



# Surgical & Cosmetic Dermatology

www.surgicalcosmetic.org.br/

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

*Clinical characteristics of actinic keratoses and their histological correlations: suggestion for a clinical severity scale*

DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2022140083>

### RESUMO

**Introdução:** as queratoses actínicas são lesões pré-malignas com risco de transformação para carcinoma espinocelular invasivo. Não há correlação identificada entre classificação clínica e grau histológico destas lesões.

**Objetivos:** correlacionar as características clínicas das queratoses actínicas dos antebraços e dorso das mãos com o grau de atipia histológica (*Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia*); desenvolver e validar uma escala de gravidade clínica correlacionada ao grau histológico das queratoses actínicas.

**Métodos:** estudo transversal com 162 queratoses actínicas avaliadas clinicamente quanto a diâmetro, eritema, infiltração, hiperqueratose e exulceração; biopsiadas 34 lesões com diferentes padrões. As características clínicas foram correlacionadas com o grau de atipia histológica e a expressão de p53 e Ki-67.

**Resultados:** apenas o diâmetro das lesões correlacionou-se significativamente com o grau de atipia ( $p=0,04$ ), e apenas o eritema, a hiperqueratose e o diâmetro correlacionaram-se 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;  $p=0,01$ ).

**Conclusões:** desenvolveu-se um escore composto por diâmetro, hiperqueratose e exulceração correlacionado com o grau histológico das queratoses actínicas dos membros superiores.

**Palavras-chave:** Carcinoma de Células Escamosas; Carcinoma In Situ; Queratose Actínica; Neoplasias

### ABSTRACT

**Introduction:** Actinic keratoses are premalignant lesions with a risk of transformation to invasive squamous cell carcinoma. There is no identified correlation between clinical classification and histological grade of these lesions.

**Objectives:** To correlate the clinical characteristics of actinic keratoses of the forearms and back of the hands with the degree of histological atypia (*Keratinocyte Intraepidermal Neoplasia*); to develop and validate a clinical severity scale correlated with the histological grade of actinic keratoses.

**Methods:** Cross-sectional study with 162 actinic keratoses clinically evaluated for diameter, erythema, infiltration, hyperkeratosis, and exulceration and 34 lesions with different patterns were biopsied. Clinical features were correlated with the degree of histological atypia and p53 and Ki-67 expression.

**Results:** Only the diameter of the lesions was significantly correlated with the degree of atypia ( $p=0.04$ ), and only the erythema, hyperkeratosis, and the diameter linked with the immunohistochemical markings. A clinical score including diameter, hyperkeratosis, and exulceration was developed, which associated significantly with the degree of atypia (Spearman's  $Rho=0.43$ ;  $p=0.01$ ).

**Conclusions:** A score composed of diameter, hyperkeratosis, and exulceration correlated with the histological grade of actinic keratoses of the upper limbs was developed.

**Keywords:** Carcinoma in situ; Carcinoma squamous cell; Keratosis actinic; Skin diseases

## Artigo original

### Autores:

Guilherme de Oliveira Arruda<sup>1</sup>  
Anna Carolina Miola<sup>1</sup>  
Hélio Amante Miot<sup>1</sup>  
Juliano Vilaverde Schmitt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista,  
Divisão de Dermatologia e  
Radioterapia, Botucatu (SP), Brasil.

### Correspondência:

Anna Carolina Miola  
Email: [anna.c.miola@unesp.br](mailto:anna.c.miola@unesp.br)

### Fonte de financiamento:

FUNADERM.

**Conflito de interesses:** Nenhum.

**Data de submissão:** 02/08/2021

**Decisão Final:** 21/08/2021

**Como citar este artigo:** Arruda GO, Miola AC, Miot HA, Schmitt JV. Características clínicas das ceratoses actínicas e suas correlações histológicas: sugestão de escala de gravidade clínica. *Surg Cosmet Dermatol*. 2022;14:e20220083.



## INTRODUÇÃO

Queratoses actínicas (QAs) são as lesões pré-malignas mais frequentes na raça humana, e clinicamente descritas como placas eritemato-descamativas de crescimento lento, secas, com leve ou sem infiltração da base, localizadas principalmente em áreas fotoexpostas, como o couro cabeludo, a face, a região cervical, a parte superior do tronco e as extremidades.<sup>1</sup>

Em 1999, Yantsos propôs uma 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 Intraepidermal Neoplasia*).<sup>2</sup>

As lesões KIN 1, consideradas de baixo grau histológico, apresentam atipia somente no terço inferior da epiderme e, teoricamente, baixa probabilidade de transformação maligna. Já as lesões KIN 2 e KIN 3, consideradas de alto grau histológico, possuem, respectivamente, atipia nos dois terços inferiores e em toda a epiderme, e possuiriam maior chance de malignização.<sup>2</sup>

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. Não há ainda, no entanto, uma classificação clínica que buscou correlacionar-se com o grau histológico das QAs segundo o KIN.<sup>3,4</sup>

O presente estudo avaliou a correlação entre as características clínicas das QAs e o grau de atipia no exame histopatológico, assim como o efeito combinado das características clínicas no desenvolvimento de uma classificação clínica com melhor correlação entre clínica e o grau de atipia histológica das QAs dos membros superiores.

## MÉTODOS

Estudo transversal, conduzido no período de fevereiro de 2019 a maio de 2019 no Ambulatório de Dermatologia Oncológica. Foram avaliados nove pacientes com diagnóstico de QAs nos antebraços e dorso das mãos, e biopsiadas 34 lesões com características clínicas distintas. As biópsias foram realizadas por excisão elíptica com margens de 2mm após demarcação dos seus limites clínicos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (Parecer 1.874.384).

Os critérios de inclusão foram: ser maior de 18 anos de idade; apresentar lesões 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 com carcinomas invasivos; apresentar até 20 QAs por região anatômica examinada.

Foram excluídos pacientes com qualquer genodermatose, imunossuprimidos, aqueles previamente submetidos à radioterapia, usuários prévios de retinoides via sistêmica e os submetidos a qualquer tratamento clínico para QAs em um tempo inferior a seis meses.

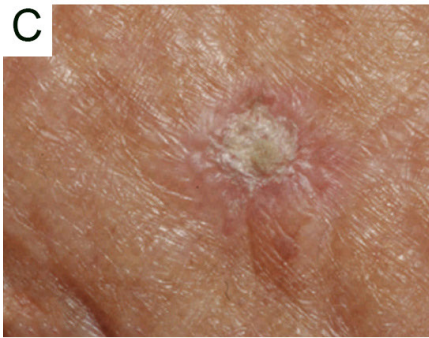
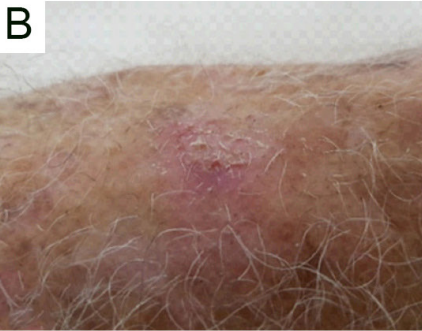
Foram avaliadas cinco características clínicas de forma independente por dois dermatologistas: diâmetro em milímetros, eritema, infiltração, hiperqueratose e exulceração. A tabela 1 detalha a graduação clínica utilizada, e a figura 1 a ilustra com fotografias.

Foram examinadas clinicamente, no total, 162 lesões. Destas, 34 lesões com diferentes características clínicas foram submetidas à excisão.

As biópsias foram fixadas em formalina 10% tamponada, incorporadas em blocos de parafina, submetidas a cortes histológicos transversais de 4µm no centro da lesão e, posteriormente, coradas por hematoxilina & eosina. Após a confirmação do

**TABELA 1: Características clínicas avaliadas em cada lesão de queratose actínica**

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



**Figura 1:**

\* **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 (área sangrante se deve à injeção de anestésico).  
**E** - Eritema grau 2, infiltração grau 1, hiperqueratose grau 1, exulceração grau 2

diagnóstico histopatológico das QAs, todas foram graduadas de acordo com o escore KIN por dois 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 à coloração para detecção de Ki-67 e p53 por meio 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 murinho 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. O 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 Ki-67 dos queratinócitos foi avaliada no epitélio lesional e perilesional de forma semiquantitativa por dois dermatologistas titulados. Atribui-se a numeração de zero a três, 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 por meio da soma da numeração atribuída ao percentual de núcleos marcados e à intensidade da reação, tendo valor mínimo de zero e máximo de seis.<sup>5,6</sup>

As variáveis categóricas foram representadas pelos valores absolutos, proporcionais ou percentuais. As variáveis contínuas foram descritas quanto à tendência central pela média e pelo 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 por meio do coeficiente de correlação intraclass, medidas únicas.

Para análise estatística, o diâmetro também foi classificado em três categorias: até 5mm (inclusive); entre 5 e 10mm (inclusive); e acima de 10mm.

A correlação estatística entre as características clínicas, o grau histológico e a 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 nove pacientes, sendo cinco mulheres e quatro 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, oito pacientes apresentavam fototipo II e um 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 (diâmetro mediano= 5 [p25-p75: 4-8]milímetros), com eritema ausente ou discreto (grau 1), planas (grau 1), com descamação evidente (grau 2) e sem exulceração (grau 1).

A avaliação histológica de 34 lesões identificou cinco lesões KIN 1 (14,7%), 21 lesões KIN 2 (61,7%) e oito lesões KIN 3 (23,6%). Quanto ao tipo histológico predominante, houve 23 lesões hipertróficas, seis atróficas, uma acantolítica e quatro liquenoides. O infiltrado inflamatório foi ausente ou leve em 14 lesões, moderado em 16 lesões e intenso em quatro 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).

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).

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

Para avaliação combinada da correlação das características clínicas com o KIN, as mesmas foram submetidas a uma modelo de regressão com ajuste por meio do processo “backward-stepwise”, incluindo todas as variáveis no modelo inicial e, poste-

**TABELA 2: Frequência de cada característica clínica das queratoses actínicas examinadas e biopsiadas**

Característica clínica	Graduação clínica	Total de QAs examinadas	Total de QAs biopsiadas
		N=162(%)	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)	19 (56)
	Grau 2	27 (17)	15 (54)
Hiperqueratose	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)

**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)*	4,1	0,04

\*Qui-quadrado de tendência

\*\* Rho de Spearman

**TABELA 4: Correlação entre as características clínicas das queratoses actínicas e a expressão epitelial de p53 e Ki-67**

	Lesional				Perilesional			
	p53*	p	Ki-67*	p	p53*	p	Ki-67*	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	0,6	-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:  $p \leq 0,05$ **TABELA 5: Correlação entre o grau de neoplasia intraepitelial de queratinócitos (KIN) e a expressão epitelial de p53 e Ki-67**

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

**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	0,3

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

riormente, deixando-se apenas aquelas com  $p \leq 0,3$  no modelo final, conforme ilustrado na tabela 6.

Foi definido um escore com a soma das características de diâmetro, hiperqueratose e exulceração, com a pontuação atribuída a cada grau, ilustrado na tabela 7. O coeficiente de correlação intraclasse para o escore clínico entre os dois avaliadores foi de 0,71 (IC 95%: 0,59 a 0,79).

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 três 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 à identificação de lesões com escore maior ou igual a três (indicativo de KIN 3) foi de 0,69 (Cohen's Kappa).

## DISCUSSÃO

No presente estudo, verificamos, de um modo geral, uma baixa correlação entre as características clínicas e o grau histológico das QAs, havendo uma associação significativa apenas com o diâmetro das lesões.

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 quatro vezes maior de transplantados renais desenvolverem CECs em áreas da pele que apresentassem pelo menos uma CA com  $1\text{cm}^2$  de área.<sup>7,8,9</sup>

Por outro lado, a avaliação do KIN proposta por Yantsos *et al.* em 1999 recomenda 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.<sup>2</sup>

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

Característica	Descrição	Pontos
Diâmetro	0 a 5mm	0
	6 a 10mm	1
	Maior que 10mm	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

Encontramos uma relação inversa entre o tamanho e o grau KIN da lesão e a expressão de p53 perilesional ( $p=0,04$ ). A redução da proteína p53 ao redor das lesões de maior diâmetro sugere maior atividade do campo de cancerização adjacente pelo menor efeito antitumoral desta proteína. A perda da função de p53 em estudos animais levou à aneuploidia e ao acúmulo de mutações nos tumores.<sup>5,9,10</sup>

Corroborando os achados de Marinescu et al. (2016), não identificamos correlação entre os graus de KIN e a expressão de p53 ou Ki-67 lesional ( $p=0,15$ ;  $p=0,31$ , respectivamente). Em um estudo de 2016, Herfordt et al. também demonstraram não haver relação entre o grau de atipia da epiderme em QAs e a expressão da proteína p53.<sup>11,12</sup>

Houve uma associação significativa entre a hiperqueratose, avaliada clinicamente, e a expressão de Ki-67 lesional e pe-

rilesional ( $p<0,01$  e  $p=0,03$ , respectivamente), indicando maior atividade proliferativa da lesão hiperqueratótica. Neste mesmo sentido, em estudo de 2013, Pimentel et al. identificaram CECs invasivos associados apenas a QAs classificadas histologicamente como comuns ou hipertróficas, o que sugere a hiperqueratose como marcador para evolução invasiva das lesões.<sup>5,13</sup>

Apesar da baixa correlação clínico-patológica, o estudo permitiu a definição de um escore clínico das QAs dos antebraços com a categorização do diâmetro, a hiperqueratose em três graus e a presença ou não de exulceração que correlacionou-se moderadamente com o grau histológico. Assim como na análise das lesões pré-malignas de colo uterino, a previsão clínica do nível de atipia das QAs pode orientar terapias mais ou menos agressivas e, quando analisadas em conjunto, dimensionar a atividade do campo de cancerização da região. ●

## REFERÊNCIAS:

- Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-34.
- 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(1):3-14.
- Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1303-7.
- Olsen EA, Abernethy ML, Kulp-Shorten C, Callen JP, Glazer SD, Huntley A, et al. A double-blind, vehicle-controlled study evaluating masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt 1):738-43.

5. 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(4):325.
6. 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.
7. 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(1):162-4.
8. Jiyad Z, Marquart L, O'Rourke P, Green AC. Incidence and regression of actinic keratoses in organ transplant recipients. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):77-81.
9. Nindl I, Gottschling M, Krawtchenko N, Lehmann MD, Röwert-Huber J, Eberle J, 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.
10. Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Baranov E, Hoffman RM, Lowe SW. Dissecting p53 tumor suppressor functions in vivo. *Cancer Cell.* 2002;1(3):289-98.
11. Marinescu A, Stepan AE, Mărgăritescu C, Marinescu AM, Zăvoi RE, Simionescu CE, et al. P53, p16 and Ki67 immunoexpression in cutaneous squamous cell carcinoma and its precursor lesions. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(2 Suppl):691-6.
12. Heerfordt IM, Nissen CV, Poulsen T, Philipsen PA, Wulf HC. Thickness of actinic keratosis does not predict dysplasia severity or P53 expression. *Sci Rep.* 2016;6:33952.
13. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expressão de marcadores de proliferação celular e apoptose no carcinoma espinocelular de pele e ceratose actínica. *An Bras Dermatol.* 2009;84(5):469-75.

#### CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

**Guilherme de Oliveira Arruda**  ORCID 0000-0001-7721-1920

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica da literatura.

**Anna Carolina Miola**  ORCID 000-0001-8926-734X

Aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Hélio Amante Miot**  ORCID 0000-0002-2596-9294

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

**Juliano Vilaverde Schmitt**  ORCID 0000-0002-7975-2429

Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do estudo; elaboração e redação do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.