órgãos sólidos, apresentam risco significativamente maior de desenvolver essas lesões, com uma progressão acelerada para carcinoma espinocelular (GEORGE et al., 2024). Essa alta prevalência e potencial de malignização destacam a importância de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes (SCHMITZ; BROGANELLI; BOADA, 2022).

A etiopatogenia da QA está diretamente relacionada à exposição cumulativa à radiação UV, que promove mutações genéticas, especialmente no gene TP53, responsável pelo controle do ciclo celular e reparo do DNA (ZOU et al., 2023). A exposição crônica à luz solar induz dano oxidativo e imunossupressão local, favorecendo a proliferação descontrolada de queratinócitos atípicos (NAIR, 2024). Outros fatores predisponentes incluem o envelhecimento cutâneo, que reduz a capacidade de reparo do DNA, e condições que comprometem a imunidade, como o uso prolongado de imunossupressores e infecções virais, incluindo o papilomavírus humano (HPV), que tem sido associado ao desenvolvimento dessas lesões (WANG et al., 2024b; ZOU et al., 2023). Um breve resumo do processo de formação da queratose actínica pode ser visualizado na Figura 2.

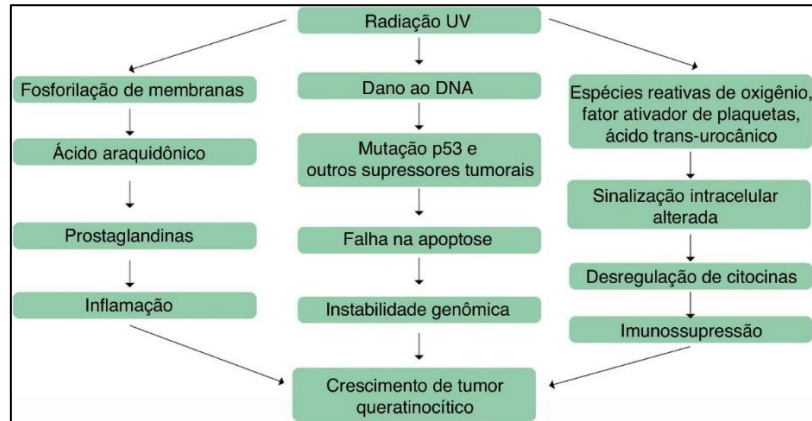


Figura 2 - Etiopatogenia da queratose actínica.
Fonte: Reinehr e Bakos (2019).

Os prejuízos ao paciente com QA vão além do risco oncológico pois, ainda que algumas lesões permaneçam estáveis ou até regredam espontaneamente, a evolução para carcinoma espinocelular pode ocorrer em até 10% dos casos não tratados (THAMM; SCHUH; WELZEL, 2024). Além do potencial maligno, a presença de múltiplas lesões em áreas visíveis pode gerar impacto psicossocial, afetando a autoestima e a qualidade de vida (PHILIPP-DORMSTON et al., 2020). O desconforto físico, associado ao prurido, ardência ou sangramento, contribui ainda mais para o comprometimento do bem-estar desses pacientes (SCHMITZ; BROGANELLI; BOADA, 2022).

O diagnóstico da QA é predominantemente clínico, sendo realizado pela identificação de lesões cutâneas ásperas, descamativas e de coloração variável, que pode oscilar entre tons eritematosos, rosados ou acastanhados (THAMM; WELZEL; SCHUH, 2024). Além disso, a palpação da pele é fundamental para detectar áreas rugosas que podem passar despercebidas à inspeção visual (JAMES et al., 2024). Em casos de dúvida diagnóstica, especialmente quando há suspeita de progressão para carcinoma espinocelular, a biópsia é recomendada para confirmar o diagnóstico histopatológico e avaliar a presença de displasia grave ou invasão dérmica (SCHMITZ; BROGANELLI; BOADA, 2022). Além disso, diante do crescente número de abordagens terapêuticas para o manejo da QA (LYLE; TRAN; EISEN, 2025), é fundamental identificar quais estratégias apresentam maior eficácia e segurança com base nas evidências científicas mais recentes. Portanto, uma revisão de ensaios clínicos randomizados permitirá avaliar o impacto de novas terapias, como agentes tópicos inovadores, técnicas de destruição física mais eficazes e procedimentos que estimulam a resposta imunológica local. Portanto, essa atualização é essencial para guiar a prática clínica e garantir que os pacientes se beneficiem dos avanços mais relevantes no tratamento da QA.

Objetivo

Por meio de uma revisão integrativa da literatura, sintetizar evidências acerca dos avanços no tratamento da QA.

Método

Este trabalho foi desenhado como um estudo exploratório, baseado no método de revisão da literatura com síntese de evidências. A base de dados escolhida para seleção dos trabalhos foi a PUBMED, utilizando a seguinte estratégia de busca: *actinic[title] AND keratos*[title]*. Foram avaliados trabalhos publicados no último ano (2024 - início de 2025), e qualquer estudo clínico randomizado que discutisse o tema proposto foi inicialmente incluído na amostra. Após a leitura dos títulos e resumos, trabalhos que não abordassem o tratamento da QA e que não incluíssem experimentos realizados em humanos foram excluídos do estudo.

Esta revisão seguiu as etapas metodológicas descritas por Souza et al. (2010), que incluem: (a) formulação da questão norteadora; (b) levantamento dos estudos publicados; (c) seleção preliminar de artigos para análise; (d) avaliação crítica dos estudos por especialistas; (e) discussão dos resultados dos artigos avaliados; e (f) síntese das convergências e divergências entre os trabalhos analisados. A pergunta norteadora desta revisão foi: “Qual é a eficácia e a segurança das terapias

mais recentes no tratamento da QA, com base em evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados?”.

Resultados

Inicialmente foram identificados 11 estudos que atenderam a estratégia de busca previamente estabelecida. Após a leitura dos títulos e resumos, todos foram mantidos. Sendo assim, os 11 trabalhos foram lidos integralmente, resumidos e apresentados na próxima seção de acordo com seu ano de publicação. O processo de seleção dos artigos é apresentado na Figura 3. Já a Tabela 1 apresenta um resumo das principais informações relacionadas aos artigos efetivamente selecionados para revisão.

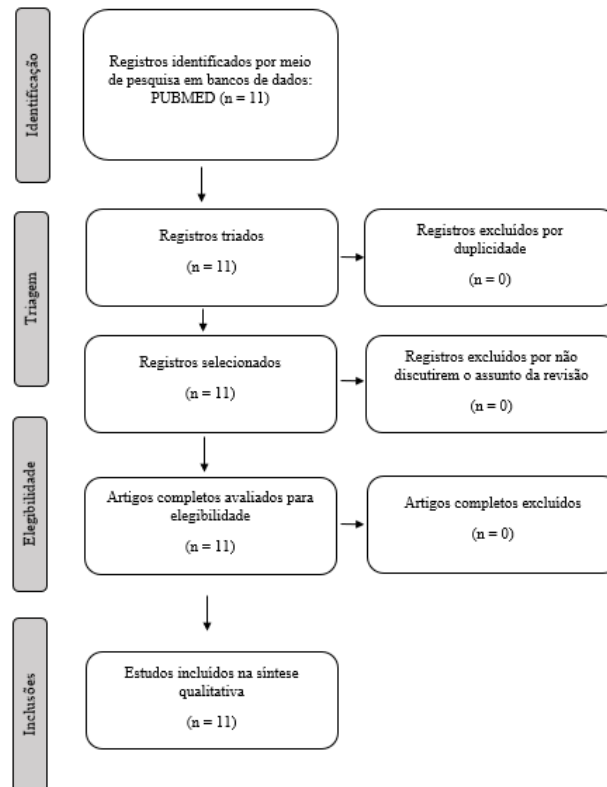


Figura 3 - Processo de seleção dos artigos incluídos na revisão.
Fonte: Dados coletados pelos autores.

Tabela 1 - Resumo dos artigos selecionados para revisão.

Autor / Ano	Título	Tipo de Estudo / Artigo	Amostra	Conclusão
Ortner et al. (2024)	<i>Mobile health technologies in an interventional hybrid study on actinic keratosis: Results from an early phase randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a cytosolic phospholipase A2 inhibitor gel in photodamaged skin</i>	Ensaio híbrido controlado e randomizado de Fase I/IIa	60 pacientes	O inibidor da fosfolipase A2 citosólica (AVX001) mostrou ser seguro, tolerável e eficaz em 18% dos pacientes para depuração de QA, com boa adesão às avaliações remotas.



Saenz-Guirado et al. (2024)	<i>Home-daylight vs clinic-based photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid nanoemulsion (BF-200 ALA) for actinic keratosis: A randomized, single-blind, prospective study</i>	Ensaio clínico randomizado, unicêntrico e de não inferioridade	20 pacientes	A terapia fotodinâmica com luz do dia (DL-PDT) domiciliar foi tão eficaz quanto a clínica, com segurança semelhante e alta satisfação.
Trave et al. (2024)	<i>The impact of occlusive vs non-occlusive application of methyl aminolevulinate on the efficacy and tolerability of daylight photodynamic therapy for actinic keratosis</i>	Estudo prospectivo intraindividual	Não informado	DL-PDT oclusiva foi mais eficaz na limpeza das lesões de QA e não aumentou efeitos adversos.
Wiegell et al. (2024)	<i>Pre-treatment with topical 5-fluorouracil increases the efficacy of daylight photodynamic therapy for actinic keratoses - A randomized controlled trial</i>	Estudo randomizado, intraindividual	60 pacientes	A combinação de 5-fluorouracil (5-FU) + DL-PDT foi mais eficaz, especialmente para QA grau II, embora com mais reações cutâneas locais.
Ulrich et al. (2024)	<i>Effective treatment of actinic keratosis on the hands with red light photodynamic therapy using BF-200 ALA</i>	Estudo randomizado, duplo-cego, intraindividual de fase III	21 pacientes	A terapia fotodinâmica (PDT) com nanoemulsão de ácido 5-aminolevulinico (BF-200 ALA) teve altas taxas de depuração e satisfação, embora com maior dor.
Wang et al. (2024)	<i>Clinical trial of two-step photodynamic therapy for reduced pain in the treatment of precancerous squamous lesions (Actinic keratoses)</i>	Ensaio clínico randomizado	26 pacientes	A PDT em duas etapas reduziu significativamente a dor sem comprometer a eficácia e a satisfação do paciente.
Bierhoff et al. (2024)	<i>High efficacy of red light photodynamic therapy with 10 % aminolevulinic acid gel irrespective of the extent of keratinocyte atypia in actinic keratosis - exploratory post-hoc analysis of three pivotal phase III trials</i>	Análise post-hoc	514 lesões	A PDT com gel de ácido aminolevulinico (ALA) a 10% foi eficaz para QA, independentemente da atipia dos queratinócitos.
Chen et al. (2024)	<i>Liquid nitrogen cryotherapy effectively and safely improves response of thick actinic keratoses lesions by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: A randomized, prospective, single-blind trial</i>	Ensaio clínico randomizado	61 pacientes	A terapia fotodinâmica com nitrogênio líquido (LN-PDT) mostrou maior eficácia para lesões QA de grau II e III, com efeitos adversos e resultados cosméticos similares.



Fredman et al. (2024)	<i>Prebiotic and panthenol-containing dermocosmetic improves tolerance from artificial daylight photodynamic therapy: A randomized controlled trial in patients with actinic keratosis</i>	Ensaio clínico randomizado e intraindividual	20 pacientes	O creme com prebiótico e pantenol melhorou a tolerância e o tempo de cicatrização sem afetar a eficácia.
Kitamura et al. (2025)	<i>Evaluation of four regimens of methyl aminolevulinate mediated by red light to treat actinic keratoses: A randomized controlled clinical protocol</i>	Protocolo clínico randomizado, duplo-cego	144 pacientes	Estudo ainda não concluído; visa avaliar eficácia, recorrência e qualidade de vida em seis meses.
Poostiyani et al. (2025)	<i>Clinical and Dermoscopic Comparison of the Efficacy and Safety of 5% Fluorouracil Topical Cream and 1% Niacinamide Topical Gel in the Treatment of Actinic Keratosis: A Randomized Controlled Trial</i>	Ensaio clínico randomizado	26 pacientes (95 lesões)	O 5-FU foi mais eficaz que a niacinamida, mas apresentou mais efeitos adversos.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

Discussão

Ortner et al. (2024), avaliaram, por meio de um ensaio híbrido controlado e randomizado de Fase I/IIa, a segurança e eficácia de um medicamento antiproliferativo e anti-inflamatório inibidor da fosfolipase A2 citosólica (AVX001) que foi testado usando concentrações de 1%, 3% ou gel de veículo em 60 pacientes com QA, e avaliado na clínica e remotamente. Ao longo de 12 semanas, os pacientes foram avaliados na clínica no início do estudo, no final do tratamento (FT) e no final do estudo (FE), bem como nove vezes remotamente em uma base semanal a quinzenal. Os resultados de segurança que compreenderam reações cutâneas locais (RCL; 0-5), eventos adversos (EA) e cosmese, e foram classificados na clínica e remotamente usando fotografias de *smartphone* (FSP) obtidas pelo paciente e questionários. A eficácia foi avaliada na clínica com base na depuração clinicamente visível da área alvo de QA > 50%. Um total de 55 participantes (91,7%) concluíram o curso de tratamento e a taxa média de envio de FSPs foi alta ($\geq 85\%$), dos quais 93% eram de qualidade suficiente. Nenhum EA sério foi relatado e apenas dois pacientes apresentaram RCL temporária > 2 (numa escala de 0-4); além disso, a cosmese permaneceu estável durante todo o estudo. Com base no perfil leve de EA e RCL, a aplicação diária do gel contendo AVX001 por um mês pareceu segura, tolerável e cosmeticamente aceitável para uso em pacientes com QA. No período FT, o AVX001 atingiu uma resposta sutil ao tratamento com depuração da área-alvo de QA > 50% em 18% dos pacientes. Além disso, as avaliações remotas e clínicas das RCL estavam em alta concordância, sugerindo que o uso de tecnologias de saúde móvel em estudos híbridos de fase inicial de QA não comprometeriam a segurança dos pacientes.

Saenz-Guirado e colaboradores (2024), determinaram a eficácia e a segurança de um tratamento domiciliar de QA que combinava a terapia fotodinâmica de luz diurna (DL-PDT) com um gel contendo nanoemulsão de ácido 5-aminolevulínico (BF-200 ALA) em comparação com a mesma terapia em ambiente clínico. O estudo foi realizado como um ensaio clínico randomizado, unicêntrico e de não inferioridade com dois grupos paralelos. Nove pacientes receberam uma DL-PDT baseada em clínica (grupo 1) e 11 pacientes receberam uma sessão de DL-PDT baseada em casa (grupo 2). Os desfechos primários foram a depuração média de QA por paciente e a taxa total de depuração da lesão de QA 12 semanas após o tratamento. Os desfechos secundários foram o número de QAs restantes e novas QAs aparecendo no campo de tratamento 12 semanas após uma sessão de DL-PDT. A dor durante e 24 horas após o tratamento, bem como as reações cutâneas locais também foram avaliadas. A redução geral das lesões de QA por paciente foi semelhante em ambos os grupos com uma sessão de PDT. Foi observada uma depuração geral de QA por paciente de $10 \pm 4,33$ para o grupo



1 versus $9,73 \pm 2,9$ para o grupo 2 sem diferenças estatisticamente significativas. Em relação à taxa de depuração, embora tenha sido ligeiramente maior no grupo 2 ($71,58 \pm 22,51$ versus $82,1 \pm 11,13$), a análise não mostrou diferenças estatisticamente significativas. A dor leve registrada durante o curso do tratamento e as reações cutâneas locais leves foram semelhantes em ambos os grupos e a satisfação do paciente foi igualmente alta, sem diferenças estatisticamente significativas. Para os autores, a DL-PDT domiciliar auto executada com gel BF-200 ALA foi tão eficaz quanto a realizada em um ambiente clínico, com um perfil de segurança comparável, altos níveis de satisfação do paciente e com vantagens para os pacientes e seus cuidadores, que poderiam aumentar a adesão dos sujeitos ao tratamento.

Trave et al. (2024), compararam a eficácia e tolerabilidade da DL-PDT oclusiva e não oclusiva. Para tanto, conduziram um estudo prospectivo de comparação intraindividual “esquerda/direita”, onde QAs da face ou couro cabeludo foram marcadas em duas áreas de tratamento simétricas. As duas áreas-alvo foram aleatoriamente designadas para DL-PDT com aplicação oclusiva e não oclusiva de metil-aminolevulinato (MAL). A eficácia e o resultado cosmético foram determinados por um investigador “cego”. Lesões em áreas ocluídas apresentaram melhor resposta na taxa de limpeza das lesões ($65,5\%$ versus $35,0\%$) e resultado cosmético. Além disso, não houve diferença na fototoxicidade ou dor entre áreas ocluídas e não ocluídas. Para os pesquisadores, a aplicação oclusiva de MAL melhorou a eficácia da DL-PDT na limpeza de QAs e não aumentou a incidência de EA.

Wiegell e colaboradores (2024), comparam a eficácia da combinação de um creme de 4% de 5-fluorouracil (5-FU) sequencial e DL-PDT com monoterapia com DL-PDT para múltiplas QA. Para tanto, 60 pacientes com um total de 1547 QAs (grau I: 1278; grau II: 246; grau III: 23) foram tratados em duas áreas simétricas (tamanho médio de 75 cm^2) da face ou couro cabeludo, que foram randomizados para (i) creme de 5-FU a 4% duas vezes ao dia por sete dias antes de um único procedimento de DL-PDT e (ii) monoterapia com DL-PDT, sendo que a exposição à luz do dia foi externa ou interna. Doze semanas após o tratamento, 87% de todas as QAs desapareceram após o tratamento com 5-FU+DL-PDT em comparação com 74% após DL-PDT sozinho. Para QAs de grau II, a taxa de resposta da lesão aumentou de 55% com monoterapia com DL-PDT para 79% após 5-FU+DL-PDT. Eritema moderado/grave foi visto em 88% das áreas em tratamento com 5-FU+DL-PDT em comparação com 41% das áreas de DL-PDT dois dias após a exposição à luz. Doze semanas após o tratamento, 75% dos pacientes estavam muito satisfeitos com ambas modalidades. Para os pesquisadores, a combinação de 5-FU e DL-PDT sequenciais foram mais eficazes do que a monoterapia com DL-PDT no tratamento de QAs, especialmente para as de grau II. Além disso, as reações cutâneas locais foram mais pronunciadas após o tratamento combinado, mas nenhum paciente interrompeu-o. Sendo assim, a combinação de 5-FU e DL-PDT foi considerado um tratamento eficaz de grandes áreas de QA, além de ter demonstrado alta adesão e satisfação.

Ulrich et al. (2024), analisaram dados de subgrupos para tratamento de QAs nas mãos por meio de um estudo randomizado, duplo-cego, intraindividual de fase III. Todos os participantes foram submetidos previamente a até duas terapias fotodinâmicas (PDT) de luz vermelha direcionados ao campo com gel de nanoemulsão de BF-200 ALA. As avaliações incluíram dor durante a PDT, taxas de depuração e recorrência, e satisfação. Vinte e quatro participantes tratados nas mãos foram incluídos, entretanto, apenas 21 foram analisados. As taxas de depuração completa com BF-200 ALA foram de 90,9% (com base na lesão) e 76,2% (segundo avaliação dos pacientes), ambas significativamente maiores do que com o veículo. A taxa de recorrência da lesão com BF-200 ALA foi de 29,0% e os EA refletiram o modo de ação. As intensidades médias de dor foram $4,8 \pm 3,8$ (BF-200 ALA) e $0,8 \pm 2,1$ (veículo) em uma escala numérica de classificação de 11 pontos. A maioria dos participantes (81,0%) classificou sua satisfação com o BF-200 ALA como muito boa ou boa. Para os pesquisadores, esta análise de subgrupo indicou que a PDT com BF-200 ALA forneceu um tratamento adequado para lesões de QA nas mãos.

Wang e colaboradores (2024a), investigaram a eficácia da PDT em duas etapas na redução da dor gerada durante o tratamento de distúrbios da pele facial. Para tanto, 26 pacientes com QA foram divididos aleatoriamente em dois grupos; o grupo experimental foi tratado com terapia fotodinâmica em duas etapas e o grupo controle foi tratado com terapia fotodinâmica convencional. A intensidade da dor dos pacientes em diferentes momentos foi avaliada usando a escala numérica de classificação da dor (NRS). Um total de 26 pacientes completou três tratamentos com terapia fotodinâmica com ácido aminolevulinico (ALA-PDT), 13 pacientes em cada grupo. As pontuações médias da NRS dos pacientes no grupo experimental ($3,28 \pm 1,41$, $3,33 \pm 1,43$, $3,42 \pm 1,78$) foram menores do que as do grupo controle ($5,00 \pm 1,94$, $5,09 \pm 1,86$, $4,86 \pm 1,64$) em cada ocasião. A incidência de certos EA foi



menor no grupo experimental do que no grupo controle. Não houve diferença entre os dois grupos em termos de resultado clínico, taxa de recorrência e satisfação do paciente. Para os autores, a terapia fotodinâmica de duas etapas poderia reduzir a dor e a incidência de algumas EA, mas não afetaria a eficácia clínica, a taxa de recorrência e a satisfação do paciente.

Bierhoff et al. (2024), avaliaram se a extensão da atipia dos queratinócitos influenciava a eficácia da PDT no tratamento da QA. Para tanto, realizaram uma análise *post-hoc* de dados histológicos (neoplasia intraepitelial dos queratinócitos (KIN)) e clínicos (Olsen) de lesões biopsiadas de três estudos essenciais que avaliaram a PDT usando gel ou veículo de ácido aminolevulínico (ALA) a 10% e lâmpadas de luz vermelha de espectro estreito ou amplo. No geral, 514 lesões biopsiadas foram consideradas e as taxas de depuração após ALA-PDT foram comparáveis para lesões KIN I-III (88,2%, 92,0% e 87,9%) e Olsen I-II para qualquer tipo de lâmpada. Geralmente, as taxas de depuração foram maiores usando lâmpadas de espectro estreito em comparação com as de amplo espectro. Para ambos os tipos de lâmpadas, a variação nas taxas de depuração de KIN I-III foi baixa, e a depuração foi menor com o veículo. Para os autores, os resultados sugeriam que a PDT de luz vermelha com gel de ALA a 10% era uma opção de tratamento eficaz para QA, independentemente da extensão da atipia dos queratinócitos.

Chen e colaboradores (2024), determinaram a eficácia e a segurança da crioterapia com nitrogênio líquido combinada com PDT em pacientes chineses com QA. Para tanto, um total de 61 pacientes com QA foram selecionados de dois centros clínicos entre agosto de 2018 e agosto de 2023. Eles foram divididos aleatoriamente em um grupo de PDT mais crioterapia com nitrogênio líquido (LN-PDT) e grupo de controle PDT (C-PDT) com 30 pacientes e 31 pacientes, respectivamente. Desses, 27 pacientes no grupo LN-PDT e 28 pacientes no grupo C-PDT completaram as sessões clínicas. Eficácia, EA e resultados cosméticos foram registrados e comparados entre os dois grupos. Três meses após o tratamento final, as taxas de depuração para QAs totais foram de 97,4% (449/461) no grupo LN-PDT e 93,4% (456/488) no grupo C-PDT ($P < 0,05$). Para QAs de grau I, as taxas de depuração foram de 99,2% (234/237) para o grupo LN-PDT e 98,3% (237/241) para o grupo C-PDT. Para lesões de grau II, as taxas de depuração foram de 97,5% (156/160) para o grupo LN-PDT e 91,9% (172/186) para o grupo C-PDT ($P < 0,05$). Para lesões de grau III, as taxas de depuração dos grupos LN-PDT e C-PDT foram de 87,5% (58/64) e 78,7% (47/61), respectivamente. Os dois grupos não apresentaram diferenças significativas em dor, eritema, edema, hiperpigmentação e cicatrização. Além disso, os resultados cosméticos foram principalmente excelentes ou bons em ambos os grupos, sem diferença significativa. Para os autores, a crioterapia com nitrogênio líquido combinada com PDT mostrou maior eficácia em lesões de QA de grau II e grau III do que a PDT sozinha, com os dois grupos demonstrando EA e resultados cosméticos semelhantes.

Fredman et al. (2024), exploraram o potencial de um creme dermocosmético (CD) contendo prebiótico e pantenol com o intuito de aumentar a tolerância e mitigar a RCL induzida pós DL-PDT no tratamento de QAs. Para tanto, realizaram um ensaio clínico randomizado controlado e intraindividual que incluiu 20 pacientes com ≥ 10 QAs em duas áreas simétricas no rosto ou colo, tratados com uma única sessão de DL-PDT artificial. Após o tratamento, as duas áreas foram randomizadas para CD duas vezes ao dia por 14 dias ou sem CD. Os resultados primários incluíram sinais clínicos de RCL classificados de 0 = nenhum a 3 = grave, calculados como uma pontuação composta e avaliados nos dias dois, sete, 14 e 30 pós-tratamento, juntamente com a taxa de eliminação de QA. Os resultados secundários abrangeram eritema medido objetivamente e avaliação clínica e objetiva do fotoenvelhecimento da pele. A aplicação tópica do CD após DL-PDT melhorou significativamente a tolerância pós-tratamento em até duas semanas. No dia dois, a pele tratada com CD apresentou RCL mais suave em comparação à pele sem CD. Essa melhora continuou no dia sete e no dia 14. As medições objetivas mostraram eritema mais brando nas áreas tratadas com CD no dia dois e sete, e a formação de crostas foi resolvida de forma mais eficaz nas áreas tratadas com CD no dia sete (40% *versus* 20%). Nenhuma diferença significativa na taxa de resposta completa da lesão foi observada entre a pele com CD e sem CD, e no dia 30, a avaliação clínica do fotoenvelhecimento demonstrou melhora significativa na despigmentação e na textura da pele em ambos os locais. Além disso, as medições objetivas revelaram despigmentação reduzida na pele tratada com CD e sem CD. Para os pesquisadores, a aplicação de um CD multiuso prebiótico e contendo pantenol aumentou significativamente a tolerância à DL-PDT artificial e acelerou o tempo de cicatrização em até 14 dias após o tratamento. Além disso, o uso do creme CD não afetou a eficácia geral do tratamento com DL-PDT, indicando seu potencial para aumentar o conforto do paciente após o procedimento.



Kitamura e colaboradores (2025), elaboraram uma proposta para comparar a eficácia da aplicação tópica de MAL nas concentrações de 8% e 16%, mediada por luz vermelha, bem como avaliar o impacto de diferentes tempos de incubação (uma ou três horas) no tratamento de QAs da face, num seguimento de seis meses. Este protocolo clínico randomizado, controlado, duplo-cego e de braços paralelos seria composto por quatro grupos: G1 - Grupo Controle - MAL 16% irradiado com 643 nm e 75 J/cm² e tempo de incubação de três horas (n = 36), G2 - MAL 16% e incubação de uma hora (n = 36), G3 - MAL 8% - três horas (n = 36) e G4 - MAL 8% - uma hora (n = 36). O desfecho primário seria a remissão completa da lesão em seis meses. Os desfechos secundários incluiriam sucesso do tratamento (redução de 75% no número inicial de lesões), taxa de recorrência, surgimento de carcinomas de células escamosas (CCE), incidência de EA e melhora na textura da pele, rugas e pigmentação usando uma escala validada. Todos os desfechos seriam avaliados em 30 dias, três e seis meses. Em seis meses, a qualidade de vida seria avaliada usando o questionário *Actinic Keratosis Quality of Life* (AKQoL) e Face-Q. Se os dados forem normais, eles serão submetidos à ANOVA de três vias e apresentados como média \pm desvio padrão (DP). Caso contrário, eles seriam apresentados como mediana e intervalo interquartil e comparados usando os testes de Kruskal-Wallis e Friedman. Variáveis categóricas seriam avaliadas com os testes qui-quadrado, exato de Fisher ou razão de verossimilhança. Além disso, um valor de $p < 0,05$ seria considerado significativo.

Por fim, Poostiyan et al. (2025), compararam a eficácia e a segurança do creme tópico de 5-FU a 5% e do gel tópico de niacinamida a 1% em pacientes com QA. Para tanto, realizaram um ensaio clínico randomizado com 26 pacientes que apresentavam 95 lesões de QA. Os sujeitos foram designados para receber creme tópico de fluorouracil a 5% duas vezes ao dia por quatro semanas ou gel tópico de niacinamida a 1% duas vezes ao dia por três meses. Fotografia e dermatoscopia antes e depois do tratamento foram usadas para avaliar os resultados. A análise da resposta de melhora após o tratamento por meio de pontuações de fotografia e dermatoscopia, bem como as perspectivas dos pacientes, mostrou que o grupo 5-FU teve resultados significativamente melhores do que o grupo niacinamida. No entanto, complicações do tratamento, incluindo queimação, coceira e eritema, foram significativamente mais frequentes no grupo fluorouracil do que no grupo niacinamida. Para os autores, embora o creme de 5-FU a 5% fosse mais eficaz do que o gel de niacinamida a 1% no tratamento de lesões de QA, ele também estava associado a EA mais frequentes.

De modo geral, os estudos avaliados apresentaram tanto concordâncias quanto discordâncias em relação à segurança, eficácia e adesão dos tratamentos para QA. Em relação à segurança, todos os estudos destacaram perfis favoráveis, com poucos EA graves e boa tolerância ao tratamento, embora o estudo de Wiegell et al. (2024) tenha relatado maior incidência de eritema após a combinação de 5-FU + DL-PDT. No que diz respeito à eficácia, embora todos os tratamentos tenham apresentado resultados positivos, houve variações nas taxas de sucesso. A combinação de 5-FU + DL-PDT mostrou superioridade na eliminação de QA de grau II, enquanto a aplicação oclusiva de MAL potencializou a eficácia da DL-PDT na limpeza das lesões. O estudo de Ortner et al. (2024) apresentou uma taxa mais modesta de depuração (18%), destacando uma resposta sutil ao tratamento com AVX001. Quanto à adesão e satisfação, todos os estudos apontaram resultados satisfatórios, com destaque para a alta taxa de participação e a eficácia do monitoramento remoto por fotografias no estudo de Ortner et al. (ORTNER et al., 2024), bem como para a conveniência do tratamento domiciliar no estudo de Saenz-Guirado et al. (2024). Assim, embora todos os tratamentos tenham demonstrado segurança e boa aceitação pelos pacientes, há diferenças na eficácia e nas abordagens que devem ser consideradas na escolha terapêutica.

Conclusão

Os estudos analisados demonstraram avanços promissores no tratamento da QA, destacando-se abordagens eficazes e seguras, como o uso do gel AVX001, a combinação de 5-FU com DL-PDT e a DL-PDT domiciliar. A aplicação oclusiva de MAL e a PDT em duas etapas também se mostraram estratégias eficazes para melhorar a resposta terapêutica e reduzir a dor. Essas intervenções oferecem alternativas viáveis e seguras, com alto nível de satisfação e potencial para ampliar a adesão ao tratamento.

Referências

BIERHOFF, E. et al. High efficacy of red light photodynamic therapy with 10 % aminolevulinic acid gel irrespective of the extent of keratinocyte atypia in actinic keratosis - exploratory post-hoc analysis



of three pivotal phase III trials. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 50, p. 104361, dez. 2024.

CHEN, H. et al. Liquid nitrogen cryotherapy effectively and safely improves response of thick actinic keratoses lesions by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: A randomized, prospective, single-blind trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 50, p. 104363, dez. 2024.

FREDMAN, G. et al. Prebiotic and panthenol-containing dermocosmetic improves tolerance from artificial daylight photodynamic therapy: A randomized controlled trial in patients with actinic keratosis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 50, p. 104394, dez. 2024.

GEORGE, C. D. et al. Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Dermatology**, v. 190, n. 4, p. 465-476, 15 mar. 2024.

JAMES, W. D. et al. **Andrews' Diseases of the Skin E-Book: Clinical Dermatology**. [s.l.] Elsevier Health Sciences, 2024.

KITAMURA, R. H. et al. Evaluation of four regimens of methyl aminolevulinate mediated by red light to treat actinic keratoses: A randomized controlled clinical protocol. **PLoS One**, v. 20, n. 2, p. e0318109, 2025.

LYLE, R. E.; TRAN, L. H.; EISEN, D. B. Innovations in Actinic Keratosis. **Dermatologic Clinics**, v. 43, n. 1, p. 77-94, jan. 2025.

MALVEHY, J. et al. Actinic keratosis: Current challenges and unanswered questions. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 38 Suppl 5, p. 3-11, jul. 2024.

NAIR, C. Prevention, diagnosis and treatment of actinic keratosis. **Prescriber**, v. 35, n. 2, p. 19-24, 2024.

NALDI, L.; CASSALIA, F. Actinic keratosis epidemiology: the good, the bad and the ugly. **The British Journal of Dermatology**, v. 190, n. 4, p. 457-458, 15 mar. 2024.

ORTNER, V. K. et al. Mobile health technologies in an interventional hybrid study on actinic keratosis: Results from an early phase randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of a cytosolic phospholipase A2 inhibitor gel in photodamaged skin. **Experimental Dermatology**, v. 33, n. 4, p. e15068, abr. 2024.

PHILIPP-DORMSTON, W. G. et al. Patient-centered management of actinic keratosis. Results of a multi-center clinical consensus analyzing non-melanoma skin cancer patient profiles and field-treatment strategies. **The Journal of Dermatological Treatment**, v. 31, n. 6, p. 576-582, set. 2020.

POOSTIYAN, N. et al. Clinical and Dermoscopic Comparison of the Efficacy and Safety of 5% Fluorouracil Topical Cream and 1% Niacinamide Topical Gel in the Treatment of Actinic Keratosis: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 24, n. 2, p. e16676, fev. 2025.

REINEHR, C. P. H.; BAKOS, R. M. Ceratoses actínicas: revisão dos aspectos clínicos, dermatoscópicos e terapêuticos. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 94, n. 6, p. 637-657, 1 nov. 2019.

SAENZ-GUIRADO, S. et al. Home- vs clinic-based daylight photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid nanoemulsion (BF-200 ALA) for actinic keratosis: A randomized, single-blind, prospective study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 46, p. 104031, abr. 2024.



SCHMITZ, L.; BROGANELLI, P.; BOADA, A. Classifying Actinic Keratosis: What the Reality of Everyday Clinical Practice Shows Us. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 21, n. 8, p. 845-849, 1 ago. 2022.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, mar. 2010.

THAMM, J. R.; SCHUH, S.; WELZEL, J. Epidemiology and Risk Factors of Actinic Keratosis. What is New for The Management for Sun-Damaged Skin. **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 14, n. 3 S1, p. e2024146S, 1 set. 2024.

THAMM, J. R.; WELZEL, J.; SCHUH, S. Diagnosis and therapy of actinic keratosis. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG**, v. 22, n. 5, p. 675-690, maio 2024.

TRAVE, I. et al. The impact of occlusive vs non-occlusive application of methyl aminolevulinate on the efficacy and tolerability of daylight photodynamic therapy for actinic keratosis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 46, p. 104049, abr. 2024.

ULRICH, M. et al. Effective treatment of actinic keratosis on the hands with red light photodynamic therapy using BF-200 ALA. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 49, p. 104280, out. 2024.

WANG, Y. et al. Clinical trial of two-step photodynamic therapy for reduced pain in the treatment of precancerous squamous lesions (Actinic keratoses). **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 49, p. 104294, out. 2024a.

WANG, Z. et al. Advancements in elucidating the pathogenesis of actinic keratosis: present state and future prospects. **Frontiers in Medicine**, v. 11, p. 1330491, 2024b.

WIEGELL, S. R. et al. Pre-treatment with topical 5-fluorouracil increases the efficacy of daylight photodynamic therapy for actinic keratoses - A randomized controlled trial. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 46, p. 104069, abr. 2024.

ZOU, D.-D. et al. Single-cell sequencing highlights heterogeneity and malignant progression in actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma. **eLife**, v. 12, p. e85270, 15 dez. 2023.