



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE TECNOLOGIA E RECURSOS NATURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E
GESTÃO DE RECURSOS NATURAIS – PPGEGRN**



LUCIANA SILVEIRA RABELLO DE OLIVEIRA

**IMPACTOS SÓCIOECONÔMICOS E AMBIENTAIS DO MELANOMA
CUTÂNEO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO EM CAMPINA GRANDE**

Campina Grande – PB

Dezembro/2024

LUCIANA SILVEIRA RABELLO DE OLIVEIRA

**IMPACTOS SÓCIOECONÔMICOS E AMBIENTAIS DO MELANOMA
CUTÂNEO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO EM CAMPINA GRANDE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Gestão de Recursos Naturais da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de mestre/doutor em Engenharia e Gestão de Recursos Naturais.

Área de concentração: Engenharia de Recursos Naturais

Orientador: Prof. Dr. Madson Tavares Silva

Campina Grande – PB

Dezembro/2024

O48i

Oliveira, Luciana Silveira Rabello de.

Impactos sócioeconômicos e ambientais do melanoma cutâneo :
estudo epidemiológico em Campina Grande / Luciana Silveira Rabello de
Oliveira. – Campina Grande, 2024.

72 f. : il. color.

Tese (Doutorado em Engenharia e Gestão de Recursos Naturais) –
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Tecnologia e
Recursos Naturais, 2024.

"Orientação: Prof. Dr. Madson Tavares Silva".

Referências.

1. Câncer de Pele. 2. Neoplasia Cutânea. 3. Histopatologia. 4. Perfil
Epidemiológico – Melanoma – Campina Grande – PB. I. Silva, Madson
Tavares. II. Título.

CDU 616-006.81(813.3)(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E GESTÃO DE RECURSOS NATURAIS
Rua Aprigio Veloso, 882, - Bairro Universitário, Campina Grande/PB, CEP 58429-900

FOLHA DE ASSINATURA PARA TESES E DISSERTAÇÕES

LUCIANA SILVEIRA RABELLO DE OLIVEIRA

IMPACTOS SÓCIOECONÔMICOS E AMBIENTAIS DO MELANOMA CUTÂNEO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO EM CAMPINA GRANDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Gestão de Recursos Naturais da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito parcial para obtenção do título de mestre/doutor em Engenharia e Gestão de Recursos Naturais.

Aprovada em: 17/12/2024

BANCA EXAMINADORA

Dr.(a.) **Madson Tavares** (Orientador PPGEGRN).

Dr.(a.) **Viviane Farias Silva/PPGEGRN** (Examinador Interno).

Dr.(a.) **Vicente Silva/PPGEGRN** (Examinador Interno).

Dr.(a.) **Amanda dos Santos Gomes/UFCG** (Examinador Externo).

Dr.(a.) **João Hugo/UEPB** (Examinador Externo).



Documento assinado eletronicamente por **MADSON TAVARES SILVA, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 08/04/2025, às 10:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **VIVIANE FARIAS SILVA, COORDENADORA DE PÓS GRADUAÇÃO**, em 08/04/2025, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **AMANDA DOS SANTOS GOMES, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 09/04/2025, às 08:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Hugo Baracuy da Cunha Campos, Usuário Externo**, em 09/04/2025, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **VICENTE DE PAULO RODRIGUES DA SILVA, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 10/04/2025, às 10:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **5088975** e o código CRC **179D2B7A**.

DEDICATÓRIA

Dedico essa conquista em primeiro lugar à Deus, por ser fonte eterna e perene de inspiração, de sabedoria e amor. À Professora Maria Luiza Rabello (in memoriam), por todo aprendizado e amor depositado ao ensino. A ela agradeço todos os momentos e todo aprendizado que pude conquistar. Referenciá-la hoje me faz reviver o filósofo Hegel: “Nada de grande se realiza no mundo sem paixão”. Ao meu pai, por ser fonte de inspiração e apoio e a minha família, minha maior riqueza e força que impulsiona sempre para realização de sonhos.

AGRADECIMENTOS

Um dos maiores mestres da Dermatologia do mundo, o professor Anthony du Vivier, inicia o capítulo de seu livro fazendo uma referência de gratidão aos professores que lhe ensinaram o caminho da Dermatologia. À exemplo desse autor, gostaríamos de iniciar agradecendo aos professores que me ensinaram o caminho do academicismo. A todos que ousaram, que viveram e vivem por algo maior e que contribuíram direta ou diretamente com a minha evolução e fizeram parte dessa história.

Primeiramente gostaria de agradecer ao meu orientador Prof. Dr. Madson Tavares, pelo apoio incondicional e paciência ao longo de todo o processo de elaboração deste trabalho. Através do seu respeito, compreendeu a importância da interdisciplinaridade e permitiu a inclusão desse trabalho no cenário de recursos naturais. Respeitar as diferenças e contribuir com a evolução de muitos, é privilégio de poucos. Segundo, gostaria de agradecer também ao professor Vicente, que primeiramente me incentivou a fazer o doutorado. Às professoras doutoras Carminha Pinto e Amanda Gomes que contribuíram com sugestões valiosas na elaboração do projeto.

Também gostaria de agradecer a minha família, meu esposo, Vieira e meus filhos Lucas, Letícia e Lorena, pelo apoio, compreensão e suporte em todos os momentos presentes.

Por fim, agradeço aos meus amigos Dr. Wagner e Dra. Virgínia Almeida do laboratório UCD por toda abertura e dedicação na coleta de dados. Vocês foram essenciais na realização desse projeto. A vocês toda a minha admiração, respeito e gratidão.

Chegar até aqui não foi fácil. No meio do caminho, enfrentamos uma pandemia. Vivenciamos angústias, tristezas e incertezas. De mudança de projeto à familiares acometidos pela doença, o medo e a desistência se fez presente em muitos momentos. Chegar ao fim parece um sonho. Mas não sonhamos só. Sonhamos no balanço divino. Na ordem cósmica de um Deus infinito e bom, que nos concebe o dom da vida e a arte de viver. Por isso, chegamos até aqui; com a gratidão e a certeza do aprendizado que levarei na alma e no peito.

Assim com muito orgulho e honra, reconhecendo a grandeza da missão de nossos antecessores e compreendendo que a grandeza nunca é um fato consumado, consagro esse momento aos nossos colegas do porvir...

RESUMO

O melanoma é o câncer de pele com maior taxa de mortalidade, apesar de representar 5% do número total de casos. Sua incidência vem aumentando progressivamente nas últimas décadas no mundo, porém a real magnitude do problema não é conhecida, principalmente, na nossa região. Estudos descritivos do Melanoma primário nas diversas localidades são importantes e necessários para que se possa aperfeiçoar as medidas preventivas dessa patologia e auxiliar políticas de saúde pública de prevenção, diagnóstico e melhor intervenção, diminuindo o impacto da doença no âmbito social. Com o objetivo de avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, provenientes da cidade de Campina Grande, Paraíba, entre 1996 e 2021; foi realizado um estudo epidemiológico transversal, de cunho retrospectivo, com análise quantitativa e qualitativa dos dados. As variáveis estudadas foram: gênero, idade, localização anatômica do tumor, tipo histológico, nível de invasão (Clark), espessura tumoral (Breslow), presença de infiltrado inflamatório e ulceração. Os dados foram analisados no programa R, apresentados de forma descritiva e vários testes foram utilizados em função dos índices absolutos e percentuais encontrados. Dos 1060 exames cadastrados com diagnóstico positivo para melanoma, foram encontrados 642 casos de melanoma cutâneo primário. A maioria (72%) dos casos foram considerados como invasivo, com proporção semelhante entre homens e mulheres. O melanoma extensivo superficial foi o subtipo mais frequente, encontrado em 70% dos tumores in situ e 41% dos invasivos. Os tumores in situ são mais comuns em mulheres, refletindo um melhor prognóstico, o que pode ser justificado como padrão maior de prevenção primária associada ao gênero feminino. Os tumores invasivos apresentavam-se com índice de Breslow, em sua maioria maior que 4mm, sendo mais comum em idosos. A ulceração estava presente em 75% dos casos. Ambos são achados de pior prognóstico. Em relação ao nível de Clark, nesse trabalho, a maioria dos casos (85%), estavam entre os níveis II e IV. Em relação a localização, a maioria (93%) dos melanomas cutâneos primários, encontravam-se em áreas de fotoexposição, seja intermitente (75%) ou contínua (18%). O número de casos de melanoma vem aumentando a cada ano ao longo desses 25 anos. A maioria de tumores cutâneos são localizados em áreas fotoexpostas, espessos e ulcerados, o que significa diagnóstico tardio e pior prognóstico. Em vista do crescimento do número de novos casos, o conhecimento do comportamento do melanoma nesta região possibilita um melhor planejamento das políticas públicas.

Palavras-chave: Câncer de pele. Neoplasia Cutânea. Histopatologia.

ABSTRACT

Melanoma is the skin cancer with the highest mortality rate, despite accounting for 5% of the total number of cases. Its incidence has been progressively increasing in recent decades worldwide, but the true magnitude of the problem is not known, especially in our region. Descriptive studies of primary melanoma in various locations are important and necessary to improve preventive measures for this pathology and to assist public health policies for prevention, diagnosis, and better intervention, reducing the impact of the disease on a social level. With the aim of evaluating the epidemiological profile of patients with histopathological diagnosis of melanoma from the city of Campina Grande, Paraíba, between 1996 and 2021; a cross-sectional epidemiological study of a retrospective nature was conducted, with quantitative and qualitative analysis of the data. The studied variables were: gender, age, anatomical location of the tumor, histological type, level of invasion (Clark), tumor thickness (Breslow), presence of inflammatory infiltrate, and ulceration. The data were analyzed using the R program, presented descriptively, and various tests were used based on the absolute and percentage indices found. Of the 1060 registered exams with a positive diagnosis for melanoma, 642 cases of primary cutaneous melanoma were found. The majority (72%) of the cases were considered invasive, with a similar proportion between men and women. Superficial spreading melanoma was the most frequent subtype, found in 70% of in situ tumors and 41% of invasive ones. In situ tumors are more common in women, reflecting a better prognosis, which can be justified as a higher standard of primary prevention associated with the female gender. Invasive tumors mostly presented with a Breslow index greater than 4mm, being more common in the elderly. Ulceration was present in 75% of cases. Both are findings of worse prognosis. Regarding the Clark level, in this study, the majority of cases (85%) were between levels II and IV. In terms of location, most (93%) of the primary cutaneous melanomas were found in areas of photoexposure, whether intermittent (75%) or continuous (18%). The number of melanoma cases has been increasing each year over the past 25 years. Most skin tumors are located in photoexposed areas, thick and ulcerated, which means late diagnosis and worse prognosis. In light of the growing number of new cases, understanding the behavior of melanoma in this region allows for better planning of public policies.

Keywords: Skin cancer. Cutaneous neoplasia. Histopathology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivos gerais.....	16
3.2 Objetivos específicos	16
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
4.1 Carcinogênese.....	18
4.2 Aspectos do microambiente tumoral e a RUV	21
4.3 O espectro eletromagnético e variáveis climáticas.....	24
4.4 O melanoma e seus aspectos clínicos-patológicos	28
4.5 O diagnóstico de melanoma	33
4.6 Tipos de melanoma	35
5 MATERIAL E MÉTODOS	39
5.1 Área de estudo	39
5.2 Delineamento de estudo.....	39
5.3 Banco de dados.....	39
5.3.1 Dados clínicos-patológicos	39
5.3.1.1 População e amostra	40
5.4 Instrumentos para coleta.....	40
5.5 Critérios de elegibilidade.....	41
5.5.1 Critérios de inclusão	41
5.5.2 Critérios de exclusão.....	41
5.6 Riscos.....	41
5.7 Análise estatística.....	41
5.8 Aspectos éticos.....	45
6 RESULTADOS	46
6.1 Características gerais dos pacientes com melanoma	46
6.2 Características histopatológicas gerais do melanoma	49
6.3 Características histopatológicas específicas do melanoma	51
6.3.1 Perfil dos casos <i>in situ</i>	52
6.3.2 Perfil dos casos invasivos	54

6.4 Características do melanoma cutâneo primário de acordo com a variável Áreas Fotoexpostas	59
6.5 Características do Melanoma cutâneo primário de acordo com a espessura (Índice de Breslow)	60
7 DISCUSSÃO	62
7.1 Características gerais do melanoma	62
7.2 Características histopatológicas específicas do melanoma	63
8 CONCLUSÕES.....	66
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	67
10 REFERÊNCIAS.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Espectro eletromagnético de radiação solar.....	24
Figura 2 - Via da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK)	31
Figura 3 - Dermatoscopia de melanoma extensivo superficial comparada com visualização a olho nu	34
Figura 4 - Melanoma extensivo superficial	36
Figura 5 - Melanoma nodular	36
Figura 6 - Lentigo maligno melanoma	36
Figura 7 - Melanoma lentiginoso acral.....	37
Figura 8 - Área de Estudo.....	39
Figura 9 - Diagrama de fluxo de trabalho.....	44
Figura 10 - Distribuição dos casos de melanoma por idade	48
Figura 11 - Diagramas de boxplots da variável Idade em relação aos gêneros.....	49
Figura 12 - Distribuição dos tipos de melanoma.....	50
Figura 13 - Distribuição dos tipos de melanomas em relação aos gêneros	51
Figura 14 - Distribuição do melanoma in situ em relação aos gêneros.....	52
Figura 15 - Distribuição do melanoma in situ em relação as frequências de idades.....	53
Figura 16 - Distribuição dos tipos histológicos de melanomas nos casos in situ	53
Figura 17 - Distribuição dos tipos histológicos de melanomas nos casos invasivos.....	55
Figura 18 - Distribuição de frequências para Breslow de acordo com os gêneros.....	56
Figura 19 - Distribuição de Breslow de acordo com idades.....	56
Figura 20 - Séries temporais para as medidas de Breslow, desde 1996 até 2021	58
Figura 21 - Séries temporais para as medidas de Breslow, desde 1996 até 2021	58
Figura 22 - Distribuição dos casos de melanoma cutâneo primário de acordo com as áreas fotoexpostas.....	59
Figura 23 - Associação entre a frequência, a espessura e o tipo histológico.....	61

QUADRO

Quadro 1 - Classificação de fototipos cutâneos de Fitzpatrick	20
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de melanoma por gênero	47
Tabela 2 - Distribuição dos tipos de melanoma de acordo com os gêneros.....	50
Tabela 3 - Distribuição em valores absolutos e percentagem dos tipos histológicos dos melanomas de pacientes da UCD, entre os anos de 1996 a 2021.....	51
Tabela 4 - Distribuição dos casos in situ de acordo com a área Fotoexposta.....	54
Tabela 5 - Distribuição de frequências para a Idade dos casos invasivos	54
Tabela 6 - Distribuição dos casos invasivos de acordo com a área Fotoexposta	55
Tabela 7 - Distribuição da variável Breslow de acordo com Ulceração e Infiltrado Inflamatório	57
Tabela 8 - Valor da estatística de Mann-Kendall com seus respectivos p-valores.....	59

1 INTRODUÇÃO

O termo “melanoma” foi originalmente empregado em 1838 por Robert Carswell, ao descrever lesões malignas pigmentadas da pele. Contudo, a primeira descrição de lesão deste tipo data de 460 a 375 a.C. nas escrituras de Hipócrates. Sendo uma patologia tumoral originada dos melanócitos que, por sua vez, migram da crista neural para toda a epiderme durante a embriogênese, apresenta grande capacidade de metastatização mesmo em fases iniciais, podendo ser a partir de pele, mucosas ou outros locais (Bologna et al.,2018).

No século 21, enquanto que a incidência de muitos tipos de tumores vem diminuindo, a incidência de melanoma continua a aumentar, sendo responsável por mais de 60% de todas as mortes por câncer de pele, principalmente na população caucasiana (Mutu et al., 2022). A sua incidência crescente tem sido atribuída a alterações comportamentais com aumento da exposição intermitente à Radiação ultravioleta. Além disso, apesar da maioria ter doença localizada no momento do diagnóstico, a qual é tratada por excisão cirúrgica do tumor primário, muitos pacientes desenvolvem as metástases, principalmente linfonodais, havendo comprometimento da qualidade de vida e longevidade (Rastrelli et al., 2014).

Destacam-se, dentre os fatores de risco associados ao melanoma, a presença de história familiar, presença de múltiplos nevos, câncer de pele prévio (melanoma e não melanoma), imunossupressão, residência em país tropical, fototipo baixo e histórico de exposição solar, agravando-se com a frequência das queimaduras solares (José Maria Cataneo; Lima et al., 2022; Peres; Vilaverde, 2020).

A radiação ultravioleta tem papel desencadeador muito importante na fisiopatogenia do melanoma, por provocar mutações diretas ao DNA celular dos melanócitos e supressão dos mecanismos de reparação. Tais respostas levam a seleção de células de comportamento maligno, com capacidade de invasão e metástase (Peres; Vilaverde, 2020).

O Brasil, por ser um país tropical, principalmente na região Nordeste, apresenta altas temperaturas e alto índice de Radiação ultravioleta durante a maior parte do ano, ao que se relaciona o grande número de casos de câncer de pele. É a radiação ultravioleta trazendo um impacto ambiental para a saúde humana. Dados do INCA (Instituto Nacional de Câncer) apontam que o câncer de pele corresponde a 30% dos tumores malignos registrados no país, sendo que 3% são do tipo melanoma, que, apesar da pequena parcela relativa, apresenta alta taxa de metástase e consequente mortalidade (INCA, 2022).

O melanoma não é uma neoplasia de notificação compulsória, os seus registros só podem ser obtidos por buscas ativas ou pesquisas, por isso, pouco se sabe sobre o seu

comportamento na nossa região. Muitos casos são subnotificados. Assim, esse trabalho tem uma grande relevância para nosso estado por fornecer subsídio importante às políticas públicas, sensibilizando a população para o tratamento precoce bem como a prevenção adequada. O conhecimento do perfil dos pacientes com melanoma cutâneo e a identificação das diferenças entre os sexos, podem auxiliar nas medidas de controle, na conscientização sobre prevenção e diagnóstico precoce e reforçar a importância das ações ambientais globais para limitar os riscos associados a exposição solar.

2 JUSTIFICATIVA

O melanoma maligno é considerado a neoplasia cutânea de maior letalidade, devido à sua capacidade metastática. Os melanomas cutâneos primários apresentaram crescente incidência em vários países do mundo desenvolvido. Na sua gênese, o principal fator de risco é a exposição solar, especificamente a R-UV. Apesar da crescente conscientização no tocante à proteção aos raios solares, a incidência desse tipo de câncer de pele vem aumentando a cada década (Green; Whiteman; Olsen, 2016). O melanoma extensivo superficial é o subtipo mais comum, correspondendo a 70% dos casos de melanoma, geralmente localizado em áreas fotoexpostas e normalmente associado a história de exposição solar intermitente. Por isso analisamos as localizações mais frequentes e associadas com a fotoexposição. O conhecimento das características anatomopatológicas e clínicas do melanoma cutâneo e a identificação das diferenças entre os sexos podem auxiliar nas medidas de prevenção bem como no enfrentamento terapêutico; melhorando o prognóstico da neoplasia. Apesar das evidências científicas sobre a importância do melanoma cutâneo no atual cenário dos cânceres no Brasil, a real situação do problema não é conhecida. Não há nenhum trabalho publicado sobre o tema relacionado a nossa região; destacando assim, o ineditismo desse trabalho. Estudos descritivos do Melanoma primário nas diversas localidades são importantes e necessários para que se possa identificar padrões epidemiológicos, os quais ajudam na locação mais eficiente de recursos de saúde, no aperfeiçoamento das medidas preventivas e no auxílio as políticas de saúde pública diminuindo o impacto da doença no âmbito social para melhor intervenção. Por isso, torna-se relevante estudar a doença no nosso meio.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os impactos socioeconômicos e ambientais do melanoma cutâneo na região de Campina Grande-PB, através do estudo epidemiológico de casos diagnosticados, com vistas a subsidiar estratégias de prevenção, diagnóstico precoce e planejamento de políticas públicas de saúde.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar o perfil epidemiológico do melanoma cutâneo em Campina Grande;
- Determinar a prevalência do melanoma no município de Campina Grande-PB;
- Identificar a prevalência do tumor em áreas fotoexpostas;
- Avaliar o perfil histopatológico dos melanomas e seus respectivos graus de invasão e espessura tumoral, identificando em quais estágios os melanomas são diagnosticados;
- Verificar associação do melanoma entre homens e mulheres quanto à faixa etária, topografia e características histopatológicas do tumor;
- Verificar associação entre a espessura do tumor quanto às demais características histopatológicas do tumor.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Esta revisão sistemática foi realizada seguindo as diretrizes da recomendação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses the (PRISMA) statement (Mother et al., 2015). A pesquisa de dados ocorreu por meios eletrônicos, em que foram pesquisados os artigos científicos publicados entre os anos de 2012 a 2022, nos idiomas português e inglês. O levantamento bibliográfico sistemático ocorreu nas bases de dados indexadas: Medical literature Analysis and Retrieval System Online MEDLINE via (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). A estratégia de busca utilizada foi (melanoma) AND (ultraviolet rays OR UV radiation) na plataforma PUBMED e (melanoma) AND (ultraviolet rays OR UV radiation) na plataforma SCIELO. Dessa maneira, a questão que provocou a pesquisa do presente estudo, foi: Quais os dados mais recentes sobre a relação entre melanoma cutâneo e radiação UV? Como critérios de elegibilidade, foram incluídos artigos completos, com estudos em humanos, que disponibilizavam suas versões na íntegra de forma gratuita, no período selecionado, nos idiomas Português e Inglês, e que convergem com os objetivos do estudo. Não foram incluídos teses, dissertações, monografias e estudos que disponibilizavam apenas o resumo para consulta. O fluxo da seleção de referências dos artigos foi desenvolvido por meio da criação de um banco de dados, a partir dos artigos obtidos pela busca, e sendo qualquer duplicidade dos artigos excluídas posteriormente, utilizando o software Mendeley.

Foram encontrados 1361 artigos no MEDLINE/PubMed e 1 artigo no SCIELO que tiveram relação com o tema e que foram publicados entre os anos de 2012 e 2022 nos idiomas Português ou Inglês. Após isso, realizou-se a triagem para remoção de estudos em duplicatas, por título, com leitura destes, onde foram captados 1362 estudos. Após a leitura de todos os títulos, apenas 181 foram selecionados. Em seguida foi filtrado quantos desses disponibilizavam o texto completo de forma gratuita, obtendo-se 93 artigos. Então, todos os trabalhos tiveram seus resumos lidos na íntegra, onde 52 foram selecionados. Depois de lidos integralmente, foram selecionados 16 estudos que se adequam a todos os critérios de inclusão citados anteriormente e que fossem os mais recentes dentro dos temas propostos. Na análise dos 16 artigos selecionados, as categorias estabelecidas neste estudo foram as publicações mais recentes que discorreram acerca do papel da radiação UV no desenvolvimento do melanoma cutâneo.

4.1 Carcinogênese

Define-se “Câncer” como uma proliferação celular autônoma, descontrolada e comportamento invasivo. Carcinogênese é o processo pelo qual o câncer é gerado. As alterações progressivas envolvem mutações nas vias que controlam as divisões celulares. A eficiência diminuída do sistema reparador do DNA é um importante fator que leva a mutações, que podem levar a danos em um ou mais genes de uma única célula. A carcinogênese compreende três diferentes estágios pelos quais o tumor se origina: iniciação, promoção e progressão. Essa autossuficiência do crescimento tumoral pode ser alcançada pela ativação dos oncogenes. A perda da função dos genes de supressão tumoral resulta em proliferação descontrolada em função da insensibilidade aos fatores anti crescimento (Bologna et al, 2018).

Com os avanços na ciência, agora é possível catalogar alterações genômicas no DNA. O aumento na função de certos genes (oncogenes), assim como a diminuição da função de outros (genes de supressão tumoral) afetarão a proliferação celular e podem levar a proliferação celular descontrolada. Mais de 100 oncogenes já foram identificados como participantes em diversas vias regulatórias que controlam o destino celular, convergindo para estimular o seu crescimento. Os genes de supressão tumoral agem inibindo proteínas que controlam a progressão do ciclo celular. A mutação no gene de supressão tumoral p53 é a mais conhecida no câncer de pele e em várias neoplasias humanas.

O número de mutações em cada célula aumenta com o tempo e explica parcialmente o aumento do risco de câncer à medida que envelhecemos. Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Por exemplo, existem diversos tipos de câncer de pele porque a pele é formada de mais de um tipo de célula. Se o câncer tem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas ele é denominado carcinoma. Se começa em tecidos conjuntivos como osso, músculo ou cartilagem é chamado de sarcoma. Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (metástases).

O câncer de pele é o tipo de câncer mais frequente, correspondendo a cerca de 30 a 40% de todos os tumores malignos registrados no Brasil. Embora, muitos casos não são notificados, acredita-se que mais de um milhão de novos casos surjam por ano. Globalmente, ocorrem anualmente cerca de 350.000 melanomas e 13 milhões de cânceres de pele não melanoma (Paulistsch et al., 2018). É mais comum em indivíduos de pele clara com mais de 40 anos sendo relativamente raro em crianças e negros, com exceção daqueles que apresentam doenças cutâneas prévias. Indivíduos de pele clara, sensível à ação dos raios solares, ou com doenças

cutâneas prévias são os principais grupos de risco. Mas é importante relatar, que não é só a cor do indivíduo que importa. A resposta à radiação é até mais importante.

A heterogeneidade daqueles com origens multiétnicas torna difícil avaliar o risco de queimaduras solares, determinado pela proteção da melanina, baseado na cor ou tom da pele, que é determinada por vários pigmentos, como hemoglobina, melanina, bilirrubina e caroteno. Sabendo disso, em 1975, a tipagem de pele reativa ao sol foi desenvolvida pelo estudioso Fitzpatrick para ajudar a determinar melhor os fototipos de acordo com a tendência a queimar e a capacidade de se bronzear. E assim, é usado como uma expressão da sensibilidade aos raios ultravioletas constitutivos e como um importante fator de risco para câncer de pele.

A classificação de Fitzpatrick, exposta na Tabela 1, do tipo de pele que é utilizada como referência por grande parte dos dermatologistas, é resultado de experimentos realizados com centenas de indivíduos de diferentes tipos de pele submetidos à exposição a quantidades controladas de R-UV. Nessa tabela, são apresentados valores da dose eritematosa mínima (DEM), em mJ cm⁻², de acordo com cada tipo de pele e com relação à exposição. Vale ressaltar que essa caracterização da reação da pele tende a ser subjetiva, uma vez que, sob condições reais, a vulnerabilidade da pele de um indivíduo particular depende de seus hábitos de exposição (manhã, tarde, verão, inverno, etc.), do tempo de exposição acumulado ao longo dos anos, de sua idade, de suas condições de saúde e de sua alimentação.

Como principal evidência da tabela de Fitzpatrick, pode-se observar que indivíduos com pele mais clara necessitam de uma dose de radiação menor para desencadear eritema, em relação àquelas observadas por indivíduos de pele mais escura. Por esta razão, a incidência de doenças relacionadas à exposição à R-UV é muito maior em indivíduos de pele branca, cabelos e olhos claros do que em pessoas pardas e negras.

Pessoas de pele clara, olhos claros, que sempre ou na maioria das vezes queimam e nunca ou raramente bronzeiam são Fototipo I e II de Fitzpatrick (ver tabela 1). De acordo com a literatura, cerca de 90% das ocorrências de câncer de pele se dão em peles com fototipos I e II.

As neoplasias cutâneas, estão relacionadas a alguns fatores de risco, como o químico (derivados do arsênico e alcatrão), biológicos (vírus do HPV), a radiação ionizante, processo ulcerativo crônico (úlceras de Marjolin), genodermatoses (como Xeroderma Pigmentoso, Epidermodisplasia verruciforme) e principalmente à exposição às Radiações ultravioletas. Obviamente, a carcinogênese cutânea está associada a um conjunto de fatores intrínsecos e extrínsecos interligados.

Quadro 1 - Classificação de fototipos cutâneos de Fitzpatrick.

Fototipos	Características	Sensibilidade ao sol
I	Queima com facilidade; nunca bronzeia	Muito sensível
II	Queima com facilidade; bronzeia muito pouco	Sensível
III	Queima moderadamente; bronzeia moderadamente	Normal
IV	Queima pouco; bronzeia com facilidade	Normal
V	Queima raramente; bronzeia com facilidade	Pouco sensível
VI	Nunca queima; bronzeia com facilidade	Insensível

Fonte: Adaptado de GUPTA; SHARMA (2019).

Os raios ultravioletas são os maiores causadores de câncer de pele e envelhecimento cutâneo precoce. A proteção ao sol na infância e adolescência reduz significativamente os riscos de câncer de pele. O padrão, bem como o momento da exposição solar também parecem ser importantes na patogênese das neoplasias cutâneas. O carcinoma espinocelular está mais associado à exposição solar cumulativa. O carcinoma basocelular e o melanoma tendem a se associar com queimaduras solares e com exposição intensa e intermitente ao sol. Cerca de 80% de toda radiação solar que recebemos durante toda a vida se concentra nos primeiros 18 anos de idade. Além disso, a exposição às outras fontes artificiais de R-UV também se apresenta como fator de risco para o surgimento do melanoma (Lazovich et al., 2016).

Como a pele é um órgão heterogêneo, esse tipo de câncer pode apresentar neoplasias de diferentes linhagens. Os três tipos mais comuns de câncer de pele, em ordem de incidência, são: carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular (CEC) e melanoma. O carcinoma basocelular é responsável por 70% dos diagnósticos de câncer de pele, o carcinoma espinocelular ou epidermóide com 25% dos casos e o melanoma, detectado em 2 a 4% dos pacientes. O carcinoma basocelular é o tumor de melhor prognóstico por ser menos agressivo. O melanoma é o menos comum, porém o mais agressivo e com alta mortalidade (Holman; Maguire-eisen; Watson et al., 2016).

O carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular são também chamados de câncer de pele não melanoma, enquanto o melanoma e outros tipos, com origem nos melanócitos, são denominados de câncer de pele melanoma (Linares; Nizan; Zakaria et al., 2015).

O Carcinoma basocelular e o Carcinoma espinocelular são as neoplasias mais frequentes da pele e estão diretamente relacionados com exposições solares frequentes ao longo dos anos em pessoas de pele clara. As lesões ocorrem principalmente nas áreas fotoexpostas como face, pescoço, dorso, antebraços e mãos. A incidência de CBC é maior em relação ao CEC na razão aproximada de 4:1. O CBC pode se manifestar sob a forma de uma pápula com superfície perolada ou de uma ferida não cicatrizada. A severidade do CBC manifesta-se dependendo do tipo histológico e da localização do tumor, sendo mais agressivo em locais como pálpebra, nariz, orelha e outros, onde a cirurgia tende a ser mais difícil. Em relação ao CEC é o segundo câncer mais comum da pele, e pode provocar metástase. Pode apresentar-se como uma placa endurecida ou ulcerada ou ainda como lesões que sangram com facilidade ou não cicatrizam. Podem aparecer sobre áreas de cicatriz de queimaduras antigas.

O melanoma é uma neoplasia bastante agressiva, com alto potencial de invasão e metástase. Compreende uma transformação maligna de melanócitos por meio de diversos mecanismos, frequentemente na pele, mas também em outros locais, como mucosas e olhos, com fatores que o possibilitam adaptar-se a microambientes diversos e evadir à resposta do hospedeiro e à terapia que permanecem pouco compreendidos. Contudo, as espécies reativas de oxigênio – reactive oxygen species (ROS) e o estresse oxidativo parecem centrais na fisiopatologia do melanoma, assim como elementos que alteram o ciclo celular e a susceptibilidade aos carcinógenos, como a radiação ultravioleta (RUV), o carcinógeno mais abundante e principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pele (Emanuelli et al., 2022; Obrador et al., 2019; Perez et al., 2021; Sun et al., 2020).

As ROS vêm sendo estudadas como papel importante na transformação celular neoplásica, visto que contribuem para a capacidade de mutações adaptativas ao meio e autorrenovação. O estresse oxidativo, estado de desequilíbrio entre oxidantes (em maioria) e antioxidantes, ou mudanças no estado redox, equilíbrio homeostático de diversos metabólitos, podem culminar com a transição da célula do estado quiescente para o estado proliferativo, interrupção do crescimento ou ativação da apoptose. Nesse ínterim, também se constata que as neoplasias mais agressivas mantêm níveis mais altos de ROS que as células normais, sendo incluídos nesse grupo os melanomas. (Emanuelli et al., 2022; Obrador et al., 2019)

4.2 Aspectos do microambiente tumoral e a RUV

A Radiação Ultravioleta corresponde às apresentações ultravioleta C (UVC; 200-290 nm), ultravioleta B (UVB; 290-320 nm) e ultravioleta A (UVA; 320-400 nm). A UVB, por ter comprimento de onda mais curto, é associado a queimaduras solares e danos à epiderme,

desempenhando papel central na carcinogênese; enquanto a UVA penetra mais profundamente na pele do que a UVB ou a UVC, atingindo a derme, mas não danifica consideravelmente a epiderme de imediato. A UVC, por ser absorvida em quase sua totalidade pela camada de ozônio, penetra as camadas mais profundas da pele de forma limitada, não sendo muito relacionado às neoplasias (Kemp; Khan; Travers, 2018; Sun et al., 2020).

A R-UV, especialmente em suas formas UVA e UVB, estimula a produção de ROS/RNS (espécies reativas de nitrogênio - reactive nitrogen species) por meio de reações enzimáticas catalisadas por enzimas como NADPH oxidase (NOX), ciclooxigenase (COX) e xantina oxidase, ou pelo envolvimento de mitocôndrias. Mediante isso, vários tipos de lesões oxidativas são induzidas ao DNA, incluindo quebras de fita simples, ligações cruzadas de DNA-proteína e alteração nas bases do DNA. As formas mais frequentes de dano oxidativo ao DNA são a oxidação das bases de guanina, que produz 8-oxo-7,8-dihidroguanina (Kemp; Khan; Travers, 2018; Pecorelli; Valacchi, 2022), assim como a formação do dímero de pirimidina ciclobutano e do fotoproduto de pirimidina (6-4) pirimidona (6-4PP), que induzem distorções dentro da dupla hélice de DNA (Kemp; Khan; Travers, 2018; Perez et al., 2021; Sun et al., 2020; Walczak et al., 2021; Douglass; Weeraratna; Worrede, 2021).

Ademais, as ROS induzidas por UV também atacam outras moléculas importantes, como proteínas e lipídios, comprometendo a estrutura e os processos celulares. Por meio desses efeitos diretos e indiretos, UVA e UVB são capazes de induzir uma cascata de ações como ativação de fatores de transcrição, alteração da expressão gênica, alterações no ciclo celular, indução de respostas inflamatórias, senescência celular e apoptose. Somado a isso, faz uso de mecanismos de sinalização com a liberação de microvesículas para propagar sinais moleculares perigosos das células irradiadas para as vizinhas não comprometidas, induzindo a resposta inflamatória (Kemp; Khan; Travers, 2018; Pecorelli; Valacchi, 2022; Walczak et al., 2021).

Nesse ínterim, sabe-se que os melanócitos são células consideravelmente mais vulneráveis à lesão oxidativa mediada por UV do que outras, uma vez que a síntese de melanina é um processo que por si só gera grande quantidade de ROS dado o consumo de energia (Kemp; Khan; Travers, 2018; Pecorelli; Valacchi, 2022).

Além disso, há, na fisiopatologia tumoral, o delineamento de um microambiente favorável a seu crescimento, com diversas mutações, principalmente em sua matriz extracelular. As células T citotóxicas, elementos importantes da imunidade celular, reconhecem as células tumorais e as eliminam, através de ligantes e receptores e modulação de substâncias como óxido nítrico. No microambiente tumoral do melanoma há grande produção do óxido nítrico, resultando em um estado inflamatório crônico, que por sua vez mantém um

microambiente imunossupressor e no qual a adesão de leucócitos às células-alvo se torna prejudicada (Obrador et al., 2019).

No ambiente tumoral, a Radiação Ultravioleta, além do papel anteriormente descrito, também é potente executora do fotoenvelhecimento. O papel do envelhecimento intrínseco no melanoma vem sendo estudado como fator permissivo à progressão tumoral no microambiente cutâneo, visto que alteram processos fundamentais como melanogênese (que se encontra diminuída), deposição de matriz extracelular (fragilidade com fragmentação do colágeno e reduções na sua densidade, bem como da renovação das proteínas de sua reticulação), estímulo à inflamação e intensa imunossupressão local (Sun et al., 2020; Walczak et al., 2021; Douglass ; Weeraratna; Worrede, 2021).

Acerca da imunidade, é sabido que a Radiação ultravioleta danifica diretamente as células de langerhans (CLs), apresentadoras de antígenos, com diminuição do número destas. Ademais, as CLs irradiadas perdem a capacidade de estimular as células T-helper 1 (Th1) em resposta a antígenos estranhos e, sequencialmente, ativar as células Th2 para promover a função das células T supressoras (Sun et al., 2020; Douglass et al., 2021). Dessa forma, citocinas como interleucina-12 e TNF-alfa também se encontram reduzidas pela UVR, prejudicando a resposta imune e favorecendo a progressão tumoral (Sun et al., 2020).

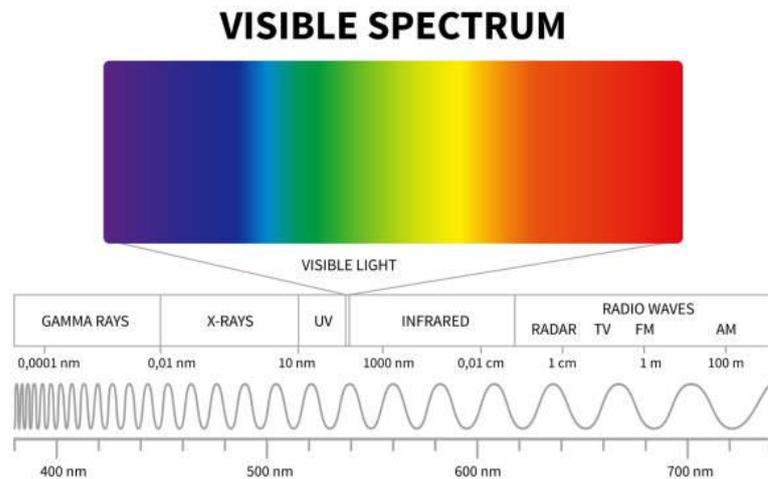
A RUV, especialmente a UVA, também está implicada no aumento do efeito Warburg em células tumorais. O efeito Warburg é definido por uma preferência pela glicólise e subsequente fermentação do ácido láctico, o qual, nas células irradiadas leva ao aumento da expressão de proteases como metaloproteinases de matriz (MMPs) e o ativador de plasminogênio tipo uroquinase (uPA), resultando em maior capacidade de invasão do tecido adjacente e melhor sobrevivência à hipóxia e condições indutoras de apoptose (Kamenisch et al., 2016).

Assim, fotocarcinogênese é definida como uma progressão em múltiplos passos do câncer de pele causado por ondas eletromagnéticas do espectro óptico. Isso inclui a ativação de oncogenes e a inativação de supressores de tumor, a depender da dosagem aplicada, da duração da exposição e do comprimento de onda da irradiação. O padrão e o momento da exposição solar também são importantes na patogênese das neoplasias cutâneas.

4.3 O espectro eletromagnético e variáveis climáticas

O espectro eletromagnético (Figura 1) se caracteriza por um conjunto de todas as frequências de ondas eletromagnéticas por ordem crescente, começando pelas ondas de rádio, passando pela radiação visível até a radiação gama, de maior frequência. As ondas eletromagnéticas cobrem uma grande classificação a depender das suas frequências e de seus comprimentos de onda. Por isso, para realizar corretamente essa classificação, essas diferentes ondas com diferentes características foram organizadas em um espectro (Silva et al., 2021).

Figura 1 - Espectro eletromagnético de radiação solar.



Fonte: REGO (2019).

Na Figura 1, é possível visualizar o intervalo de comprimentos de onda entre 400nm e 780nm. Esse é o intervalo de radiação eletromagnética sensível ao olho humano. É o que se chama de luz e as diferentes cores podem ser diferenciadas de acordo com o comprimento e, consequentemente, com a frequência de onda dentro desse intervalo. Essa é a radiação mais significativa emitida pelo sol.

A R-UV compreende a faixa de comprimento de onda entre 200 a 400nm e de frequência maior que a luz visível. Corresponde a menos de 10% da radiação solar total incidente da atmosfera, os restantes mais de 90% da radiação solar correspondem ao espectro da luz visível e ao infravermelho (Damasceno et al., 2021).

O sol exerce seu pico mais alto entre 10 da manhã e 4 da tarde. Durante este tempo, os raios do sol têm a menor distância para viajar pela atmosfera e os níveis de UVB são os mais altos. No início da manhã e no final da tarde, os raios do sol passam pela atmosfera em um ângulo e sua intensidade é bastante reduzida. O ângulo do sol varia de acordo com as estações do ano, fazendo com que a intensidade dos raios UV mude.

Fatores ambientais que aumentam a quantidade de exposição à radiação ultravioleta (R-UV) em humanos incluem latitudes mais próximas do equador. Em latitudes mais altas, o sol é mais baixo no céu, portanto, os raios UV devem percorrer uma distância maior através de porções ricas em ozônio da atmosfera e, por sua vez, menos UVR é emitido. Portanto, morar mais perto do equador aumenta a exposição aos raios UV, aumentando assim a incidência de cânceres de pele. Para cada aumento de 1.000 metros na elevação, a intensidade da UVR aumenta em 10–12%. Os níveis de UV também dependem da cobertura de nuvens. Há níveis mais baixos de UV em densidades mais altas de cobertura de nuvens. Na linha do Equador, a intensidade dos raios UVB é maior quando comparada com a incidência em altas latitudes. No entanto, a intensidade dos raios UVA é mais bem distribuída entre as latitudes (Brizola et al., 2019).

Outras variáveis como a altitude, locais arenosos e presença de água ou neve também possuem impacto na magnitude da radiação. O espalhamento proporcionado pela atmosfera terrestre é maior quanto menor for o comprimento de onda de radiação. Na faixa da luz visível do espectro, a radiação violeta é que sofre maior espalhamento, seguindo-se da luz azul.

Com o intuito de divulgar a quantidade de Radiação ultravioleta, bem como pautar a adoção de medidas de proteção; pesquisadores canadenses elaboraram o Índice Ultravioleta (IUV) em 1992. Esse índice passou a ser adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o padrão internacional a partir do ano 2000. O índice ultravioleta é uma medida de escala de determinação numérica da intensidade da RUV na superfície terrestre, relevante aos efeitos sobre a pele humana, descrita por um espectro de ação eritêmica ou irradiância eritemal (Who, 2021).

Cada unidade de IUV representa $0,025 \text{ w m}^2$ de irradiância eritematosa. O cálculo desta irradiância é dado pelo produto dos fluxos espectrais R-UV e uma função que corresponde a estes efeitos fotobiológicos na pele humana, integrados entre 280 e 400nm (portanto, UVA + UVB). É basicamente a soma ponderal dos efeitos que cada comprimento de onda da R-UV tem na pele humana (Who, 2021).

As reações fotobiológicas são mais intensas quanto mais precoce for o início da insolação e dependem do tempo e do número de exposições. Também influenciam a intensidade e o comprimento de onda da radiação que, no caso de RUV solar, variam de acordo com a altitude, latitude, estação do ano, condições atmosféricas e hora do dia (Who, 2021).

Além dos fatores climáticos e ambientais que determinam as reações fotobiológicas que culminam na formação do câncer de pele; existem fatores inerentes ao próprio indivíduo.

Indivíduos que apresentaram cinco ou mais queimaduras solares graves na infância possuem um risco duas vezes maior de desenvolver melanoma (Palve et al., 2020).

No que diz respeito ao contato da pele com a R-UV, parte é refletida de volta ao meio e outra parte vai sendo absorvida pelas várias camadas até que a energia incidente seja totalmente dissipada. Uma pequena fração da energia absorvida é reemitida como fluorescência. A absorção da R-UV varia muito com seu comprimento de onda. A radiação com comprimento de onda inferior a 315nm (UVB + UVC) é em grande parte absorvida por proteínas e outros constituintes celulares epidérmicos, reduzindo muito a sua penetração na pele. O remanescente é presumivelmente absorvido pelo DNA e outros componentes dérmicos: a elastina e o colágeno. A radiação com comprimento de onda superior a 315nm (UVA) alcança a derme após absorção variável pela melanina epidérmica, a espessura da pele e seu teor de melanina interferem na absorção e difusão da radiação. Os efeitos biológicos, conseqüentemente, são agudos ou imediatos, quando surgem após algumas horas ou alguns dias após a exposição, e crônicos ou tardios, quando são consequência da somatória e exposições agudas repetitivas no decorrer da vida. Além do bronzeado, a Radiação UVA penetra nas camadas profundas da pele e afeta o tecido conjuntivo, o colágeno, a elastina e os vasos sanguíneos, levando a perda progressiva da sua elasticidade o que se chama, do ponto de vista histológico como elastose solar. Clinicamente surgem rugas ou ríides e a pele “em casca de laranja”. A radiação UVB, apesar de ser essencial na síntese endógena de vitamina D a partir do colesterol, também é responsável pela queimadura solar, com formação de eritema, edema, espessamento da epiderme e mutações genéticas no DNA celular (Panich et al., 2016).

O IUV representa o valor máximo diário da radiação ultravioleta, sob condições de ausência total de nuvens. Isso representa o horário de maior intensidade da radiação que é de meio-dia. É apresentado como uma escala numérica dimensional, dividida em categorias relacionadas aos níveis de possíveis danos à saúde devidos à exposição: Baixo (IUV < 2); Moderado (3 < IUV < 5); Alto (6 < IUV < 7); Muito Alto (8 < IUV < 10) e Extremo (IUV > 11) (Who, 2021).

O IUV é uma escala independentemente do tipo de pele, por isso não pode estar associado ao tempo de exposição ao sol, mas aos riscos danosos que a exposição excessiva pode causar à saúde humana (Bologna et al, 2018).

A irradiância eritêmica descreve a dependência da radiação solar, entre 280 e 400 nm (RUV-A + RUV-B), ponderada pela resposta da pele humana para induzir um eritema. Para caracterizar os efeitos cumulativos da exposição solar, utiliza-se o conceito de dose eritematosa (Jm-2), que representa a integração da irradiância eritêmica em um intervalo de tempo. Os

níveis das radiações UVA E UVB que atingem a superfície da Terra dependem da variabilidade de fatores atmosféricos, como gases, aerossóis e nuvens presentes na atmosfera; parâmetros temporais como a hora do dia e a data do ano; e parâmetros geográficos, como latitude, longitude, refletância da superfície e altitude.

Enquanto o espalhamento atmosférico da radiação solar é uma função contínua do comprimento de onda, a absorção é, em geral, seletiva, sendo o vapor d'água, o ozônio e o gás carbônico os principais absorvedores. O ozônio atua na região do ultravioleta e os outros dois na faixa infravermelha do espectro. Além desses gases, outros elementos atuam na absorção da energia solar, como: CH₄, N₂O, O₂, poeiras, gotículas de nuvens, fuligem, etc.

O ozônio é a forma triatômica do oxigênio e ela se forma quando as moléculas de gás oxigênio (O₂) se rompem e os átomos separados combinam-se individualmente com outras moléculas de oxigênio. Em volta da Terra, há uma fina camada desse gás e ela funciona com um filtro de raios UV. Sem ela, esses raios poderiam aniquilar as formas de vida do planeta, principalmente, quando se trata dos raios UVC, os quais a camada de ozônio filtra totalmente, bem como dos raios UVB, que é filtrado fortemente.

Apesar de muito importante para a vida na terra, o ozônio é um gás extremamente reativo, capaz de oxidar metais e de causar graves problemas respiratórios nos seres humanos. Na verdade, ele está presente em altas concentrações na estratosfera, diminuindo, exponencialmente, sua presença à medida que a altitude diminui, tornando-se constante na troposfera. Em termos gerais, entre 85 a 90% do conteúdo total de ozônio encontra-se acima da troposfera.

A atmosfera é quase transparente aos comprimentos de onda na faixa entre 300 a 800 nm. Entre 8000 a 12000nm (infravermelho) a absorção atmosférica, também, é mínima. Essa região é conhecida como Janela atmosférica, porque, em condições de céu claro, parte da radiação emitida pela Terra perde-se para o espaço. Sendo a atmosfera praticamente transparente à radiação solar, e praticamente opaca à radiação terrestre (exceto na região da janela atmosférica), o efeito resultante é denominado de Efeito Estufa, o qual permite a entrada de radiação solar, mas impede a saída da radiação emitida pela superfície. Com a eliminação de muitos gases poluidores no planeta, aumenta-se o efeito estufa, retendo parte da radiação na superfície do planeta, gerando também maior aquecimento global.

A camada de ozônio absorve toda a radiação UVC, a maioria das radiações UVB e muito pouca radiação UVA. Desde meados dos anos 80, os cientistas começaram a se preocupar com o esgotamento da camada de ozônio. A razão da fina camada de ozônio estratosférico é a liberação de substâncias que destroem a camada e produtos químicos (clorofluorocarbonos) que

são liberados da indústria e dos gases de escape para a atmosfera. Esses fenômenos ocorrem em condições típicas, como a presença de radiação solar, temperaturas muito baixas e ocorrem principalmente na primavera em regiões polares do hemisfério sul.

No Brasil, o esgotamento da camada de ozônio não tem efeitos significativos sobre a quantidade de gás por ser área de baixa latitude. A concentração de ozônio na atmosfera também pode variar devido às estações do ano, principalmente, nas áreas de alta latitude. Essa mudança de concentração se dá pela modificação dos padrões de circulação da atmosfera ocasionados pela mudança de tempo. No início e no final do dia, a radiação ultravioleta na superfície é principalmente composta por radiação difusa, derivada de espalhamento que se origina de direções distintas do círculo solar e nesse período praticamente toda a radiação na superfície é composta de UVA. Os aerossóis atmosféricos são geralmente dispersores de radiação, diminuindo a quantidade de radiação que atinge a superfície, espalhando-a para outras direções do espaço, podendo levar diminuição dos índices de radiação. As nuvens atuam como espalhadoras de radiação, reduzindo, na maioria das vezes, os índices de radiação.

A latitude e a altitude são parâmetros geográficos importantes na quantidade de radiação solar na superfície da Terra. A radiação solar é maior nos locais próximos à linha do equador e diminui em direção aos polos. Essa variação se deve à maior inclinação dos raios solares em latitudes baixas. Como a Terra gira com uma inclinação de aproximadamente 23° em relação ao Sol, as latitudes em torno desse ângulo recebem a maior quantidade de radiação solar de verão. Por isso, no verão brasileiro, os maiores índices de radiação ultravioleta são observados na região Sudeste, que fica a aproximadamente 23° de latitude. Em altas altitudes, os níveis de radiação aumentam em vista da rarefação atmosférica. Por isso, a capacidade da superfície de refletir a radiação também tem importância. Superfícies como grama, areia e asfalto refletem entre 1 e 5%, enquanto superfícies pintadas de branco ou areia mais fina podem refletir até 10% da radiação ultravioleta incidente. A neve tem uma alta reflectância no espectro UV. Em caso de neve seca e fresca, pode refletir mais de 90% da radiação.

4.4 O melanoma e seus aspectos clínicos-patológicos

Segundo a OMS, a incidência de melanoma está aumentando mais rapidamente do que qualquer outro câncer importante no Brasil e no mundo (Brinker et al., 2018).

É considerado o mais agressivo dos tipos de câncer de pele devido ao seu alto potencial de provocar metástase (Schadendorf et al., 2018). Corresponde a 4% das neoplasias malignas da pele. É mais comum em indivíduos de pele clara (98%), entre 20 e 50 anos de idade e residentes em áreas equatoriais.

O melanoma possui incidência semelhante entre homens e mulheres até os 45 anos. A partir daí o sexo masculino predomina de tal maneira que, após os 75 anos, a incidência nos homens torna-se quase três vezes maior, levantando a tese de que fatores hormonais estejam implicados em sua patogênese. Vários estudos identificam diferenças entre os gêneros no tocante ao comportamento biológico e no prognóstico do melanoma. Há autores que consideram o sexo um fator prognóstico independente para o melanoma (A. Joose et al., 2015).

A taxa de incidência crescente do melanoma tem sido observada em todo o mundo nas últimas quatro décadas em populações brancas (Green; Olsen; Whiteman et al., 2016), porém, as taxas de mortalidade estão começando a cair. Isso está associado provavelmente ao aumento das estratégias de detecção precoce e aos avanços no tratamento desse tipo de neoplasia de pele (Karimkhani et al., 2017).

A nível mundial, o local que apresenta a incidência mais elevada de melanoma é a Austrália por estar próximo a linha do equador. Nesta população, o melanoma maligno é a terceira (sexo feminino) ou quarta (sexo masculino) neoplasia mais comum, segundo o Australian Institute of Health and Welfare. A população caucasiana da Austrália é constituída em grande parte por indivíduos de ascendência europeia que, aproximando-se do equador, passaram a estar submetidos a índices de radiação UV mais elevados do que nos países nativos.

Outro aspecto importante desta proximidade ao equador é o grande número de horas de sol ao longo do dia, proporcionando maior tempo de exposição solar.

A etiopatogenia do melanoma é complexa e ainda muito estudada porque envolve fenômenos genéticos, ambientais e de localização. Tanto os dados clínicos como epidemiológicos e genéticos, revelam a complexidade do seu surgimento podendo ocorrer em áreas expostas ou não à radiação solar, sugerindo as diferentes vias de formação. Apesar disso, a história de queimaduras solares na infância ainda é considerada um importante fator etiopatogênico (Bologna et al., 2018).

Os melanomas também possuem diferentes associações com o padrão de exposição à UVR e características fenotípicas de susceptibilidade e distribuição. A exposição excessiva ao sol é o principal fator de risco evitável e é responsável pela maioria dos melanomas. No entanto, a associação entre exposição solar e melanoma é complexa e constantemente estudada, uma vez que o risco individual também depende de fatores pigmentares, como cor do cabelo; capacidade de bronzear; aspecto e número de nevos; frequentemente associados a fatores hereditários; idade, tempo e frequência da exposição solar (Ghiasvand et al., 2019; Loras et al., 2022; pecorelli; Valacchi, 2022).

Os melanomas cutâneos são comumente classificados como melanoma cronicamente danificado pelo sol (CDS) ou não-CDS. Na população caucasiana, aproximadamente 90% dos melanomas são CDS, enquanto na população não caucasiana, 60 a 75% dos melanomas são não-CDS (Gaddameedhi; Sarkar, 2020).

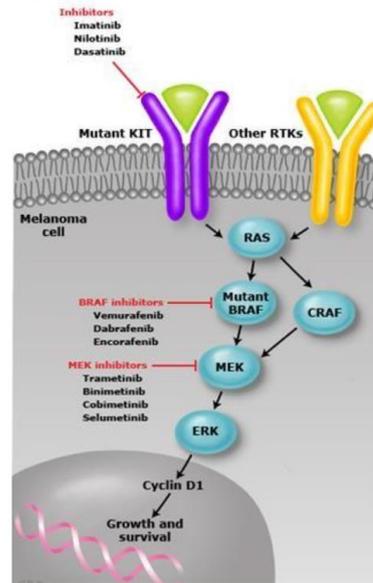
Um melanoma desenvolvido contém muitas mutações genéticas, as quais mais comumente se classificam em: 1) proliferação sustentada (BRAF, NRAS, MITF, KIT, GNAQ e NF1), 2) desregulação da energética celular (PTEN e KIT), 3) resistência à morte celular (BCL2, TP53 e PTEN), 4) imortalidade replicativa (telomerase transcriptase reversa - TERT), 5) escape imune (ARID2) e 6) escape à supressão do crescimento (CDKN2A) (De Semir et al., 2021; Gaddameedhi; sarkar, 2020).

As mutações nos oncogenes BRAF e NRAS são as alterações genéticas mais frequentes nos melanomas cutâneos. O B-Raf é uma proteína codificado pelo gene de BRAF e é envolvido no caminho de RAS/MAPK, que regula o crescimento e a divisão celulares. 50% dos casos de melanoma possuem uma mutação no gene BRAF, tornando-o o subtipo genético mais comum de melanoma cutâneo (The Cancer Genome Atlas, 2015) BRAF-melanomas são predominantes em áreas do corpo de exposição solar intermitente, enquanto NRAS-melanomas são observados principalmente em áreas com danos crônicos causados pelo sol (Pecorelli; Valacchi, 2022).

Uma mutação somática no RAS gene pode causar atividade constitutiva da proteína RAS, que é, portanto, incapaz de ser "desligada". Isso leva à ativação em série de proteínas quinases, que promovem a progressão do ciclo celular, a transformação celular e o aumento da sobrevivência celular. A cascata de ativação continua com a estimulação de BRAF, cuja mutação é muito comum nos casos de melanoma, de MEK e de ERK. A ativação de ERK leva a um pró-crescimento e sinal transformador, por meio de sua interação com uma série de moléculas (Bologna et al., 2018).

O receptor de melanocortina-1 é destacadamente polimórfico em indivíduos brancos, e as suas variantes determinam características fenotípicas, incluindo a resposta de bronzeamento quando expostos à UVR. Mutações do receptor de melanocortina-1 estão associadas a mutações BRAF e melanomas no tronco e membros (Ghiasvand et al., 2019).

Figura 2 - Via da proteína quinase ativada por mitogênio (MAPK).



Fonte: SULLIVAN (2021).

Reconhece-se dois padrões frequentes de apresentação epidemiológica das lesões no melanoma: exposição prolongada ao sol associada à ocorrência em locais expostos, como cabeça e pescoço, em indivíduos mais velhos (> 55 anos de idade) com poucos nevos melanocíticos; e ocorrência em áreas menos expostas ao sol, como o tronco, em indivíduos mais jovens com múltiplos nevos melanocíticos. Estudos sugerem que a exposição recreativa/intermitente à luz solar e métodos como bronzamento artificial estão mais associados a melanomas no tronco e nos membros inferiores, os quais se apresentam mais em mulheres e tendem a ser diagnosticados mais precocemente (Ghiasvand et al., 2019; Gordon et al., 2017; Liu-smith; Ziogas, 2020).

Foi visto que a cor da pele mais clara foi associada a um risco significativamente aumentado de melanoma em todos os locais do corpo, especialmente em áreas expostas como cabeça e braços. Os cabelos claros e presença de sardas associam-se a risco aumentado de lesões em áreas não expostas como tronco e membros, apesar do cabelo ruivo associar-se ao aumento do risco para todos os locais em alguns estudos. A presença de lesões elementares, como as sardas e muitos nevos pequenos e simétricos, assim como grandes nevos assimétricos, também são associações frequentes ao melanoma, especialmente em regiões não expostas, no caso desses últimos (Ghiasvand et al., 2019).

O risco de malignização para lesões em cabeça e pescoço dobra quando há história de trabalho ao ar livre, e, portanto, maior exposição. Por outro lado, a frequência de queimaduras solares ao longo da vida se associa com o padrão de distribuição lesional de tronco e membros. Em ambos os casos, os danos exercidos pela radiação aumentam a susceptibilidade. (Ghiasvand

et al., 2019). O sexo feminino é um fator de risco independente para o melanoma de início precoce, também estando associado a maior mortalidade; mas é um fator protetor contra o melanoma associado à RUV em faixas etárias mais avançadas, principalmente após os 45 anos (Gordon et al., 2017; Liu-smith; Ziogas, 2020).

Melanomas em locais de exposição crônica à UVR (como face e dorso das mãos) e locais de UVR moderadamente intermitentes (lateral dos braços, pernas, dorso dos pés) são frequentemente associados a um prognóstico favorável em comparação com locais de exposição altamente intermitente (tórax, costas, pescoço, ombros e coxas). Além disso, o melanoma em locais pouco visíveis da pele no autoexame (couro cabeludo, área retroauricular, costas, parte posterior dos braços e coxas, nádegas, área pubiana) teve um prognóstico pior do que aqueles em locais mais facilmente visíveis (rosto, tórax, abdome) (Gordon et al., 2017).

Outros fatores, como alto peso ao nascer e residência no local de nascimento em áreas de alta UV, culminando com alta exposição aos raios ultravioleta no início da vida, vêm sendo apontados como possíveis facilitadores para o desenvolvimento de melanoma de início precoce (Wojcik et al., 2020). O maior peso ao nascer está ligado à obesidade de forma geral, a qual é reconhecidamente um fator de risco para desenvolvimento de neoplasias. Elementos que estimulam uma correlação entre obesidade e melanoma incluem maior área de superfície corporal disponível para exposição ao sol ou desenvolvimento de melanoma; aumento dos níveis de leptina estimulando angiogênese tumoral e seu crescimento gerando o estado inflamatório induzido e ativação de mutações BRAF (Wojcik et al., 2019). Ainda, alguns traços fenotípicos são considerados fatores de risco para melanoma, como pele clara (fototipo de Fitzpatrick I e II), cabelo ruivo ou loiro, olhos azuis ou verdes, tendência a sardas e pouca capacidade de bronzeamento (Palve et al., 2020).

Tanto um número aumentado de nevos melanocíticos comuns quanto a presença de nevos melanocíticos atípicos são fatores de risco independentes para o melanoma. Estudos têm relatado um aumento contínuo no risco de melanoma com uma maior quantidade de nevos melanocíticos comuns. Especula-se que o aumento desse risco pode ser devido ao maior número de melanócitos em pacientes com nevos comuns numerosos ou com grandes nevos melanocíticos congênitos. Os nevos atípicos são neoplasias melanocíticas adquiridas, benignas, que compartilham algumas das características clínicas do melanoma, como assimetria, bordas irregulares, cores múltiplas e diâmetro > 5mm. Embora os nevos atípicos sejam lesões benignas, eles são marcadores fenotípicos poderosos de um risco aumentado de melanoma, especialmente em indivíduos com numerosos nevos. A consistência desses resultados em vários estudos e em

diferentes localizações geográficas demonstra a importância dos nevos melanocíticos atípicos como um marcador de risco independente para melanoma esporádico (Pampena et al.,2017).

4.5 O diagnóstico de melanoma

No diagnóstico clínico do melanoma é importante lembrar a regra do ABCD, para lesões pigmentadas nas quais as variáveis a serem analisadas são:

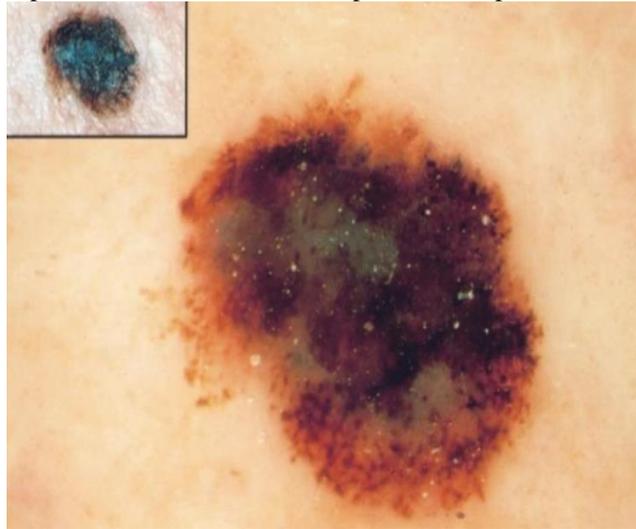
- Assimetria;
- Bordas irregulares;
- Cores diversas- maior ou igual a duas cores (preto, azul, marrom, cinza, vermelho, branco) na mesma lesão;
- Diâmetro mais que 6 mm;
- Evolução (qualquer alteração que tenha ocorrido na lesão como tamanho, formato, novos sintomas).

A regra do ABCDE (A = assimetria; B = bordas irregulares; C = coloração heterogênea; D = Diâmetro > 5 mm; E= evolução) pode servir como uma diretriz clínica para distinguir lesões benignas de lesões malignas durante o exame a olho nu. A partir do momento que uma lesão clinicamente suspeita tenha sido detectada e confirmada, o exame físico também deve incluir a palpação dos linfonodos locorregionais, bem como da região entre o tumor primário (GBM, 2019).

O diagnóstico do melanoma é essencialmente clínico. A dermatoscopia (microscopia de epiluminescência) é uma ferramenta similarmente útil para melhorar a acurácia do diagnóstico, pois aumenta a taxa de detecção do melanoma e diminui o número de excisões desnecessárias. Ela é uma técnica diagnóstica não invasiva que consiste na utilização de uma lupa manual e uma fonte de luz que permite observar lesões in vivo com um aumento de 10 a 60 vezes. Esta técnica permite, através de seus critérios estabelecidos, observar estruturas não visíveis a olho nu, permitindo ao clínico uma mais fácil distinção de lesões benignas e malignas, sendo uma ferramenta útil na avaliação das lesões pigmentadas, identificando sua origem.

Um exemplo de imagem visualizada por meio da dermatoscopia é demonstrado abaixo:

Figura 3 - Dermatoscopia de melanoma extensivo superficial comparada com visualização a olho nu.



Fonte: KITTLER (2002).

A outra técnica de observação microscópica in vivo é a microscopia confocal. Nesta técnica, utiliza-se um microscópio de laser díodo com 830 nm, com potência inferior a 16 mW a nível tecidual, aumentando 30 vezes com a lente imersa em líquido junto à pele, com uma resolução óptica de 2 μm horizontal e 5 μm vertical. Cada imagem adquirida corresponde a um corte horizontal de pele 500 \times 500 μm , com uma determinada profundidade da epiderme em direção às papilas dérmicas. Permite diferenciar lesões névicas comuns de lesões malignas e, em alguns casos, distinguir os variados tipos anatomoclínicos de melanoma.

Apesar de tudo, entende-se que o diagnóstico definitivo é anatomopatológico. Seguindo o Grupo Brasileiro de Melanoma (GBM), o laudo deve conter: tipo histológico, fase de crescimento (radial ou vertical), níveis de invasão (classificação de clark), profundidade (índice de Breslow), número de mitoses por milímetros quadrado, infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral/intratumoral, invasão vascular linfática e sanguínea, invasão perineural, ulceração, regressão, satelitose e margens cirúrgicas (GBM, 2019).

O índice de Breslow deve ser medido desde a camada córnea até a célula tumoral mais profunda encontrada no corte histopatológico. Se a lesão atingir a margem, recomenda-se informar a espessura máxima encontrada para que a ampliação da margem cirúrgica possa ser planejada com informações precisas.

O prognóstico dos casos de melanoma pode ser melhor previsto mediante o uso do índice de Breslow, da profundidade do tumor, expressa em milímetros. As neoplasias com maior espessura apresentam uma pior evolução. Outras variáveis clínicas também podem ser consideradas para estabelecer uma relação de prognóstico desfavorável, como gênero, idade,

história familiar, localização do tumor primário, presença de ulceração e índice de replicação mitótica.

Por fim, ainda dispomos da imuno-histoquímica como mais um exame complementar, capaz de identificar com precisão a natureza da linhagem celular, útil para tumores primários ou metastáticos pouco diferenciados, tumores de células fusiforme, melanomas amelanóticos e no diagnóstico diferencial com outras condições. Os marcadores principais são a proteína S-100 e o HMB-45 e Melan-A (GBM, 2019).

4.6 Tipos de melanoma

Existem vários tipos de melanoma, baseados em suas características clínicas e histológicas. A maioria de todos os melanomas se enquadra nos quatro subtipos anatomopatológicos principais, classificado de acordo com o padrão de crescimento: melanoma de crescimento superficial (o mais comum), melanoma nodular, lentigo maligno e melanoma acral. A seguir, serão demonstrados nas figuras abaixo, os tipos de melanoma.

O melanoma extensivo superficial, exemplificado pela figura 4, é o subtipo mais comum. Corresponde a 70% dos casos de melanoma. Se apresenta com bordas irregulares, várias cores, superfície irregular e elevada, normalmente associado a história de exposição solar intermitente, com história de queimaduras solares. Surge habitualmente em regiões anatômicas expostas ao sol, como região superior do dorso no sexo masculino e membros inferiores no sexo feminino. É o tipo mais comum nos indivíduos com nevos displásicos. Este tipo de melanoma evolui de forma mais rápida que o lentigo maligno e o comprometimento da derme não é incomum.

O melanoma nodular, exemplificado pela figura 5, corresponde a 15% dos casos de melanoma. Caracteriza-se por pápula ou nódulo enegrecido, mais comum no tronco, cabeça e pescoço. Ao contrário dos outros tipos de melanoma, só apresenta crescimento vertical e tem evolução rápida. Surge, geralmente, na quinta e sexta década de vida.

Figura 4 - Melanoma extensivo superficial.



Fonte: BOLOGNIA et al. (2018)

Figura 5 - Melanoma nodular.



Fonte: BOLOGNIA et al. (2018)

Figura 6 - Lentigo maligno melanoma.



Fonte: BOLOGNIA et al. (2018)

O lentigo maligno melanoma, exemplificado pela figura 6, corresponde a 5% dos casos de melanoma. Geralmente ocorre na face ou em outras áreas de exposição solar crônica, principalmente em pacientes acima de 50 anos, de pele clara. Se apresenta como uma mácula hiperocrômica com pontos enegrecidos dispersos na superfície.

Figura 7 - Melanoma lentiginoso acral



Fonte: BOLOGNIA et al. (2018)

O melanoma lentiginoso acral, exemplificado pela figura 07, corresponde a 10% dos casos de melanoma. Caracteriza-se por lesão plana, marrom negra, com bordas irregulares localizadas nas palmas das mãos, plantas dos pés e abaixo da lâmina ungueal. É predominante na raça negra e nos asiáticos.

Todos, exceto o melanoma nodular, apresentam inicialmente uma fase de crescimento radial. Após esta, demonstram crescimento vertical. A duração da fase de crescimento radial varia em função do tipo, desde vários anos (no lentigo maligno) até alguns meses (melanoma de crescimento superficial e melanoma acral). O melanoma nodular não apresenta crescimento radial (Bologna et al., 2018).

Lesões precursoras sem penetração na membrana basal, mas com alto risco de se transformar em melanoma, são chamadas de melanoma in situ. Os melanomas lentiginosos nodulares e acrais têm as taxas de sobrevida em 5 anos mais baixas entre todos os subtipos histológicos (69,4% e 81,2%, respectivamente), principalmente por causa de sua maior espessura do tumor no momento do diagnóstico (Pollack et al., 2011).

As metástases podem ocorrer por via linfática (responsável pelas metástases de linfonodos regionais) ou por via hematogênica (frequentemente responsável pelas metástases à distância), sendo que a via linfática corresponde por aproximadamente 80% dos casos de disseminação. Em cerca de dois terços dos casos de melanoma cutâneo, a disseminação metastática se desenvolve principalmente como metástase regional e, no um terço restante dos casos, é observado o desenvolvimento primário de metástases à distância. A biópsia do linfonodo sentinela é considerado o padrão-ouro para o estadiamento patológico de pacientes com melanoma que estão em risco de metástases linfonodais clinicamente ocultas. Ela deve ser feita com linfocintilografia pré-operatória e biópsia do primeiro linfonodo de drenagem, poupando os pacientes das extensas disseções linfáticas do passado. O linfonodo sentinela

quase sempre corresponde ao primeiro local de implantação tumoral, pois a disseminação ocorre tipicamente de forma ordenada e sequencial. Baseado nesse conceito, se não houver metástase no linfonodo sentinela, há mais de 95% de possibilidade de que não ocorra doença metastática naquela cadeia (GBM,2019).

A biópsia linfonodal está indicada para pacientes sem acometimento linfonodal clinicamente detectado (ao exame físico ou em exames de imagem) que apresentem estadiamento patológico T2 e T3, independentemente do local do tumor primário. O status do linfonodo sentinela determina o estágio do tumor e influencia tanto no prognóstico quanto na terapia adicional (por exemplo, linfadenectomia completa para controle regional da doença quando o linfonodo sentinela for positivo).

No melanoma existem alguns fatores prognósticos conhecidos. A espessura do tumor ou índice de Breslow, que é considerado o fator prognóstico mais importante. Em pacientes com melanomas com espessura tumoral $\leq 1,00$ mm, a taxa de sobrevida em 10 anos foi de cerca de 98%, em comparação com 92% em pacientes com melanomas de 1,01– 2,00 mm de espessura, 88% em pacientes com melanomas de 2,01– 4,00 mm de espessura e 83% em pacientes com melanomas de $> 4,00$ mm de espessura. A ulceração, outro fator prognóstico importante, tem uma influência na sobrevivência. Pacientes com melanoma em estadiamento avançado (T4 ulcerado) têm uma taxa de sobrevida em 5 anos de 82%, enquanto a taxa de sobrevida para pacientes com T4 primário não ulcerado varia em torno de 90% (Gershenwald et al.,2017).

O número de mitoses é um marcador de proliferação do melanoma primário. Foi demonstrada uma correlação altamente significativa entre o aumento da taxa mitótica e o declínio do tempo de sobrevida. Somado a isso, evidenciou-se que a sobrevivência de pacientes com taxa mitótica elevada e lesão primária ulcerada é menor do que aquela em pacientes com melanoma não ulcerado de categoria T equivalente (Gershenwald et al.,2017). O prognóstico é pior em pacientes com metástases à distância. A lactato desidrogenase (LDH) é um preditor altamente significativo de sobrevida ou desfecho em pacientes em estágio IV, independente de outros fatores. Outros fatores clínicos de importância prognóstica incluem gênero (homens com pior prognóstico do que mulheres), aumento da idade do paciente e localização do tumor primário (os locais do tronco e da cabeça têm pior prognóstico do que as extremidades) (Gershenwald; Keung, 2020).

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Área de estudo

A sede do município de Campina Grande está situada na Mesorregião Geográfica do Agreste Paraibano, na Zona Centro Oriental da Paraíba no planalto da Borborema. Os principais acessos à sede do Município são as Rodovias Federais BR 230 (Transamazônica) e a BR 104, que cruzam a cidade no sentido Leste-Oeste e Norte-Sul, respectivamente; e a BR 412, que faz conexão com o Cariri e o interior de Pernambuco.

Campina Grande-PB é o segundo município em população e exerce grande influência política e econômica sobre outros 57 municípios do Estado da Paraíba. Este conjunto de municípios é denominado de Compartimento da Borborema e é constituído de 5 microrregiões conhecidas como Agreste da Borborema, Brejo Paraibano, Cariris Velhos, Seridó Paraibano e Curimataú. O município de Campina Grande-PB e sua zona urbana apresentam, respectivamente, áreas de 621 km² e 98 km², aproximadamente.

Figura 8 – Área de Estudo



Fonte: MEDEIROS et al. (2019)

5.2 Delineamento de estudo

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, de cunho retrospectivo, com análise quantitativa e qualitativa dos dados obtidos. O estudo foi descritivo do tipo transversal ou de prevalência com o objetivo de estudar as características clínico-patológica dos casos de melanoma estudados.

5.3 Banco de dados

5.3.1 Dados clínicos-patológicos

O estudo foi de caráter retrospectivo no principal laboratório de anatomia patológica existente na cidade de Campina Grande: Unidade Científica de diagnóstico (UCD). No estudo,

foi realizado o recorte temporal no intuito de avaliar o aumento da incidência por décadas, bem como avaliar se as estratégias de informação e detecção precoce estão sendo eficazes, baseado nos achados histológicos encontrados como: nível de invasão (classificação de Clark), espessura do tumor (índice de Breslow), infiltrado inflamatório linfocitário peritumoral/intratumoral, ulceração e presença de metástase no material encontrado.

5.3.1.1 População e amostra

A população estudada foi extraída de fichas dos exames de pacientes (não identificados) com diagnóstico de melanoma cutâneo confirmado pelo exame histopatológico realizado na UCD entre o ano de 1996 e 2021.

5.4 Instrumentos para coleta

Para a coleta dos dados clínicos patológicos foram utilizadas fichas de arquivos, para verificação de dados fornecidos pelo médico assistente que o tenha atendido previamente. Os dados coletados que incluem características dos pacientes (idade, gênero, localização do tumor) e morfologia do melanoma (tipo histológico, nível de invasão de Clark, infiltrado inflamatório, ulceração e espessura de Breslow); foram colocados em planilhas no programa Excel do Windows.

No que se refere à localização da lesão na superfície corporal, os dados foram agrupados das seguintes maneiras:

- Topografia: cabeça/pescoço, tronco, membros superiores, membros inferiores e região acral (mãos e pés);
- Áreas fotoexpostas (cabeça / pescoço), áreas de fotoexposição intermitentes (tronco e membros) e áreas não fotoexpostas (região genital e acral).

Classificamos o tipo histológico do tumor em melanoma in situ e melanoma invasivo. O melanoma in situ é o tumor que se restringe à epiderme, portanto em estágio mais inicial (BOLOGNIA et al., 2013).

Quatro subtipos principais de melanomas cutâneos foram considerados no estudo: melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral. Os demais subtipos, mais raros, identificados no estudo foram classificados como outros e serão citados nos resultados.

5.5 Critérios de elegibilidade

5.5.1 Critérios de inclusão

Pacientes de qualquer idade ou gênero com diagnóstico confirmado para melanoma cutâneo primário.

5.5.2 Critérios de exclusão

Para traçar o perfil epidemiológico do melanoma cutâneo excluimos os pacientes de qualquer idade ou gênero com diagnóstico confirmado para melanoma metastático.

5.6 Riscos

Em toda pesquisa envolvendo seres humanos de forma direta e/ou indireta podem ocorrer riscos de graus variados. Nesta pesquisa, os pesquisadores tomaram os devidos cuidados para minimizar tais riscos, como: não haverá nenhuma identificação de nomes dos pacientes ou acesso a prontuários por parte dos pesquisadores. Os pacientes serão identificados apenas por número, não haverá identificação nominal. Todas as fichas serão mantidas sob sigilo e acessadas somente pelos patologistas e/ou médicos responsáveis.

5.7 Análise estatística

Os dados clínicos patológicos iniciais incluíram o diagnóstico de melanoma, seja melanoma primário ou metastático. Na avaliação do melanoma metastático foi incluída a idade, o gênero e a localização.

Na segunda fase do estudo foram incluídos apenas os pacientes com diagnóstico de melanoma primário cutâneo. Através desta segunda análise, foi possível um estudo mais detalhado dos laudos histopatológicos para uma classificação mais completa dos melanomas de origem cutânea. Os dados clínico-patológicos coletados que incluem, características dos pacientes (idade e gênero), localização do tumor e tipo histológico, nível de invasão (Clark) e de espessura (Breslow) e Ulceração, foram organizados e tabulados, pelos pesquisadores em planilhas eletrônicas.

No decorrer do estudo avaliamos a prevalência de lesões em áreas fotoexpostas e sua relação com o tipo histológico, a idade e o gênero dos casos estudados. Foram feitas associações de prognóstico com os dados de Breslow, comparando com a literatura mundial. Além disso, identificamos a prevalência de melanoma metastático nos achados histológicos encontrados.

Nesta seção, detalha-se o processo analítico e as técnicas estatísticas utilizadas para explorar, descrever e testar associações nos dados coletados, com o objetivo de responder às questões de pesquisa. Para tanto, foram utilizados métodos gráficos e tabelas de frequências

para a análise exploratória dos dados, seguidos de testes estatísticos para verificar diferenças e associações significativas entre variáveis. As técnicas empregadas incluem análise de gráficos e tabelas de frequências e os testes de hipóteses: Shapiro-Wilk, U de Mann-Whitney e o Qui-Quadrado.

Os gráficos de barras foram utilizados para representar as distribuições de variáveis categóricas, enquanto os boxplots foram aplicados para variáveis contínuas, permitindo observar a forma da distribuição e possíveis assimetrias ou discrepâncias entre os grupos. As tabelas de frequências foram construídas para sumarizar as contagens e as porcentagens de cada categoria, proporcionando uma visão detalhada e de fácil interpretação dos dados, facilitando a identificação de padrões preliminares e diferenças nas frequências das categorias.

Para verificar a normalidade da variável contínua, Idade, foi realizado o teste Shapiro-Wilk, que, conforme Siegel e Castellan (2006), é um teste específico para amostras pequenas e médias que avalia a adequação dos dados a uma distribuição normal. A hipótese nula do teste afirma que a amostra segue uma distribuição normal. Caso o p-valor obtido seja inferior ao nível de significância estabelecido ($\alpha = 0,05$), a hipótese de normalidade é rejeitada, indicando que a variável não segue uma distribuição normal. Esse teste foi essencial para definir o método estatístico adequado para a comparação entre grupos.

Segundo Siegel e Castellan (2006), o teste U de Mann-Whitney é uma técnica não paramétrica apropriada para amostras independentes que não seguem uma distribuição normal. Esse teste compara as distribuições entre dois grupos independentes, verificando se há uma diferença significativa nas medianas ou na ordem dos valores observados. A hipótese nula do teste afirma que as distribuições dos dois grupos são iguais, sendo rejeitada caso o p-valor seja inferior ao nível de significância estabelecido ($\alpha = 0,05$). O uso desse teste possibilita identificar diferenças robustas entre os grupos em variáveis que não atendiam aos pressupostos de normalidade.

O teste qui-quadrado de independência foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis categóricas, verificando se existe uma relação significativa entre as categorias de duas variáveis. De acordo com Siegel e Castellan (2006), este teste compara as frequências observadas em cada categoria com as frequências esperadas sob a hipótese de independência. A hipótese nula do teste qui-quadrado assume que não há associação entre as variáveis, enquanto a hipótese alternativa sugere que existe uma relação significativa. Se o p-valor for menor que 0,05 indica uma associação significativa, o que permite identificar variáveis que estão inter-relacionadas de maneira estatisticamente significativa.

O teste binomial é apropriado quando se quer verificar se uma proporção observada difere de uma proporção esperada em um cenário de duas categorias. Testar se a proporção de indivíduos do gênero feminino (ou masculino) é significativamente diferente de uma proporção específica, como 50%, sendo esta a hipótese nula, ao passo que a hipótese alternativa é que a proporção observada é diferente da proporção esperada.

De acordo com Siegel e Castellan (2006), o teste binomial avalia a probabilidade de a proporção observada ser diferente da proporção esperada, com base na distribuição binomial. Com isso, calcula-se o p-valor, que indica a probabilidade de observarmos um resultado tão extremo (ou mais) quanto o observado, assumindo que a hipótese nula seja verdadeira. Se p-valor for maior que 5%, não há evidência suficiente para rejeitar a hipótese nula. Isso significa, por exemplo, que a proporção de mulheres não é significativamente diferente de 50%.

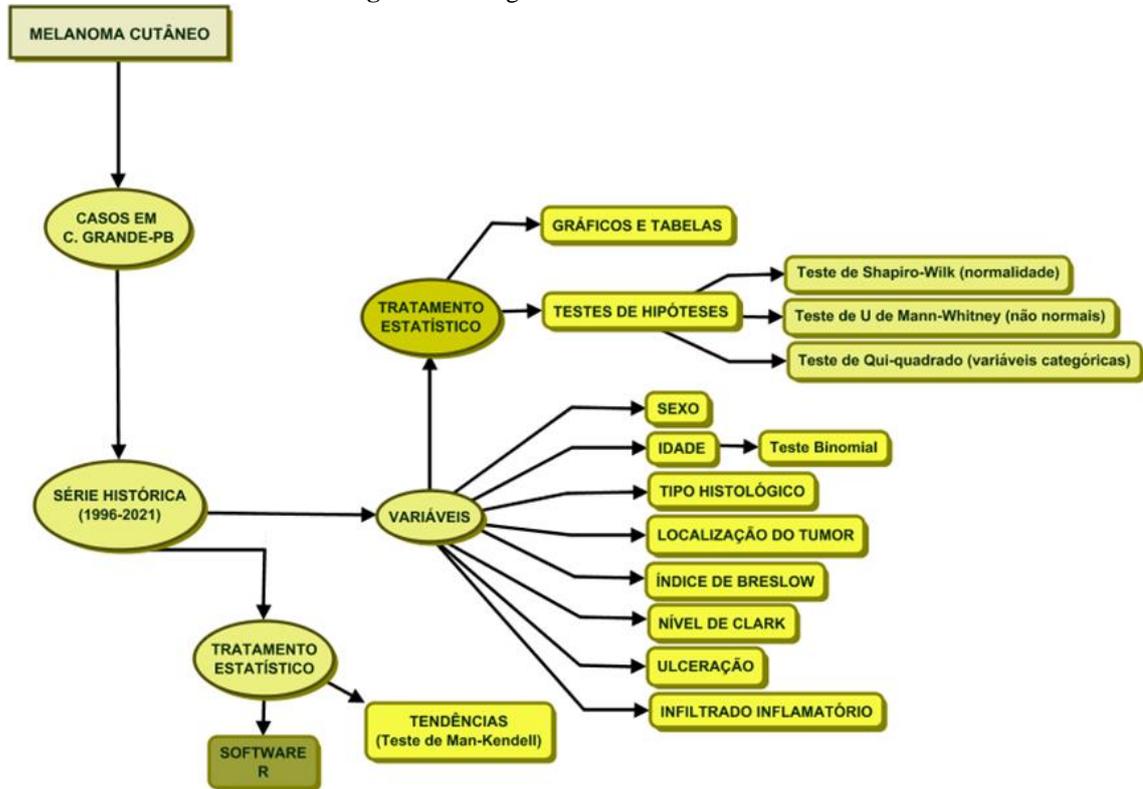
O teste de Mann-Kendall foi utilizado nesta tese para identificar tendências monotônicas (crescente ou decrescente) em séries temporais, sendo uma técnica não-paramétrica amplamente empregada em estudos ambientais, epidemiológicos e outras áreas que analisam padrões temporais de variáveis. O objetivo do teste foi verificar a existência de uma tendência significativa nas séries temporais analisadas, considerando que as variáveis investigadas apresentavam características que inviabilizavam o uso de testes paramétricos, como a ausência de normalidade e a presença de valores atípicos.

O teste de Mann-Kendall avalia se há uma relação monotônica nas observações de uma série temporal ao longo do tempo. Ele não pressupõe distribuição específica para os dados e é robusto em relação à presença de valores atípicos. A hipótese nula do teste assume que não há tendência (os dados são independentes e distribuídos aleatoriamente). A hipótese alternativa sugere a presença de uma tendência monotônica. O teste estatístico mostrará se há tendência significativa nas séries temporais. O gráfico apresentará a evolução visual dos percentuais ao longo dos anos. A interpretação dos resultados ficou por conta da estatística Tau que mede a força da tendência monotônica. Valores próximos de +1 indicam uma tendência crescente, e valores próximos de -1 indicam uma tendência decrescente. p-valor: Indica a significância da tendência. Se for menor que 0,05 (nível de significância padrão), a hipótese nula (de ausência de tendência) é rejeitada.

Em resumo, os dados foram inicialmente explorados e descritos por meio de gráficos e tabelas de frequências para proporcionar uma visão geral da distribuição das variáveis e identificar padrões iniciais.

Esse conjunto de técnicas permitiu uma análise significativa e abrangente dos dados, assegurando que os métodos selecionados eram adequados para responder às questões de pesquisa. A sequência do tratamento estatístico realizado foi simplificada na figura abaixo:

Figura 9 – Diagrama do fluxo de trabalho.



Fonte: Autoria própria.

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o software R. O R é uma linguagem de programação open source, com código aberto, criada no ano de 1993 por dois estatísticos: o Ross Ihaka e o Robert Gentleman. Amplamente utilizada para análise estatística, visualização de dados e computação científica, oferece uma vasta gama de pacotes e funções que permitem a execução de análises simples, complexas e personalizadas. A versão utilizada foi a 4.4.0. Para facilitar o uso do R, utilizou-se o RStudio 2024.09, um ambiente de desenvolvimento integrado (IDE) projetado especificamente para essa linguagem. O RStudio fornece uma interface amigável, integrando ferramentas para edição de scripts, visualização de gráficos e gestão de pacotes, o que torna o processo de análise mais eficiente e organizado. Ambos os softwares foram utilizados na realização das análises estatísticas desta pesquisa, garantindo precisão e reprodutibilidade dos resultados.

5.8 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Alcides Carneiro - HUAC. Os termos de anuência institucional e setorial asseguraram a permissão para coleta de dados, sendo estes dados armazenados e divulgados conforme instruções previstas pela declaração de compromisso do pesquisador e declaração de divulgação dos resultados. O trabalho foi submetido na Plataforma Brasil em 07 de dezembro de 2023 e aprovado com CAAE: 76456923.3.0000.5182. Todos os dados foram secundários, dispensando, portanto, o termo de consentimento livre e esclarecido. Nenhuma informação pessoal individual foi exposta em qualquer parte do trabalho, uma vez que os dados foram apresentados de forma coletiva. O trabalho respeitou a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), publicada em 13 de junho de 2013.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Saúde e meio ambiente devem ser objeto de estudo, visando à compreensão da importância de entender como o comportamento dos fatores ambientais interfere no processo saúde-doença. A associação entre conhecimentos geográficos e de saúde permite identificar grupos de risco, os quais facilitam as intervenções de saúde para diminuir ou eliminar os determinantes específicos do processo de adoecer. A saúde engloba o ambiente como um de seus determinantes, tornando o conceito da interdisciplinaridade uma necessidade constante para a consciência integral e para o desenvolvimento de ações práticas voltadas para a realidade dos serviços de saúde, no intuito de melhorar a qualidade da assistência, da saúde e da vida da população. As políticas públicas do meio ambiente devem ser incorporadas às práticas de saúde, cooperando com a saúde ambiental que é um dos setores de atuação e vinculação para evitar que fatores ambientais possam prejudicar a saúde das populações.

Campina Grande interliga várias cidades, é rota de passagem para outros estados e se destaca como importante cidade do interior do Nordeste brasileiro. Realizar uma análise espacial do Melanoma com o objetivo de explorar a epidemiologia espacial da doença em Campina Grande-PB pode fornecer a orientação para a formulação de mecanismos de prevenção e estratégias de controle. Nesta interface entre saúde e meio ambiente, as variáveis climáticas devem ser associadas às questões da saúde, visando reduzir a incidência de câncer de pele na nossa população. As intervenções devem ser mais efetivas no campo da promoção e proteção da saúde e da prevenção dos riscos ambientais para a saúde da população. Espera-se que esta pesquisa possa contribuir significativamente com outras investigações nestas áreas, estimular políticas públicas e ampliar o conhecimento dos profissionais de saúde e meio ambiente gerando ações práticas que auxiliem no controle e na redução dos números significativos de casos.

6.1 Características gerais dos pacientes com melanoma

A base de dados analisada possui 1060 observações correspondentes aos exames de pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma no período de 1996 a 2021. Estes laudos incluíam pacientes com mais de uma biópsia (biópsia incisional, biópsia excisional e biópsia de metástases).

Dos 1060 exames anatomopatológicos de pacientes com diagnóstico de melanoma, 362 (36%) eram metastáticos e desses, 158 eram do gênero feminino e 204 do masculino. A mediana de idade entre os casos metastáticos foi de 59 anos e a localização mais frequente foi a linfonodal (17%), seguida da cutânea (9,1%).

Dos exames estudados, 679 apresentavam o tumor primário com origem cutânea ou mucosa e seus respectivos dados histopatológicos completos. Destes, 319 eram do gênero masculino e 360 do gênero feminino. Havia 19 exames com dados faltantes sobre a origem do melanoma.

Na Tabela 1, pode-se ver que dos 1060 exames analisados 50% são do gênero masculino, assim como 50% do gênero feminino, aproximadamente.

Tabela 1 - Distribuição dos casos de melanoma por gênero.

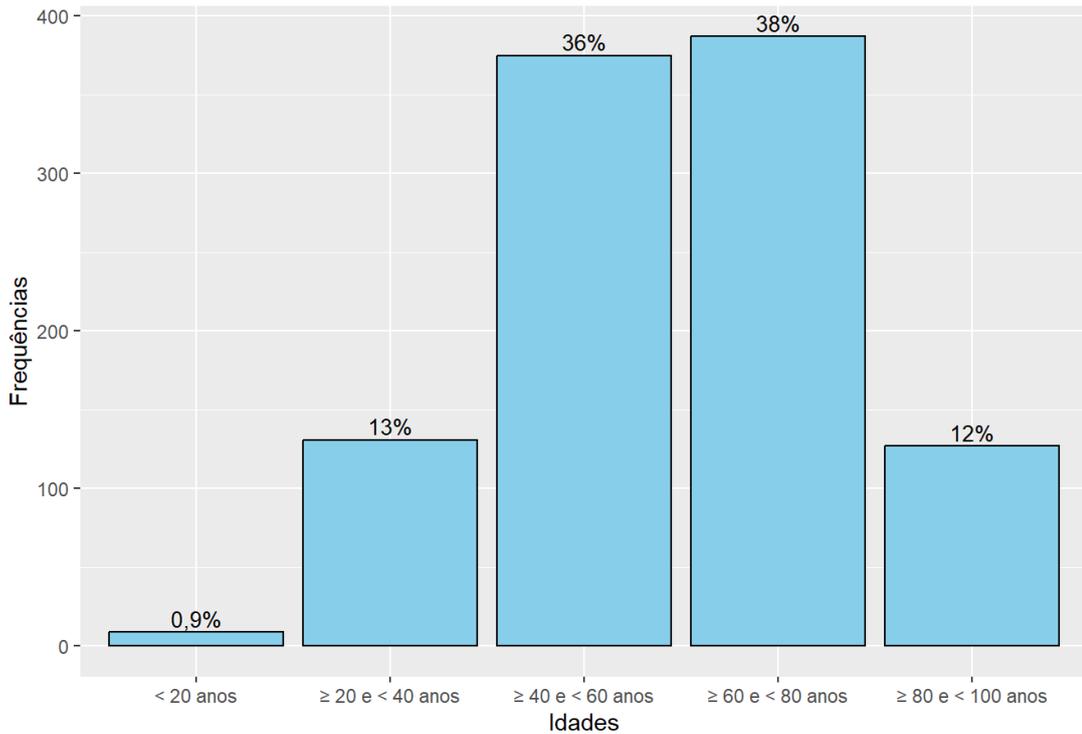
Gênero	
Feminino	Masculino
528 (49,81%)	532 (50,19%)

Fonte: Autoria própria.

A idade mínima foi de 4 anos, enquanto que a máxima foi de 96 anos. A idade média foi de 59 anos com desvio-padrão de 16,6 anos. É importante salientar que 638 (62%) observações são exames de pacientes com menos de 65 anos, enquanto que 391 (38%) são exames de pacientes com 65 anos ou mais.

Para testar a normalidade da variável Idade, foi utilizado o teste Shapiro-Wilk, cujo p-valor foi igual a $1,9e^{-6}$, rejeitando a hipótese nula de normalidade, ao nível de 5%, sendo assim, a variável Idade não segue distribuição normal.

A figura 10 apresenta a distribuição das idades de acordo com faixas etárias de 20 anos, observa-se que 74% dos casos estão entre 40 e 80 anos.

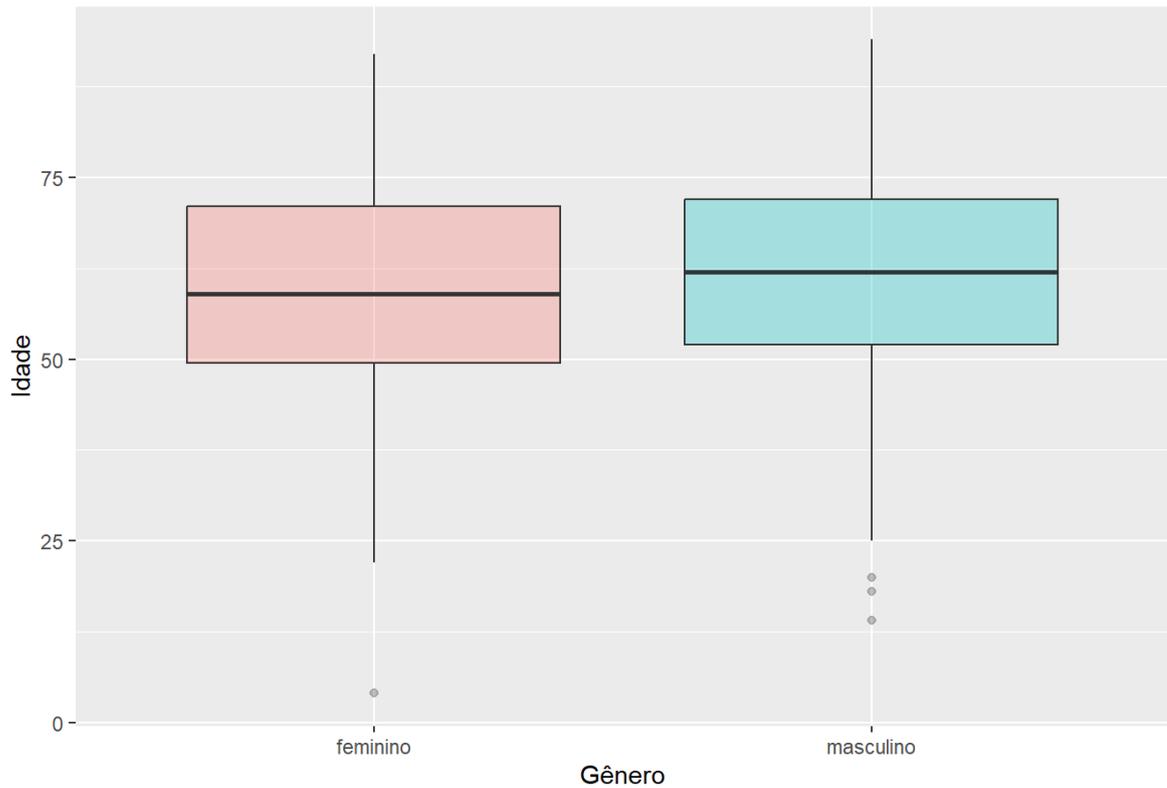
Figura 10 - Distribuição dos casos de melanoma por idade.

Fonte: Autoria própria.

Inicialmente, construiu-se um gráfico das idades de acordo com a variável Gênero, buscando verificar se existiam diferenças nas distribuições das idades de acordo com o gênero. Na Figura 11, observa-se que a idade mediana do gênero feminino (59 anos) é um pouco menor que a idade mediana do gênero masculino (60 anos), além disso, pode-se ver que há três observações com idades inferiores a 25 anos no gênero masculino e uma observação de 4 anos no gênero feminino.

Com o objetivo de testar se a variável idade tem a mesma distribuição (ou se suas medianas são iguais) de acordo com a variável Gênero, realizou-se o teste não paramétrico U de Mann-Whitney, o qual não rejeitou a hipótese nula de que as distribuições para a variável Idade de acordo com a variável Gênero são iguais ou seja, não há diferença significativa entre as idades medianas de acordo com os gêneros, ao nível de 5% ($p\text{-valor}=0,4$).

Figura 11 - Diagramas de boxplots da variável Idade em relação aos gêneros.

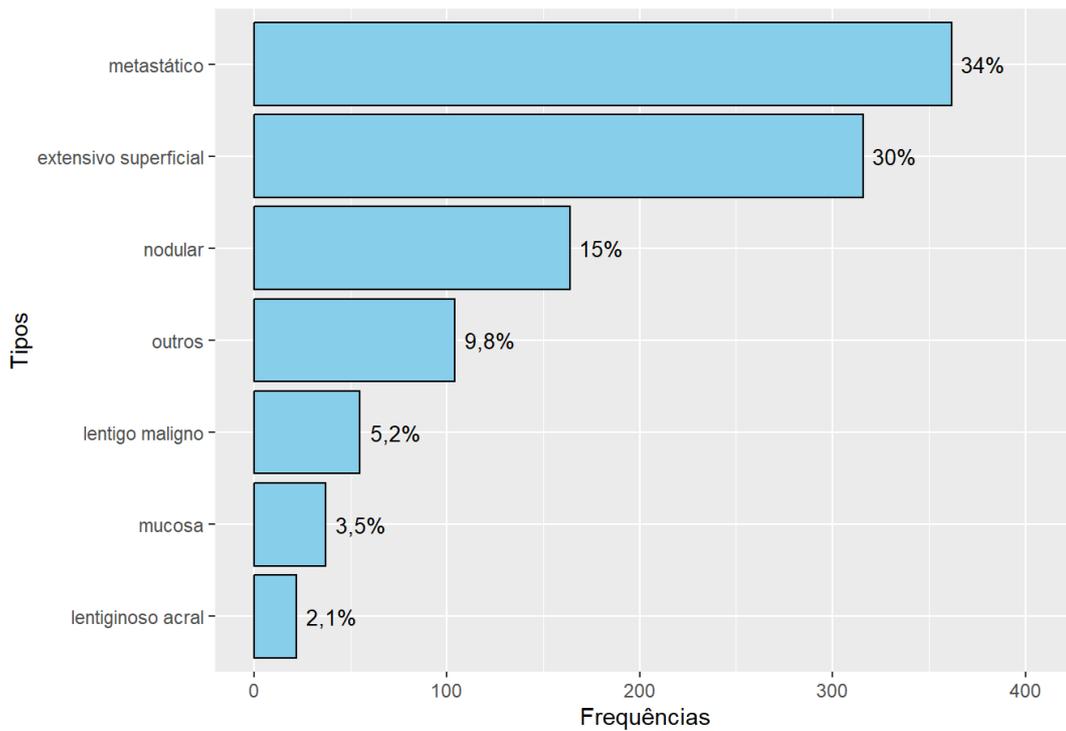


Fonte: Autoria própria.

6.2 Características histopatológicas gerais do melanoma

Em relação ao tipo histopatológico, classificou-se os tumores em seis subtipos principais: metastático, extensivo superficial, nodular, lentigo maligno, mucosa e acral.

A Figura 12, vê-se que os tipos mais frequentes encontrados nos exames foram melanoma metastático (34%), seguido pelo melanoma extensivo superficial (30%), enquanto que o lentiginoso acral apresentou menor frequência (2,1%).

Figura 12 - Distribuição dos tipos de melanoma.

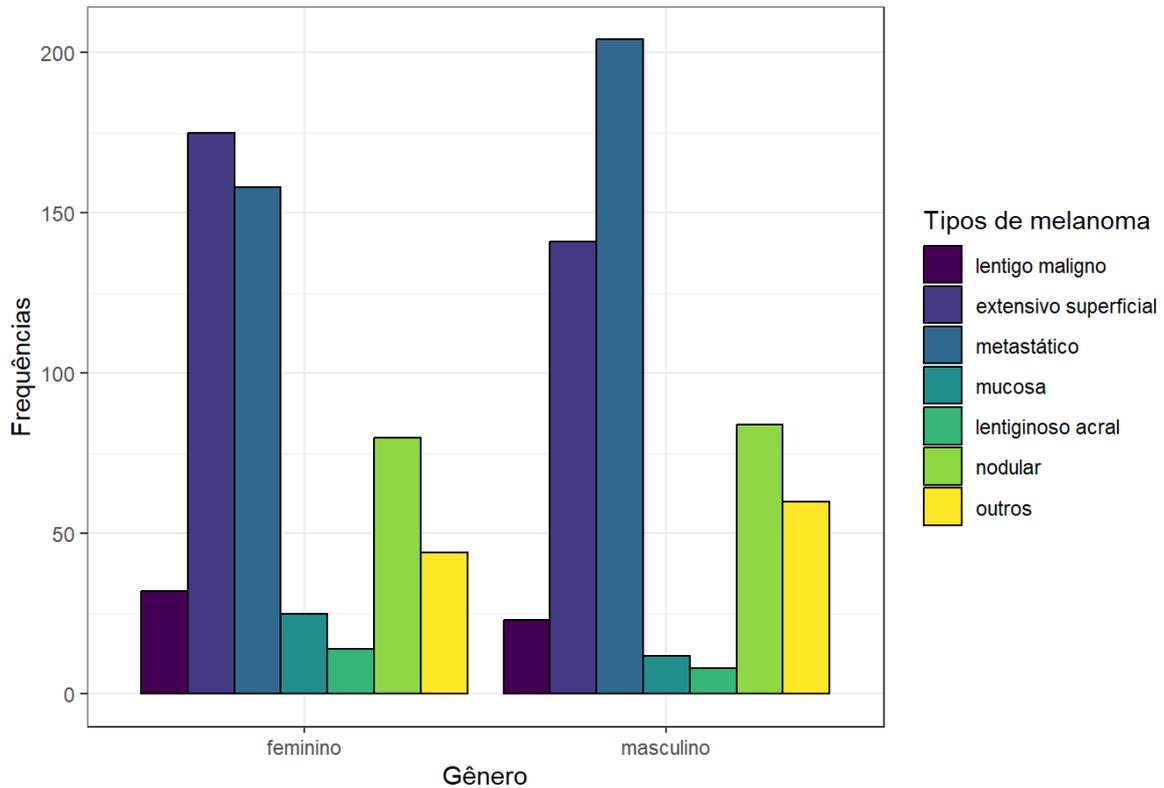
Fonte: Autoria própria.

A Tabela 2 apresenta a distribuição dos casos de melanoma em relação aos gêneros. O teste Qui-Quadrado rejeitou a hipótese nula de não associação entre as variáveis, ao nível de 5% (p -valor=0,003), isto é, os tipos de melanoma se distribuem diferente de acordo com o gênero. A Figura 13 é a representação gráfica da Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos tipos de melanoma de acordo com os gêneros.

Tipos de melanoma	Gênero	
	Feminino	Masculino
Lentigo maligno	32 (6.1%)	23 (4.3%)
Extensivo superficial	175 (33%)	141 (27%)
Metastático	158 (30%)	204 (38%)
Mucosa	25 (4.7%)	12 (2.3%)
Lentiginoso acral	14 (2.7%)	8 (1.5%)
Nodular	80 (15%)	84 (16%)
Outros	44 (8.3%)	60 (11%)

Fonte: Autoria própria.

Figura 13 - Distribuição dos tipos de melanomas em relação aos gêneros.

Fonte: Autoria própria.

6.3 Características histopatológicas específicas do melanoma

Em relação ao tipo histopatológico específico, classificou-se os tumores cutâneos primários em *in situ* ou invasivo. Para isso, excluiu-se dentro da amostra os melanomas metastáticos (362 casos) e os melanomas de mucosa (37 casos). Para classificar um caso como sendo invasivo consideramos apenas as observações que possuíam a medida de Breslow, os demais tipos que não possuíam a medida de Breslow e eram não invasivos foram classificados como *in situ*.

A Tabela 3 apresenta a distribuição dos casos de acordo com o tipo histopatológico, observa-se que 72% dos casos são do tipo invasivo.

Tabela 3 - Distribuição em valores absolutos e percentagem dos tipos histológicos dos melanomas de pacientes da UCD, entre os anos de 1996 a 2021.

Tipo histopatológico	
<i>in situ</i>	invasivo
182 (28%)	460 (72%)

Fonte: Autoria própria.

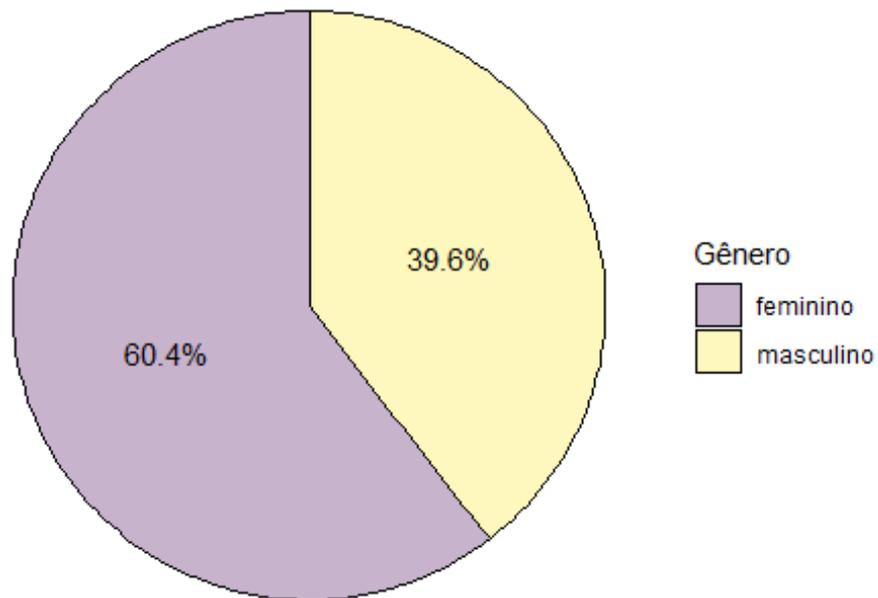
Para traçar um perfil do melanoma cutâneo primário, fez-se análises individuais para cada tipo histopatológico, ou seja, *in situ* e invasivo.

6.3.1 Perfil dos casos *in situ*

Considerando os casos do subtipo histopatológico *in situ*, inicialmente, analisou-se a relação deste com as variáveis: Gênero, Idade, Tipos de melanoma e Áreas fotoexpostas.

Houve 182 casos do subtipo *in situ*, destes 110 (60.4%) do gênero feminino e 72 (39.6%) do gênero masculino.

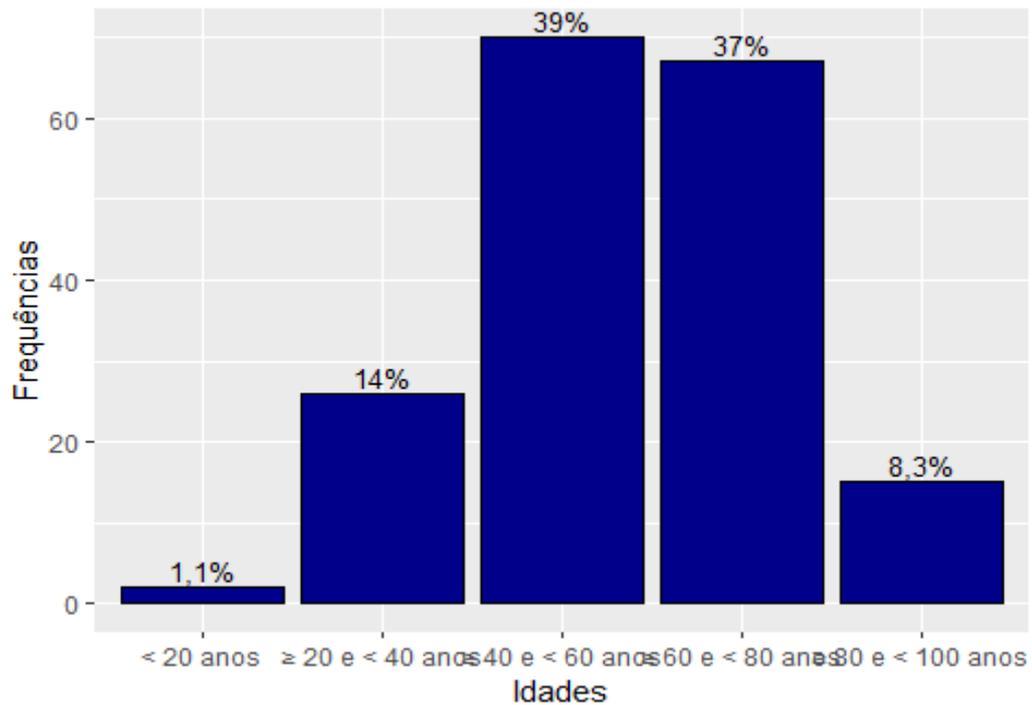
Figura 14 - Distribuição do melanoma *in situ* em relação aos gêneros.



Fonte: Autoria própria.

Com relação a idade, tem-se no Figura 15 a distribuição de frequências das idades dos casos *in situ*. Nota-se que a maior concentração de casos estão entre 40 e 80 anos.

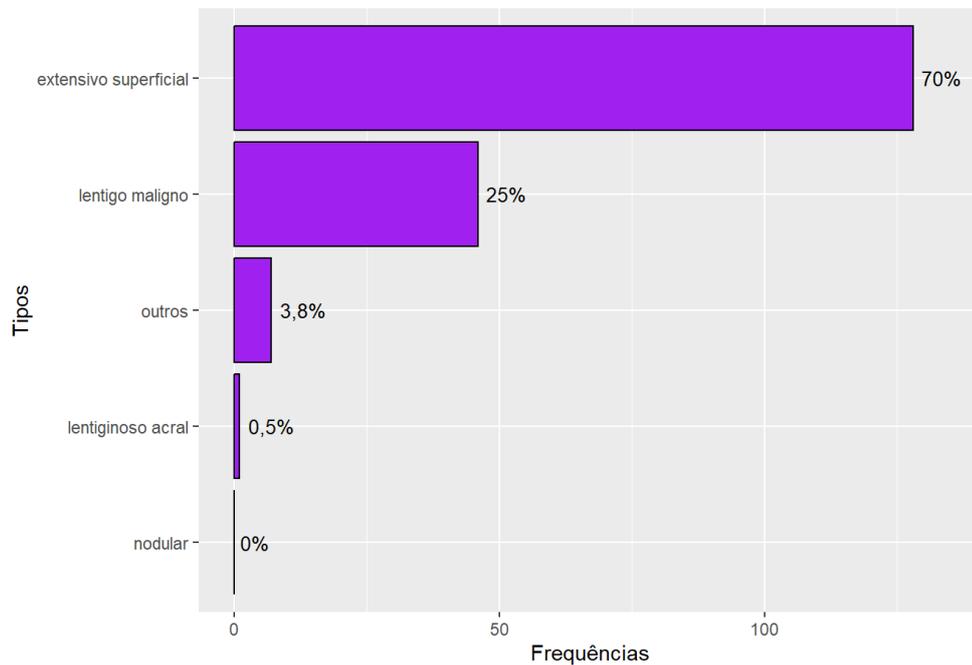
Figura 15 - Distribuição do melanoma *in situ* em relação as frequências de idades.



Fonte: Autoria própria.

Na Figura 16, observa-se a distribuição dos casos *in situ* de acordo com a variável Tipo histológico de melanoma. Percebe-se que o tipo mais frequente é o extensivo superficial (70%), seguido pelo lentigo maligno (25%).

Figura 16 - Distribuição dos tipos histológicos de melanomas nos casos *in situ*
Distribuição dos tipos histológicos de melanomas nos casos *in situ*.



Fonte: Autoria própria.

Em relação as áreas fotoexpostas, classificou-se a localização dos tumores nas áreas fotoexpostas: intermitente, sim e não. Na Tabela 4, observa-se que mais de 99% dos casos *in situ* são localizados em áreas fotoexpostas.

Tabela 4 - Distribuição dos casos *in situ* de acordo com a área Fotoexposta.

Áreas Fotoexpostas	Frequência
Intermitente	143(80%)
Não	1 (0,6%)
Sim	34 (19%)

Fonte: Autoria própria.

6.3.2 Perfil dos casos invasivos

Considerando apenas os casos do subtipo histopatológico invasivo, inicialmente, analisou-se a relação deste com as variáveis: Gênero, Idade, Tipos de melanoma e Áreas fotoexpostas. Em seguida, buscou-se verificar associações da variável Breslow com as variáveis: Gênero, Idade, Tipo de Melanoma, Ulceração, Infiltrado Inflamatório, Índice Mitótico, Clark e Áreas Fotoexpostas.

Dos 460 casos de melanoma cutâneo do subtipo invasivo, 225 (49%) são do gênero feminino e 235 (51%) do gênero masculino. Foi utilizado o teste binomial, para verificar se a proporção de homens difere significativamente da proporção de mulheres. De acordo com o teste binomial, essas proporções são iguais, ao nível de 5% (p-valor=0,6748).

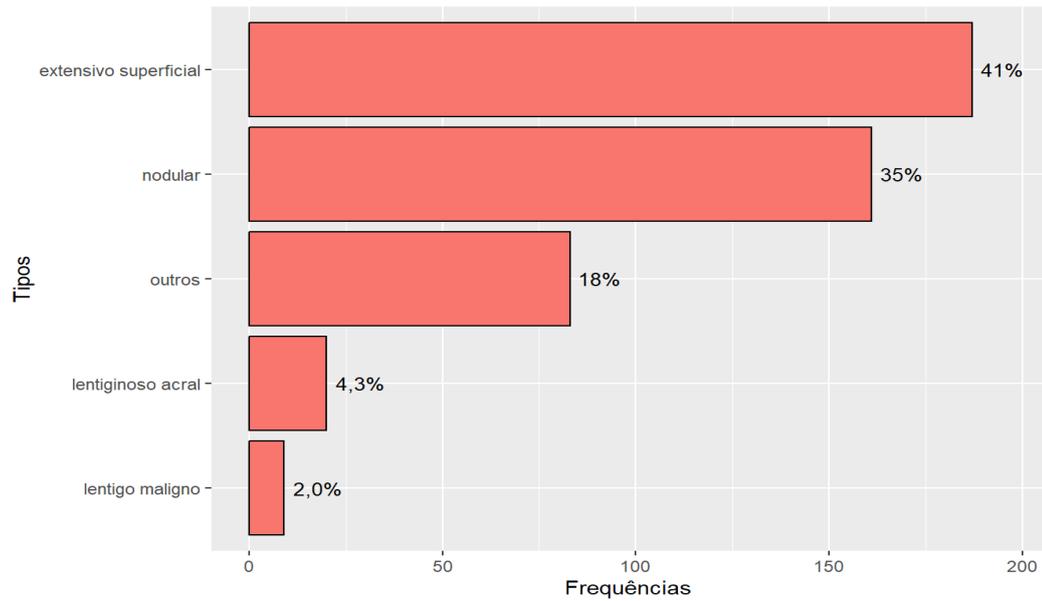
Com relação a Idade tem-se na Tabela 5 a distribuição de frequências das idades dos casos invasivos. Vê-se que a maior concentração de casos estão entre 40 e 80 anos.

Tabela 5 - Distribuição de frequências para a Idade dos casos invasivos.

Idade	Frequência
< 20 anos	3 (0.7%)
≥ 20 e < 40 anos	48 (11%)
≥ 40 e < 60 anos	153 (34%)
≥ 60 e < 80 anos	184 (41%)
≥ 80 e < 100 anos	62 (14%)

Fonte: Autoria própria.

Na Figura 17, observa-se a distribuição dos casos invasivos de acordo com a variável Tipo histológico de melanoma. Percebe-se que o tipo mais frequente é o extensivo superficial (41%), seguido pelo nodular (35%).

Figura 17 - Distribuição dos tipos histológicos de melanomas nos casos invasivos.

Fonte: Autoria própria.

A localização do corpo mais encontrada foi tronco (33%), seguida dos membros inferiores com 24%. Apenas 17% eram localizados na face/pescoço.

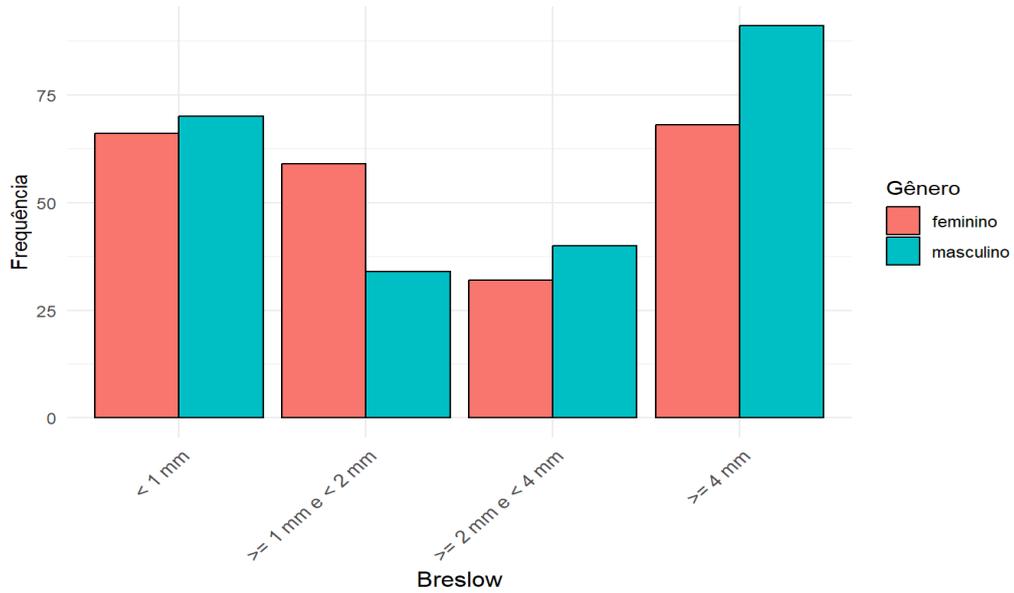
Em relação as áreas fotoexpostas, classificou-se a localização dos tumores nas áreas fotoexpostas: intermitente, sim e não. Na Tabela 6, observa-se que apenas 9,9% dos casos invasivos são em áreas não fotoexpostas.

Tabela 6 - Distribuição dos casos invasivos de acordo com a área fotoexposta.

Áreas Fotoexpostas	Frequência
Intermitente	311 (73%)
Não	42 (9.9%)
Sim	71 (17%)

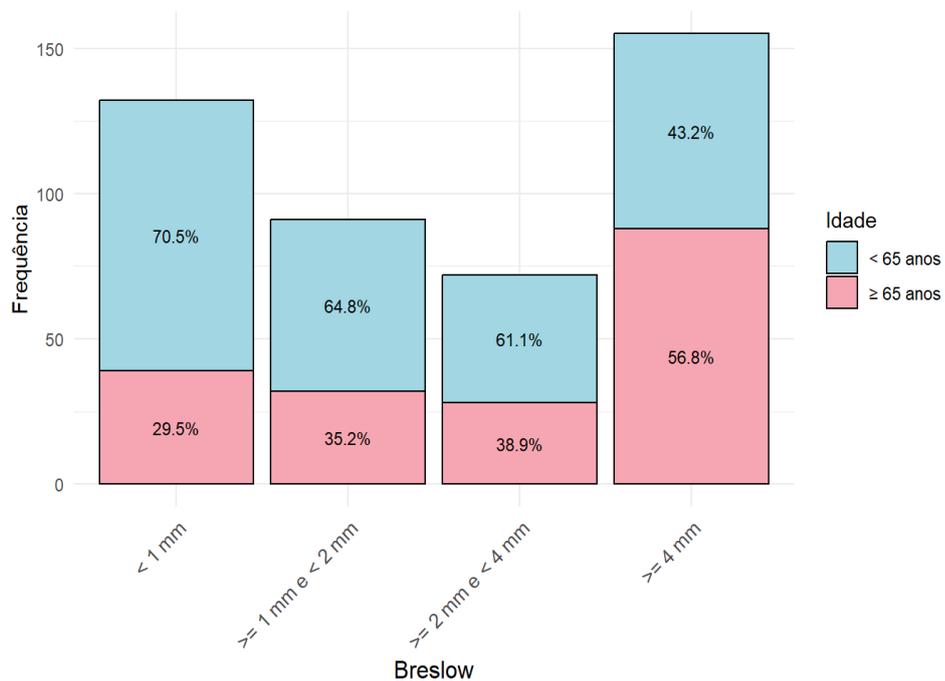
Fonte: Autoria própria.

A figura, a seguir, refere-se à relação entre as variáveis Índice de Breslow e Gênero. Foi aplicado o teste qui-quadrado buscando associação entre estas variáveis. A partir da Figura 18, pode-se ver altas frequências de casos invasivos com Breslow maior ou igual a 4 associado ao gênero masculino e, pelo teste qui-quadrado, conclui-se que existe associação entre as medidas de Breslow e o Gênero.

Figura 18 - Distribuição de frequências para Breslow de acordo com os gêneros.

Fonte: Autoria própria.

Para avaliar a associação entre as variáveis Breslow e Idade, a variável Idade foi recodificada como idosos (≥ 65 anos) e não idosos (< 65 anos), evidenciada na Figura 19. De acordo com o teste qui-quadrado, a associação foi significativa, ao nível de 5% ($p\text{-valor} < 0,001$). Percebe-se a alta frequência de idosos com Breslow maior ou igual a 4.

Figura 19 - Distribuição de Breslow de acordo com idades.

Fonte: Autoria própria.

Em relação ao nível de Clark, a maioria dos casos (85%), estavam entre os níveis II e IV. O infiltrado inflamatório e o índice mitótico estavam ausentes na maioria (92% e 95% respectivamente). A ulceração estava presente em 71% dos casos relatados.

Fazendo-se análises semelhantes com as variáveis: Tipos de melanoma, Índice Mitótico, Clark e Áreas Fotoexpostas, não houve associação significativa entre essas variáveis e Breslow. Porém, houve associação significativa entre Breslow e Ulceração e Breslow e Infiltrado inflamatório, como pode-se ver na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição da variável Breslow de acordo com Ulceração e Infiltrado Inflamatório.

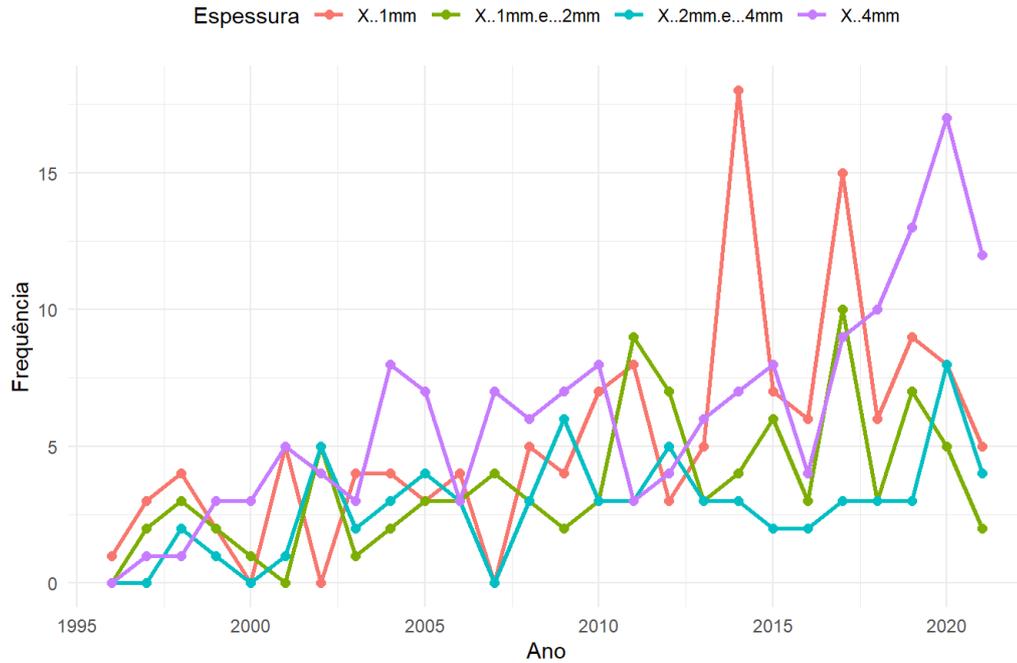
Ulceração	Breslow				p-valor
	< 1mm	≥ 1mm e < 2mm	≥ 2mm e < 4mm	≥ 4mm	<0.001
Ausente	130 (99%)	85 (94%)	44 (65%)	59 (38%)	
Presente	1 (0.8%)	5 (5.6%)	24 (35%)	98 (62%)	
Infiltrado Inflamatório					0.006
Ausente	115 (85%)	87 (94%)	69 (96%)	150 (94%)	
Presente	21 (15%)	6 (6.5%)	3 (4.2%)	9 (5.7%)	

Fonte: Autoria própria.

Por fim, uma análise relevante é verificar se ao longo dos anos, houve uma mudança nas medidas de Breslow, quanto ao número de casos. Afim de verificar essa mudança, fez-se gráficos e testes de Mann-Kendall. Nas Figuras (Figura 20 e Figura 21), a seguir, vemos claramente que ao longo dos anos, o número de casos invasivos aumenta para cada medida de Breslow, o que é comprovado com o teste de Mann-Kendall (Tabela 8), pois para todas as séries de números de casos, de medidas de Breslow, rejeitamos a hipótese nula de não haver mudanças ao longo do tempo, ao nível de 5%.

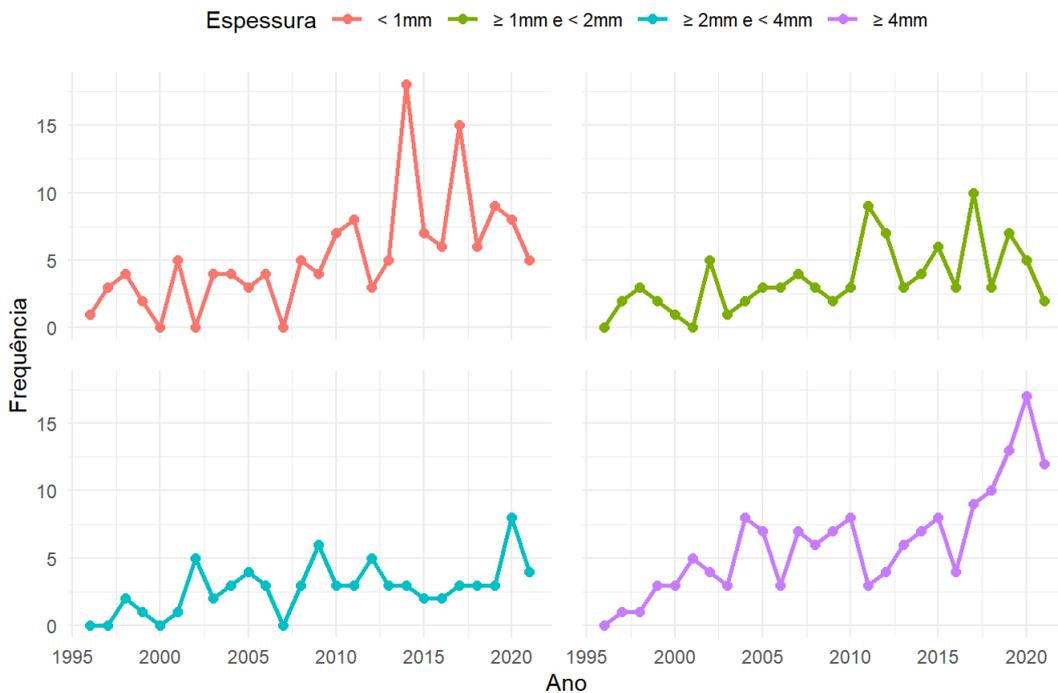
As Figuras 20 e 21 representam as mesmas séries de Breslow ao longo dos anos. Na Figura 20, vê-se que a partir de 2015 todas as séries tiveram um crescimento acentuado.

Figura 20 - Séries temporais para as medidas de Breslow, desde 1996 até 2021.



Fonte: Autoria própria.

Figura 21 - Séries temporais para as medidas de Breslow, desde 1996 até 2021.



Fonte: Autoria própria.

Na Tabela 8 tem-se o resumo de todos os testes de Mann-Kendall para todas as séries de medidas de Breslow, confirmando a tendência crescente dessas séries, ao nível de 5%.

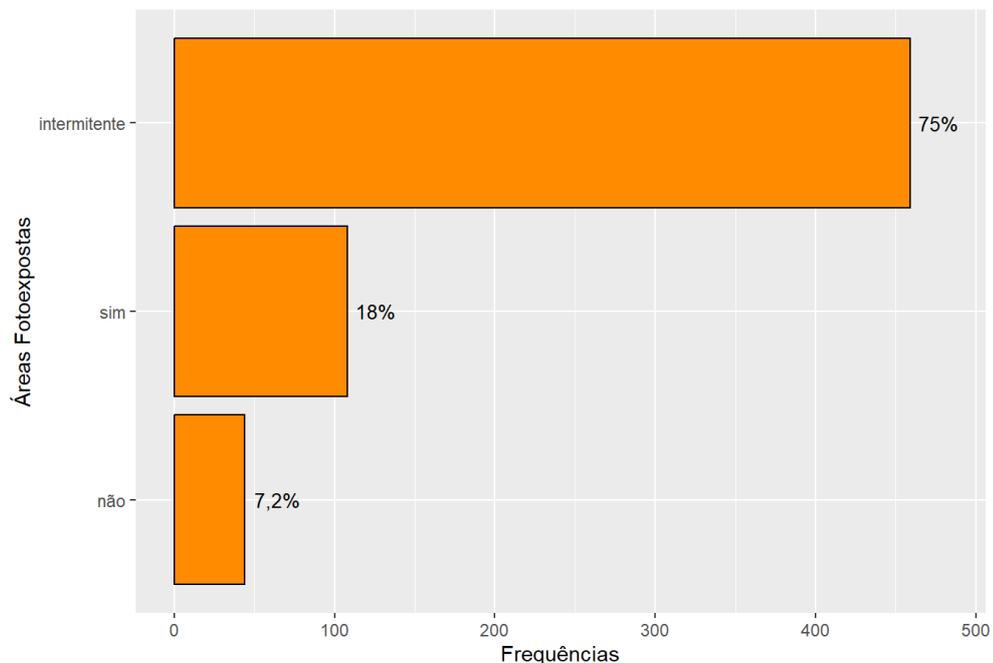
Tabela 8 - Valor da estatística de Mann-Kendall com seus respectivos p-valores.

Séries	Valor da estatística	p-valor
< 1mm	3,7133	<0,001
≥ 1mm e < 2mm	2,9955	0,003
≥ 2mm e < 4mm	2,7436	0,006
≥ 4mm	4,5793	<0,001

Fonte: Autoria própria.

6.4 Características do melanoma cutâneo primário de acordo com a variável Áreas Fotoexpostas

Os melanomas cutâneos primários, de acordo com a sua localização, 108(18%) encontravam-se em áreas de fotoexposição (cabeça e pescoço), 459 (75%) com fotoexposição intermitente (tronco, membros superiores e membros inferiores) e 44 (7,2) não fotoexpostas (acral, região genital). Entre os dados não houve diferença significativa entre a área de fotoexposição e o gênero, ao nível de 5% (p-valor= 0,3). Para essa análise foi aplicado o teste de qui-quadrado. Foram excluídos do banco de dados os melanomas metastáticos e os de mucosa. Podemos visualizar sua distribuição na Figura 22. Dos 642 melanomas cutâneos primários, 25 não tiveram suas topografias identificadas e, portanto, não foram considerados nas percentagens válidas.

Figura 22 - Distribuição dos casos de melanoma cutâneo primário de acordo com as áreas fotoexpostas.

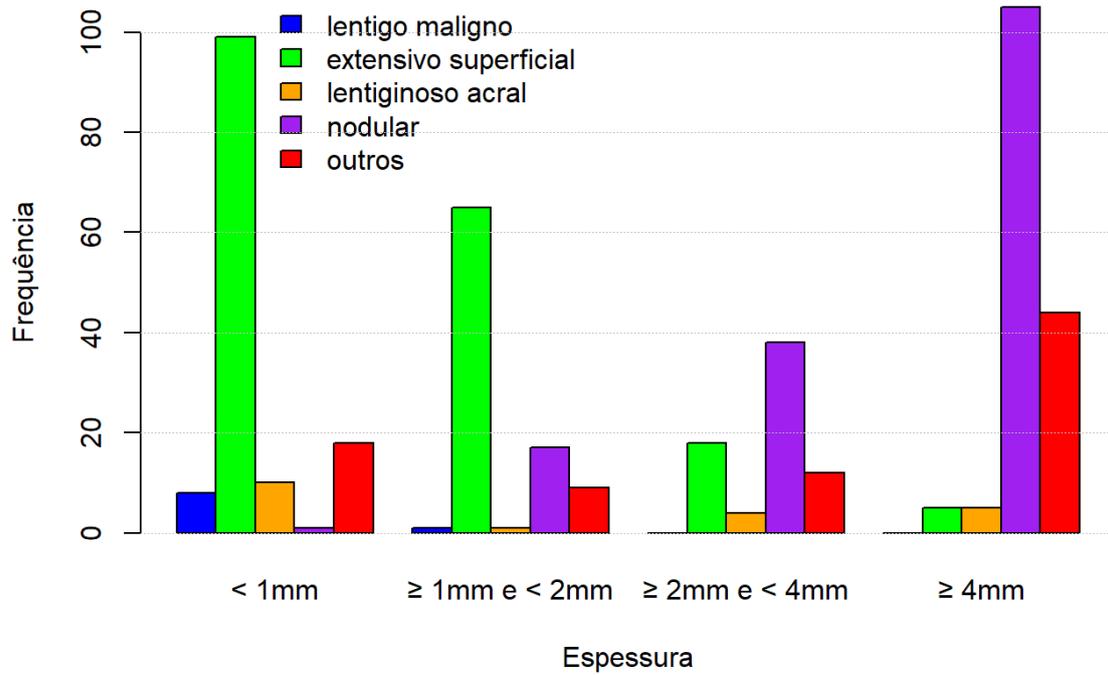
Fonte: Autoria própria.

6.5 Características do Melanoma Cutâneo primário de acordo com a espessura (Índice de Breslow).

A análise mais detalhada em relação à espessura tumoral se mostra essencial à medida que essa variável é a mais importante em avaliar o prognóstico dos pacientes com melanoma. O índice de Breslow é considerado, o principal fator de avaliação do prognóstico na sobrevida do paciente e a redução da espessura tumoral nos exames histopatológicos é referenciado como equivalência de diagnóstico precoce e preditivo de maior sobrevida do paciente. Considerando o tipo histológico cutâneo primário, 182 (28%) exames de pacientes apresentavam diagnosticados com melanomas in situ, o qual, o índice de Breslow não se aplica. Dos 460 (72%) exames anatomopatológicos de pacientes com tumores cutâneos invasivos, 159 (35 %) apresentavam espessura $>4,0\text{mm}$ ($p<0,001$).

Conforme demonstrado nas figuras e tabelas anteriores, constatou-se associação entre os tumores de menores espessuras ($\leq 1,0\text{mm}$) e a ausência de ulceração, infiltrado inflamatório ($p<0,001$). Percebe-se também, alta frequência de pacientes acima de 65 anos com Breslow maior ou igual a 4 e desses, a maior frequência é no gênero masculino. Por fim, observou-se através da análise de série temporal que os altos índice de Breslow permanecem aumentados ao longo dos anos, em relação ao número de casos.

A fim de verificar se existe associação entre as variáveis Tipos Histopatológicos e Breslow, foi realizado um teste qui-quadrado, o qual rejeitou a hipótese nula de não associação, ou seja, existe associação entre essas duas variáveis ($p\text{-valor}<0,001$). A partir do gráfico abaixo, nota-se que há uma frequência muito alta, acima do esperado de melanoma nodular com Breslow a partir de 2mm, assim como frequências altas de melanoma extensivo superficial com Breslow abaixo de 2mm. Vale salientar que, também, se observa uma frequência alta de outros melanomas com Breslow maior ou igual a 4.

Figura 23 – Associação entre a frequência, a espessura e o tipo histológico.

Fonte: Autoria própria.

7 DISCUSSÃO

7.1 Características gerais do melanoma

Poucos são os trabalhos encontrados na literatura acerca do tema na nossa região. Por ser uma doença que não exige notificação compulsória e os casos conseqüentemente, são subnotificados, principalmente considerando o tumor primário. A maioria dos trabalhos brasileiros são de caráter retrospectivo e muitos utilizam dados de casos de melanoma coletados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde, no Painel de Oncologia; o que nem sempre revela o perfil real.

De forma inédita e com uma amostragem extremamente representativa, considerando tanto em relação ao número de casos, como em relação ao tempo substancial do estudo; esse trabalho traz uma contribuição enorme ao estudo epidemiológico da nossa região, por servir como ferramenta para o planejamento de recursos em saúde, contribuindo para o diagnóstico precoce e prevenção da doença.

Neste estudo, foram encontrados 1060 pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, com proporções iguais entre os sexos feminino e masculino. Foram identificados 362 exames com diagnóstico de melanomas metastáticos, os quais foram excluídos da análise detalhada. Os números altos de casos metastáticos são de certa forma, justificados por que muitos pacientes apresentavam mais de uma biopsia realizada.

As idades dos pacientes variaram de 4 a 96 anos, com média de 59,9 anos. A faixa etária menor do que 65 anos de idade foi aquela com maior número de pacientes (62%), enquanto a faixa etária de 65 anos ou mais, ocupou a segunda posição com 38% dos pacientes. De acordo com Rastrelli, diferente de outros tumores malignos, o melanoma, pode afetar faixas mais jovens com uma média de idade de 57 anos. Esses dados correspondem aos achados desse estudo e outros relatados no Brasil e em outros países (Nasser, 2011; Ghazawi et al., 2019). Quanto à faixa etária, nota-se concordância do aumento dos diagnósticos com o avançar da idade, tanto em homens como em mulheres. Verificou-se que mais de 50% dos casos tinham mais de 60 anos, corroborando com a literatura, a qual indica a idade como importante fator de risco para morbidade e mortalidade do melanoma, em virtude da exposição cumulativa a radiação solar.

Para traçar um perfil epidemiológico de uma doença, principalmente do câncer de pele, obviamente precisaríamos descrever a cor da pele dos pacientes. Por utilizar dados secundários, o estudo retrospectivo traz suas limitações. A cor dificilmente é referenciada de forma correta nos prontuários ou fichas de identificação dos pacientes. A cor é uma variável importante a ser

considerada em trabalhos sobre epidemiologia do câncer de pele. Nestes trabalhos, os fototipos de pele implicam em maior ou menor risco para o melanoma (Bolognia et al., 2013). Dados sobre escolaridade também não foram possíveis de serem encontrados.

Por se tratar de um estudo com intervalo de tempo de vinte e cinco anos, constatou-se um aumento progressivo no número de novos casos de melanomas diagnosticados ao longo dos anos na cidade de Campina Grande, representada pelo laboratório da UCD. Essa tendência de aumento da incidência de melanoma nos últimos anos tem sido constatada no mundo todo, principalmente nos países mais próximos a linha do Equador (Pruthi et al., 2009; Matthews et al., 2017; Shimada et al., 2022). Pode ser explicada pela mudança culturais dos hábitos de vida, exposição ao sol, envelhecimento populacional, diagnóstico mais precoce, mudanças climáticas (Arnold et al., 2022).

7.2 Características histopatológicas específicas do melanoma

Dos 1060 exames cadastrados com diagnóstico positivo para melanoma, foram encontrados 642 casos de melanoma cutâneo primário e destes a maioria foi do tipo invasivo com 460 (72%) casos. Essa relação é variável e difere de acordo com as diferentes regiões do Brasil. Dentre os subtipos de melanoma, constatou-se que o melanoma extensivo superficial foi o subtipo mais frequente, embora nos tumores in situ a frequência do extensivo superficial é de 70 %, seguida do lentigo maligno (25%) e nos tumores invasivos, a frequência do extensivo superficial é de 41% seguida do nodular (35%). Esses resultados são semelhantes ao que se observa na literatura e nos trabalhos publicados (Nasser, 2011; Bolognia et al., 2018; Rastrelli et al., 2014).

Na avaliação geral, ao considerar todos os tipos de melanoma, não há diferença estatística entre os gêneros. Entretanto, ao analisar o grupo de pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário, verifica-se 182 casos eram do subtipo in situ e destes 110 (60.4%) eram do gênero feminino e 72 (39.6%) do gênero masculino; ou seja, os tumores menos invasivos são mais comuns no gênero feminino. Considerando os tumores invasivos a proporção é igual para homens e mulheres. Em vários estudos, homens são mais susceptíveis ao melanoma. Em revisão da literatura, Rastrelli et al., encontrou prevalência do sexo masculino nos Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia, embora, essa diferença depende da faixa etária acometida. A taxa de incidência de melanoma é maior em mulheres do que em homens na faixa etária até 40 anos de idade, enquanto na faixa etária dos 75 anos de idade a incidência de melanoma chega a ser três vezes maior em homens (Rastrelli et al., 2014). Segundo a literatura, há diferenças na apresentação do melanoma entre homens e mulheres. Nos homens, os

melanomas cutâneos são mais frequentemente localizados na cabeça, pescoço e tronco, com ulceração e maior espessura do índice de Breslow, além de maior incidência e taxa de mortalidade duas vezes maior quando comparado com mulheres (Bologna et al., 2018). A prevalência maior, encontrada nesse trabalho, de tumores mais finos em mulheres pode ser reflexo tanto da prevenção primária (comportamento no sol, proteção UV), quanto secundária (adesão aos serviços de saúde). Demonstrou-se associação entre o sexo masculino e lesão de melanoma em tronco. Foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial e a espessura tumoral $\leq 1,0\text{mm}$. Constatou-se associação entre os tumores de menores espessuras ($\leq 1,0\text{mm}$) e a ausência de ulceração.

Em relação ao nível de Clark, nesse trabalho, a maioria dos casos (85%), estavam entre os níveis II e IV. Em relação ao índice de Breslow nos tumores invasivos, que avalia a espessura e corresponde o melhor parâmetro preditivo de prognóstico, a maioria dos casos apresentam índice maior que 4mm. A espessura tumoral é a variável considerada mais importante atualmente para avaliar o prognóstico dos pacientes com melanoma. Quanto maior a espessura do tumor, pior o prognóstico do paciente. Em estudo publicado em 2011, Nasser avaliou o índice de Breslow e Clark dos melanomas dos pacientes de Blumenau entre os anos de 1980 a 2009, tendo constatado tumores com menores espessuras, refletindo aumento do diagnóstico precoce do melanoma. Os trabalhos realizados de forma semelhante no Brasil, mostram que nas regiões Sul e Sudeste há uma tendência ao diagnóstico precoce e diferentemente das regiões Norte e Nordeste, há uma demora no diagnóstico refletido pela espessura encontrada nos tumores (Chiba et al., 2011).

Acerca disso, os resultados apresentados nesse estudo demonstram índice de Breslow alto em sua maioria, refletindo diagnóstico mais tardio do melanoma.

Outras características histopatológicas também são determinantes em relação ao prognóstico dos pacientes a exemplo da presença de ulceração no tumor primário. A ulceração tem sido considerada um fator de mau prognóstico em melanomas cutâneos em vários estudos.

Nesse estudo, a ulceração estava presente em 71% dos casos relatados. O infiltrado inflamatório e o índice mitótico estavam ausentes na maioria (92% e 95% respectivamente). Esses dois últimos são preditores de bom prognóstico do tumor. O papel da resposta imune no melanoma cutâneo vem ganhando atenção nos últimos anos. O infiltrado inflamatório compreende um grupo heterogêneo de linfócitos que diferem entre si pela habilidade de potencializar o sistema imune em sua capacidade antitumoral. Vários estudos correlacionaram melhor sobrevida do melanoma cutâneo com a presença de infiltrado inflamatório (Sinnamon et al., 2018). No nosso trabalho, foi comprovado a associação significativa entre Breslow e

Ulceração e Breslow e Infiltrado inflamatório. Ao analisar a distribuição dos melanomas de acordo com o subtipo e sua associação com a espessura do tumor, foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial com Breslow abaixo de 2 mm e frequência muito alta, acima do esperado de melanoma nodular com Breslow a partir de 2mm.foi verificado também, uma frequência alta de outros melanomas (como os maus diferenciados, desmoplásicos, etc) com Breslow maior ou igual a 4.

Os melanomas cutâneos primários, de acordo com a sua localização, encontravam-se em sua maioria (93%) em áreas de fotoexposição, seja intermitente (75%) ou contínua (18%). Estudos epidemiológicos ao longo dos anos têm demonstrado a importância da radiação ultravioleta na etiologia do melanoma (Nasser, 2011; Rastrelli et al., 2014). Exposição solar de forma intensa e intermitente, associado ao fototipo do paciente e a predisposição genética, constituem fatores de risco para o melanoma. A exposição intermitente de alta intensidade da pele clara é um fator de risco maior para o melanoma do que a exposição solar cumulativa crônica. Esse conceito parte da observação de que trabalhadores ao ar livre apresentam menor taxa de melanoma do que aqueles trabalhadores em escritório na mesma latitude. Exposição solar intensa intermitente está mais associada a melanomas em tronco e pernas do tipo histológico extensivo superficial. Já a forma lentigo maligno que ocorre em peles fotoexpostas cronicamente é menos comum e ocorre em indivíduos mais velhos, estando associado à presença de ceratoses actínicas e lentigos solares (Bologna et al., 2013).

Quanto à faixa etária, nota-se concordância do aumento dos diagnósticos com o avançar da idade, tanto em homens como em mulheres. Verificou-se que mais de 50% dos casos tinham mais de 60 anos, corroborando com a literatura, a qual indica a idade como importante fator de risco para morbidade e mortalidade do melanoma. Muitos estudos associam o melanoma cutâneo a um perfil clínico-patológico desfavorável, incluindo maior prevalência do subtipo nodular, alta espessura de Breslow e alta prevalência da doença metastática. Outras variáveis clínicas também podem ser consideradas para estabelecer uma relação de prognóstico desfavorável, como gênero, idade, história familiar, localização do tumor primário, presença de ulceração e índice de replicação mitótica.

Nesse trabalho, não foi verificada significância estatística na associação entre gênero e faixa etária. Em relação ao tipo histológico (in situ x invasivo), constatamos maior número de pacientes do sexo masculino classificado como tipo histológico invasivo e com idades mais avançadas.

8 CONCLUSÕES

Dos 1060 exames cadastrados com diagnóstico positivo para melanoma, foram encontrados 642 casos de melanoma cutâneo primário cujas características permitiram caracterizar o perfil clínico-patológico dos pacientes de nossa região.

Os melanomas cutâneos primários, de acordo com a sua localização, 93% encontravam-se em áreas de fotoexposição, seja intermitente (75%) ou contínua (18%). Entre os dados não houve diferença significativa entre a área de fotoexposição e o gênero.

A maioria (72%) dos casos foram considerados como invasivo, com proporção semelhante entre homens e mulheres. O melanoma extensivo superficial foi o subtipo mais frequente, encontrado em 70% dos tumores in situ e 41% dos invasivos.

Os tumores in situ são mais comuns em mulheres, refletindo um melhor prognóstico, o que pode ser justificado como padrão maior de prevenção primária associada ao gênero feminino.

Os tumores invasivos apresentavam-se com índice de Breslow, em sua maioria maior que 4mm, sendo mais comum em idosos. A ulceração estava presente em 75% dos casos. Ambos são achados de pior prognóstico. A espessura tumoral é a variável considerada mais importante atualmente para avaliar o prognóstico dos pacientes com melanoma. Quanto maior a espessura do tumor e a presença de ulceração, pior o prognóstico do paciente.

Em relação ao nível de Clark, nesse trabalho, a maioria dos casos (85%), estavam entre os níveis II e IV.

Percebe-se a alta frequência de pacientes acima de 65 anos com Breslow maior ou igual a 4 e desses, a maior frequência é no gênero masculino.

Por fim, percebe-se através da análise de série temporal que vem aumentando o número de casos de melanoma ao longo dos anos e com maior proporção os altos índices de Breslow.

Todos esses dados contribuem para afirmar que esta casuística é constituída, na sua maioria de tumores espessos e ulcerados; o que significa diagnóstico tardio e pior prognóstico. Também se caracterizou por predomínio de áreas fotoexpostas e com tendência de crescimento exponencial no número de casos.

Em pacientes idosos com melanoma cutâneo, a apresentação clínica-patológica mostra um perfil distinto. Os resultados fornecem informações críticas para otimizar as estratégias de prevenção secundária e refinar os procedimentos de diagnóstico e terapêutico adaptados aos pacientes idosos.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve a intenção de avaliar o perfil clínico-patológico dos pacientes com diagnóstico de melanoma na cidade de Campina Grande no estado da Paraíba. São poucos os estudos publicados sobre câncer de pele neste estado e nenhuma publicação foi realizada na cidade de Campina Grande e poucos no Brasil apresenta uma amostra representativa dessa natureza. Compreender as tendências atribuídas ao melanoma é importante para intervenções de aconselhamento comportamental que se concentram na promoção da prevenção do câncer de pele.

Em face desses desafios, torna-se necessário adotar medidas eficazes de prevenção e detecção precoce do melanoma cutâneo. Além disso, são necessárias políticas públicas voltadas para suprir as diferenças socioeconômicas bem com geográficas na nossa região.

10 REFERÊNCIAS

A. JOOSE, A.P.T. van der Ploeg, L.E. Haydu, T.E.C. Nijsten, E. de Vries, R.A. Scolyer, et al. Sex differences in melanoma survival are not related to mitotic rate of the primary tumor. *Ann Surg Oncol.*, pp. 1598-160, mar. 2015.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Melanoma Skin Cancer. Disponível em: Melanoma Skin Cancer Statistics. Acesso em: 11 de novembro de 2024.

ARNOLD, M. et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology*, v. 158, n. 5, p. 495–503, 30 mar. 2022.

BALCH, C. M. et al. An Evidence-based Staging System for Cutaneous Melanoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 1 maio. 2004. v. 54, n. 3, p. 131–149. Disponível em: Acesso em: 05 abril de 2021.

BOLOGNIA, Jean, JORIZZO, Joseph e SCHAFFER, Julie. *Dermatologia*. Amsterdã: Saunders Elsevier, 2018.

BRANDT, Michael G; MOORE, Corey C. Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*, v. 1, n. 27, p. 1-13, Feb, 2019.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, nov. 2018. v. 68, n. 6, p. 394–424. Disponível em: Acesso em: 05 abril de 2021.

BRINKER, Titus Josef; BUSLAFF, Fabian; FÁRIA, Bianca Lisa; FÁRIA, Olber Moreira de; GATZKA, Martina; HEPPT, Markus V; KIRCHBERGER, Michael C; LISBOA, Oscar Campos; NAKAMURA, Yasuhiro; SCHADENDORF, Dirk. A skin cancer prevention photoageing intervention for secondary schools in Brazil delivered by medical students: protocol for a randomised controlled trial. *Bmj Open*, [s.l.], v. 8, n. 3, mar. 2018. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018299>.

BRIZOLA, F.G.F. Rodrigues e A. Radiação de baixa frequência e possível influência nociva a sistemas biológicos. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, São Paulo, v. 3, n. 41, p. 1-100, jan. 2019.

Cancer.org [Internet]. American Cancer Society. Key Statistics for Basal and Squamous Cell Skin Cancers. [cited 2017 set 21]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/key-statistics.html>

Chiba FB, Delfino ACG, Schettini APM, Chirano CA, Damasceno SAS. Perfil clinicoepidemiológico dos melanomas cutâneos em duas instituições de referência na cidade de Manaus, Brasil. *An Bras Dermatol.* ;86(6):1239-41, 2011.

DAMASCENO, Henrique. Tudo são ondas: o espectro eletromagnético. *O Espectro Eletromagnético*. Disponível em: <https://parquecientec.usp.br/passeio-virtual/tudo-sao-ondas/o-espectro-eletromagnetico>. Acesso em: 01 out. 2021.

DE SEMIR, D. et al. Nuclear Receptor Coactivator NCOA3 Regulates UV Radiation-Induced DNA Damage and Melanoma Susceptibility. *Cancer research*, v. 81, n. 11, p. 2956–2969, 1 jun. 2021.

DOUGLASS, S. M.; WEERARATNA, A. T.; WORREDE, A. The dark side of daylight: photoaging and the tumor microenvironment in melanoma progression. *The Journal of clinical investigation*, v. 131, n. 6, 15 mar. 2021.

EMANUELLI, M. et al. The Double-Edged Sword of Oxidative Stress in Skin Damage and Melanoma: From Physiopathology to Therapeutical Approaches. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, v. 11, n. 4, 1 abr. 2022.

FIOLETOV, V.; KERR, J. B.; FERGUSON, A. The UV Index: Definition, Distribution and Factors Affecting It. *Canadian Journal of Public Health*, 1 jul. 2010. v. 101, n. 4, p. I5–I9. Disponível em: Acesso em: 05 abril de 2021.

FITZPATRICK e Bologna. *Melanin: Its role in human photoprotection*. Ov. Park, Valdenmar Pub. Co., 177-82, 1995.

FITZPATRICK, T. B. The validity and practicality of sun reactive skin types I through VI. *Archives of Dermatology*, [S/I], v. 124, n. 6, p. 869-871, jun. 1988.

GADDAMEEDHI, S.; SARKAR, S. Solar ultraviolet-induced DNA damage response: Melanocytes story in transformation to environmental melanomagenesis. *Environmental and molecular mutagenesis*, v. 61, n. 7, p. 736–751, 1 ago. 2020.

GERSHENWALD, Jeffrey E. et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, nov. 2017. v. 67, n. 6, p. 472–492. Disponível em: Acesso em: 05 de abril de 2021.

GHAZAWI, F. M.; CYR, J.; DARWICH, R.; LE, M.; RAHME, E.; MOREAU, L.; NETCHIPOROUK, E.; ZUBAREV, A.; ROSHDY, O.; GLASSMAN, S. J.; SASSEVILLE, D.; LITVINOV, I. V. Cutaneous malignant melanoma incidence and mortality trends in Canada: A comprehensive population-based study, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 80 (2):448-459. 2019. ISSN 0190-9622. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.041>.

GHIASVAND, R. et al. Association of Phenotypic Characteristics and UV Radiation Exposure With Risk of Melanoma on Different Body Sites. *JAMA dermatology*, v. 155, n. 1, p. 39–49, 1 jan. 2019.

GORDON, D. et al. Primary tumor sites in relation to ultraviolet radiation exposure and skin visibility correlate with survival in cutaneous melanoma. *International journal of cancer*, v. 141, n. 7, p. 1345–1354, 1 out. 2017.

GREEN, Adele C.; OLSEN, C. M; WHITEMAN, D. C. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 136, n. 6, p. 1161–1171, 2016.

GUPTA, V.; SHARMA, V. K. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology*, v. 37, n. 5, p. 430–436, 2019. Disponível em: Acesso em: 05 abril de 2021.

HOLMAN, Dawn M.; MAGUIRE-EISEN, Maryellen; WATSON, Meg . Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin Oncol Nurs*, v. 3, n. 32, p. 241-254, Aug. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p.120, 2019.

JOSÉ MARIA CATANEO, A PERES, G.; VILAVERDE SCHMITT, J. Biópsia de linfonodo sentinela na recidiva locorregional do melanoma maligno: revisão sistemática. 21 jan. 2020.

KARIMKHANI, C. et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *British Journal of Dermatology*, v. 177, n. 1, p. 134–140, jul. 2017.

KAMENISCH, Y. et al. UVA-Irradiation Induces Melanoma Invasion via the Enhanced Warburg Effect. *The Journal of investigative dermatology*, v. 136, n. 9, p. 1866–1875, 1 set. 2016.

KEUNG, E. Z.; GERSHENWALD, Jeffrey E. Clinicopathological Features, Staging, and Current Approaches to Treatment in High-Risk Resectable Melanoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, v. 112, n. 9, p. 875–885, 1 set. 2020.

KEMP, M. G.; KHAN, A. Q.; TRAVERS, J. B. Roles of UVA radiation and DNA damage responses in melanoma pathogenesis. *Environmental and molecular mutagenesis*, v. 59, n. 5, p. 438–460, 1 jun. 2018.

LAZOVICH, D. et al. Association Between Indoor Tanning and Melanoma in Younger Men and Women. *JAMA Dermatology*, v. 152, n. 3, p. 268, 1 mar. 2016.

LIMA, A. L. DE et al. Animais de companhia como modelos comparativos no estudo do melanoma e carcinomas cutâneos: revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 4, p. e49511427756, 24 mar. 2022.

LINARES, Miguel A.; ZAKARIA, Alan; NIZRAN, Parminder. Skin Cancer. Primary Care: Clinics in Office Practice, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 645-659, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.07.006>.

LIU-SMITH, F.; ZIOGAS, A. Age-dependent interaction between sex and geographic ultravioleta index in melanoma risk. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 5, p. 1102- 1108.e3, 1 maio 2020.

LORAS, A. et al. UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 12, n. 9, 1 set. 2022.

MATTHEWS N.H.; LI W.Q.; QURESHI A.A. et al. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane

- (AU): Codon Publications; dec.21,2017. Chapter 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/doi:10.15586/codon.cutaneousmelanoma.2017.ch1>.
- MUTU, D.-E. et al. Histopathological evaluation of cutaneous malignant melanoma: A retrospective study. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 23, n. 6, p. 402, 20 abr. 2022.
- NASSER, N. Melanoma cutâneo - estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do Sul do Brasil, de 1980-2009. *An Bras Dermatol.* ;86(5):932-41, 2011.
- OBRADOR, E. et al. Oxidative stress and antioxidants in the pathophysiology of malignant melanoma. *Biological chemistry*, v. 400, n. 5, p. 589–612, 24 abr. 2019.
- PALVE, J. S. et al. Differences in Risk Factors for Melanoma in Young and Middleaged Higher-risk Patients. *In Vivo*, v. 34, n. 2, p. 703–708, 28 fev. 2020.
- PAMPENA, R. et al. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 77, n. 5, p. 938-945, 2017.
- PANICH, U. et al. Ultraviolet Radiation-Induced Skin Aging: The Role of DNA Damage and Oxidative Stress in Epidermal Stem Cell Damage Mediated Skin Aging. *Stem Cells International*, v. 2016, p. 1–14, 2016.
- PECORELLI, A.; VALACCHI, G. Oxidative-Stress-Sensitive microRNAs in UV-Promoted Development of Melanoma. *Cancers*, v. 14, n. 13, 1 jul. 2022.
- PEREZ, B. S. et al. Genome-wide profiles of UV lesion susceptibility, repair, and mutagenic potential in melanoma. *Mutation research*, v. 823, 1 jul. 2021.
- POLLACK, L. A. et al. Melanoma survival in the United States, 1992 to 2005. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 65, n. 5 SUPPL. 1, p. S78.e1- S78.e10, 2011.
- PRUTHI, D.K.; GUILFOYLE, R.; NUGENT, Z.; WISEMAN, M.C.; DEMERS, A.A. Canada Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005.v.61, p 44-50 *J Am Acad Dermatol.* 2009.
- RASTRELLI, M. et al. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo (Athens, Greece)*, v. 28, n. 6, p. 1005–11, 2014.
- SCHADENDORF, D. et al. Melanoma. *The Lancet*, set. 2018. v. 392, n. 10151, p. 971–984.
- SHAFFER, Catherine. O que é B-Raf? Disponível em: [https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-B-Raf-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/What-is-B-Raf-(Portuguese).aspx). Acesso em: 03 out. 2021.
- SHIMADA, G. D. P. et al. Time-to-treatment initiation for cutaneous melanoma reflects disparities in healthcare access in Brazil: a retrospective study. *Public Health*, v. 210, p. 1–7, set. 2022.
- SIEGEL, Sidney; CASTELLAN, N. John Jr. *Estatística Não-Paramétrica para Ciências do Comportamento*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

SILVA, Elizabet Saes da; PAULITSCH, Felipe da Silva ;TAVARES, Roberto; ZHANG, Linjie. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal Of Dermatology*, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 186-201, mar. 2018. John Libbey Eurotext. <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2018.3251>.

SILVA, Tânia Aline Varela da. Física do aquecimento global: uma proposta interdisciplinar para o ensino do espectro eletromagnético: ondas eletromagnéticas. 2021. 118 f. Tese (Mestrado) - Curso de Ensino de Física, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, 2021.

SINNAMON AJ, Sharon CE, Song Y, Neuwirth MG, Elder DE, Xu X, et al. The prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes for primary melanoma varies by sex. *J Am Acad Dermatol*. v.79:245-51,2018.

SUN, X. et al. Ultraviolet Radiation and Melanomagenesis: From Mechanism to Immunotherapy. *Frontiers in oncology*, v. 10, 2 jul. 2020.

Vilanova CMA, Lages RB, Ribeiro SM, Almeida IP, Santos LG, Vieira SC. Perfil epidemiológico e histopatológico do melanoma cutâneo em um centro do nordeste brasileiro de 2000 a 2010. *An Bras Dermatol*. v.88(4):553-62, 2013.

WALCZAK, K. et al. UVB Radiation and Selected Tryptophan-Derived AhR Ligands-Potential Biological Interactions in Melanoma Cells. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 14, 2 jul. 2021.

WOJCIK, K. Y. et al. High Birth Weight, Early UV Exposure, and Melanoma Risk in Children, Adolescents, and Young Adults. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, v. 30, n. 2, p. 278–284, 1 mar. 2019.

WONG, S. L. et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, v. 30, n. 23, p. 2912–2918, 10 ago, 2012. World Health Organization. Ultraviolet radiation and health [online]. Available from URL: http://www.who.int/uv/uv_and_health/en/index.html. [Accessed 2021 September 14].

Z. APALLA A. Lallas, E. Sotiriou, E. Lazaridou, D. Iaconides. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract and Concept.*, pp. 1-6, jul. 2017.