

REVISÃO LITERATURA

FATORES DE RISCO, PATOGENIA E ASPECTOS CLÍNICOS DO MELANOMA NO BRASIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RISK FACTOR, PATHOGENESIS AND CLINICAL ASPECTS OF MELANOMA IN BRAZIL: AN INTEGRATIVE REVIEW

Camille Homcy Lopes¹, Ana Karine Rocha de Melo Leite².

RESUMO

Introdução: O câncer de pele é uma das neoplasias em destaque a nível mundial. Ele pode ser do tipo melanoma ou não melanoma, sendo comum em pessoas acima de 40 anos, de pele clara ou com doenças cutâneas prévias. Apesar de sua incidência ser baixa, é considerado o mais agressivo e mortal tipo de câncer. No Brasil, ele tem destaque devido a diversos fatores de risco. **Objetivo:** Esse estudo tem como objetivo descrever os principais fatores de risco envolvidos no melanoma, compreender a patogenia dessa neoplasia maligna e identificar os sinais clínicos e os efeitos metastáticos do melanoma. **Métodos:** Trata-se de um estudo exploratório, do tipo revisão integrativa dos últimos 10 anos. As bases de dados utilizadas foram: Google acadêmico, PubMed, Lilacs, Medline e SciELO, por meio dos descritores melanoma, Brasil, fatores de risco, patogênese, sinais e sintomas, "risk factors", "Brazil", "pathogenesis", "signs and symptoms". Os resultados foram expressos em quadros. **Resultados:** Foram selecionados 6 artigos de caráter transversal, com base nos critérios de inclusão e exclusão, os quais serviram de base para a coleta de informações relevantes para os resultados, os quais foram expostos em quadros. **Conclusão:** Apesar do melanoma não possuir grande ocorrência quando comparado a outros tipos de câncer, é uma doença preocupante, visto que pode levar ao óbito. Desta forma, a conscientização da sociedade sobre a seriedade desse tipo de câncer de pele e de estratégias alternativas para prevenção e até mesmo cura é essencial.

Palavras-chave: Melanoma; Fatores de risco; Patogênese; Sinais e sintomas.

ABSTRACT

Introduction: Skin cancer is one of the most prominent neoplasms worldwide. It can be of the melanoma or non-melanoma type, being common in people over 40 years of age, with fair skin or with previous skin diseases. Although its incidence is low, it is considered the most aggressive and deadly type of cancer. In Brazil, it stands out due to several risk factors. **Objective:** This study aims to describe the main risk factors involved in melanoma, understand the pathogenesis of this malignant neoplasm and identify the clinical signs and metastatic effects of melanoma. **Methods:** This is an exploratory study, of the type integrative review of the last 10 years. The databases used were: Google Scholar, PubMed, Lilacs, Medline and SciELO, using the keywords melanoma, Brazil, risk factors, pathogenesis, signs and symptoms, "risk factors", "Brazil", "pathogenesis", "signs and symptoms". The results were expressed in tables. **Results:** Six cross-sectional articles were selected, based on the inclusion and exclusion criteria, which served as a basis for the collection of information relevant to the results, which were exposed in tables. **Conclusion:** Although melanoma does not have a high occurrence when compared to other types of cancer, it is a worrying disease, since it can lead to death. Thus, the awareness of society about the seriousness of this type of skin cancer and alternative strategies for prevention and even cure is essential.

Keywords: Melanoma; Brazil; Risk factors; Pathogenesis; Signs and symptoms.



ACESSO LIVRE

Citação: Lopes CH, Leite AKRM. (2021) Fatores de risco, patogenia e aspectos clínicos do melanoma no Brasil: uma revisão integrativa. Revista de Patologia do Tocantins, 8(3).

Instituição: ¹Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus- Unichristus. ² Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Christus- Unichristus.

Autor correspondente: Camille Homcy Lopes. R. João Adolfo Gurgel, 133 - Cocó, Fortaleza – Ceará, Brasil. E-mail: camillehomcy@hotmail.com

Editor: Rosa A. C. g. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 05 de novembro de 2021.

Direitos Autorais: © 2021 Lopes et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a pele é composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme. Na epiderme, localizam-se os melanócitos, células que produzem melanina, o pigmento que dá cor à pele e tem como funções: proteção, absorção de calor e antioxidação. Dessa forma, a integridade da pele é de extrema importância para a manutenção da saúde do paciente.¹

Nas últimas décadas, entretanto, essa integridade vem sendo reduzida, como comprovado pelo notório aumento da incidência de câncer de pele. Esse fato está intimamente relacionado à exposição exacerbada à luz solar. De fato, especialistas acreditam que quatro em cada cinco casos de câncer de pele poderiam ser evitados, já que os danos causados estão relacionados aos raios ultravioletas.²

Dentre os tumores que acometem o tecido epitelial, tem-se o melanoma, um tipo de tumor que resulta da transformação maligna dos melanócitos localizados na epiderme, na derme ou no epitélio das mucosas.³ Dados mostram que a incidência de melanoma tem aumentado em vários países nos últimos anos e que, quando diagnosticada tardiamente, a doença apresenta uma alta letalidade. Diante disso, esse tipo de tumor vem sendo motivo de preocupação para as autoridades de saúde pública, e, por isso, muitas campanhas de prevenção e diagnóstico precoce têm sido realizadas.⁴

Em relação à epidemiologia, o melanoma cutâneo, apesar de corresponder a apenas 3% dos casos de câncer de pele, é responsável por 75% das mortes relacionados a esse tipo de câncer. Na última década, sua incidência aumentou em cerca de 38%, e sua taxa de mortalidade, em 26%.⁵ O índice de melanoma cresce de forma alarmante no Brasil, acarretando sérios problemas para a saúde pública. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer, estimou-se que haveria 8.450 novos casos de melanoma, dentre os quais 4.200 acometeriam homens e 4.250, mulheres.⁶

Diante dessa realidade, que mostra o aumento dos tumores cutâneos, destacando-se o melanoma no Brasil, associado ao fato de que ele é de alta gravidade, podendo até mesmo levar o paciente a óbito, o presente trabalho objetiva realizar uma revisão integrativa sobre o melanoma, destacando a etiopatogenia, os fatores de risco e os efeitos.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, do tipo revisão integrativa dos últimos 10 anos. Buscaram-se os estudos publicados no período de 2009 a 2019, disponíveis nas bases de dados Google acadêmico, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), por meio dos descritores melanoma, Brasil, fatores de risco, patogênese, sinais e sintomas, "Brazil", "risk factors", "pathogenesis" e "signs and symptoms". Os critérios de inclusão consistiram em artigos originais, apresentando texto completo disponível nos

idiomas português e inglês e adequação ao tema proposto. Foram excluídos: artigos de revisão, resumos e dissertações; textos incompletos, não ligados à temática e repetidos. Os resultados da pesquisa foram expressos em tabelas. A mesma foi composta por: título, objetivos, resultados e conclusão dos artigos selecionados.

RESULTADOS

Foram encontrados 866 artigos nos bancos de dados acessados, e após a leitura dos títulos dos artigos, verificou-se que alguns deles mostravam-se repetidos nas diferentes bases de dados e, outros, não preenchiam os critérios deste estudo.

Dessa forma, foram selecionados 79 artigos para a leitura do resumo. Dentre eles, 42 preenchiam os critérios inicialmente propostos e foram lidos na íntegra. Ao final dessa etapa, permaneceram 21 artigos, entretanto com base nos critérios de exclusão, resultaram apenas 5 (Tabela 1).

Tabela 1- Relação de artigos obtidos na pesquisa para a revisão integrativa

AUTOR / ANO	TÍTULO	BASE CIENTÍFICA
SA et al., 2018	Melanoma hereditário: um estudo de cinco anos com pacientes brasileiros em um centro de referência para câncer - características fenotípicas de probandos e características patológicas de tumores primários	Google Acadêmico
CHEROBIN et al., 2018	Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo	SciELO
FERREIRA et al., 2018	Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo	SciELO
DIMATOS et al., 2009	Melanoma cutâneo no Brasil	Arquivos Catarinenses de Medicina
FERNANDES et al. 2009	Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos	SciELO

Fonte: Elaborada pelo autor

A partir dos dados selecionados, foi elaborada a Tabela 2. Os mesmos foram organizados mediante sua atualidade.

Tabela 2- Resumo dos artigos selecionados para a revisão integrativa

TÍTULO	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Melanoma hereditário: um estudo de cinco anos com pacientes brasileiros em um centro de referência para câncer - características fenotípicas de probandos e características patológicas de tumores primários	Descrever, após um estudo de cinco anos, os dados clínicos de pacientes (probandos) de famílias com melanoma familiar e as características patológicas de seu melanoma.	Foram estudados 124 probandos, sendo 84 considerados casos familiares e 40 MPM. A idade média ao diagnóstico foi de 50 anos. As características nevascentes foram: tipo I / II da pele (89,5%), queimaduras solares na infância (85,5%), número total de nevus ≥50 (56,5%), espessura de Breslow ≤1,0mm (70,2%), tumores localizados no tronco (53,2%) e melanomas extensivos superficiais (70,2%).	Esse estudo mostra relatos anteriores de melanomas familiares. Quinze novos melanomas em 11 pacientes foram diagnosticados durante o acompanhamento, todos com ≤1,0 mm. Este é o maior conjunto de dados de famílias brasileiras com tendência ao melanoma até o momento, fornecendo um banco de dados completo para futuros estudos genéticos
Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo	Avaliar a influência de oito características epidemiológicas e histopatológicas no desenvolvimento de metástases em pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário.	Quinhentos e quatorze pacientes foram incluídos. A análise univariada identificou os seguintes fatores de risco significativos: sexo, idade, localização do tumor, subtipo clínico e histológico, espessura de Breslow, ulceração histológica e índice mitótico. A análise multivariada incluiu 244 pacientes e detectou quatro fatores prognósticos significativos: sexo masculino, subtipo clínico e histológico nodular, espessura de Breslow > 4 mm e ulceração histológica. O índice mitótico não foi incluído nesta análise.	Os seguintes fatores prognósticos para o desenvolvimento de metástases de melanoma foram identificados no estudo: sexo masculino, subtipo histológico nodular, espessura de Breslow > 4mm e ulceração
Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo.	Avaliar as características dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos no Hospital São Paulo - UNIFESP.	Houve aumento de aproximadamente três vezes no acometimento (infundido) quando o índice mitótico subia de zero (11,9%) para uma ou mais mitoses por campo (38,2%), e aumento progressivo do acometimento (infundido), e de desfechos ruins quanto maior a espessura de Breslow: 10,2% quando menor do que 1mm e 59,2% quando maior do que 4mm	as características dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos no Hospital São Paulo são semelhantes às encontradas na literatura
Melanoma cutâneo no Brasil.	Comparar a casuística de melanoma cutâneo primário diagnosticados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina com a de outros serviços brasileiros	Neste período foram diagnosticados 105 casos de melanoma cutâneo em 99 pacientes, onde a maioria era do sexo feminino (55,8%) e a faixa etária mais acometida era entre a 6ª e 9ª décadas de vida (31,31%). A maior parte das lesões era inicial, com Breslow inferior a 1mm em 98,5% dos casos. O acompanhamento médio dos pacientes no pós-operatório foi de 18 meses. Neste período, foram identificadas quatro casos de recidiva tumoral e oito casos de metástase a distância.	Conclui-se que o melanoma expansivo superficial é o tipo de melanoma mais comum em nosso meio e que o diagnóstico é realizado mais precocemente em nosso serviço que nos outros centros.
Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos	Estudo prospectivo de 65 casos de melanoma cutâneo observados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho no período de 1993 a 2003.	64,7% na faixa etária de 40 a 60 anos, distribuição etária homogênea entre o sexo masculino (40,2%) e o sexo feminino (50,8%), predominância de brancos (83%), localização no tronco (35,3%), tipo clínico-histológico expansivo superficial (63%/30,7%) e relação de significância entre tipo acral localizado no pé em não brancos.	O melanoma cutâneo primário na amostra estudada mostrou padrões semelhantes aos classicamente reconhecidos e maior frequência do estágio IA e melanoma in situ.

Fonte: Elaborada pelo autor

periférica. Em seu estágio mais avançado há o surgimento de nódulos avançados com sangramento ou trasudação.

O segundo tipo mais frequente é o melanoma nodular, que acomete entre 15 a 30% dos casos, em pessoas que possuem idade a partir de 50 anos, em sua grande maioria. É assim chamado por provocar lesões nodulares inicialmente, não possuindo fase crescimento radial.

O terceiro tipo, melanoma lentiginoso acral ocorre em sua grande maioria nas regiões palmoplantares, em extremidades digitais, mucosas e semimucosas, aumentando seu tamanho de forma muito rápido. Este melanoma ocorre também de forma hereditária.

O último tipo é também o menos frequente, ocorrendo em apenas 5% dos casos, localizando-se na face, mãos e membros inferiores. Possui em sua coloração diversos tons de pigmentos, sendo os principais castanho escuro, cor negra e azul. Neste tipo de melanoma pode ocorrer ulceração, sangramento e formação de crostas.

Outro meio de classificar os melanomas é de acordo com os estágios encontrados, em uma escala de zero a quatro. O estágio 4 é a fase mais grave da doença, onde o tumor se dissemina por várias regiões do corpo, inclusive pulmão, fígado e trato gastrointestinal. Ele pode apresentar reduzida pigmentação e é de difícil diagnóstico devido a sua semelhança com outras doenças cutâneas.⁹

A produção de melanina é responsável pelo acúmulo de peróxido de hidrogênio no interior dos melanócitos, levando a mutações e dano do DNA. A malignização dos melanócitos está diretamente relacionada à exposição crônica da radiação solar, levando a danos ao DNA, por meio da absorção de moléculas endógenas. Dessa forma, a UVB é capaz de promover danos mais severos e diretos ao DNA.¹⁰

DISCUSSÃO

Com o avançar das décadas, a longevidade do ser humano aumentou devido a uma série de fatores que levaram ao menor adocimento das pessoas, com consequente aumento de suas perspectivas de vida. Entretanto, doenças crônicas e neoplasias apresentaram um aumento significativo em sua incidência.⁷ Dentre as neoplasias, destaca-se o câncer de pele do tipo melanoma. Ele representa 3-4% dos tumores cutâneos malignos, sendo considerado de maior importância devido a sua alta mortalidade e seu grande potencial de metástase.⁸

O melanoma é comumente subdividido em quatro tipos, sendo estes o melanoma expansivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral e melanoma lentigo maligno.¹ Cada um possui características próprias, o que auxiliar no momento de detecção da doença e qual o tratamento deve ser iniciado.

O mais frequente entre os tipos de melanoma é o melanoma expansivo modular, que acomete cerca de 70% dos casos. É identificado portando várias colorações, como castanho, preto e violeta, possuindo hipopigmentação central e expansão

Diante do fato descrito acima que mostra os efeitos da radiação solar na célula, verifica-se que esse é um fator de risco para o câncer de pele. Outros fatores que podem estar envolvidos são: exposição prolongada e repetida ao sol (raios ultravioletas - UV), principalmente na infância e na adolescência; exposição a câmeras de bronzeamento artificial; presença de pele e olhos claros, com cabelos ruivos ou loiros; albinismo e história familiar ou pessoal com câncer de pele.¹¹

Em relação à idade, o melanoma é um tipo de câncer que também é diagnosticado em pessoas jovens. Na verdade, o melanoma é um dos cânceres mais comuns em pessoas com menos de 30 anos, especialmente mulheres. Já o gênero, existem estudos que mostram que os homens têm uma taxa mais elevada que as mulheres no melanoma. Antes dos 50 anos, o risco é maior para mulheres, e depois dos 50 anos o risco é maior em homens.

A imunossupressão também é um fator de risco, pois pessoas que foram tratadas com medicamentos que suprimem o sistema imunológico, como pacientes transplantados, têm um risco aumentado. Pessoas infectadas com o HIV, o vírus que

causa a AIDS, muitas vezes têm um sistema imunológico enfraquecido, e também têm um risco maior de melanoma.¹

O artigo *Melanoma hereditário: um estudo de cinco anos com pacientes brasileiros em um centro de referência para câncer - características fenotípicas de probandos e características patológicas de tumores primários* aborda em sua maior parte o melanoma extensivo superficial em estudo realizado no Brasil, com duração de 5 anos, a quantidade de pacientes com este tipo de melanoma que possuíam histórico familiar da doença, sendo este o maior foco do estudo, através de um programa preventivo, não abordando outros tipos de melanoma.

Nesse estudo também foram verificadas as espessuras médias de Breslow, como forma de agrupar pacientes, atestando espessura de 0,62mm. Nesse artigo é informado que grandes partes das ocorrências de melanoma acontecem no tronco e em membros inferiores, possuindo o subtipo predominante de melanoma expansivo superficial.

O artigo *Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo*, em contrapartida foi elaborada com base em uma pesquisa que buscou relacionar a incidência de melanoma cutâneo com fatores como idade, cor da pele, sexo, hereditariedade, entre outros fatores através de um estudo que ocorreu entre os anos de 1995 e 2012, contando com 514 pacientes totais.

Após publicação dos resultados da pesquisa, foi verificada menor incidência do melanoma em mulheres, porém não foi atestado o motivo científico. Acredita-se que as mulheres estão mais atentas ao seu corpo e às mudanças que nele ocorrem, e procuram por maiores conselhos médicos. Também foi verificado que a ocorrência de metástase no sexo feminino é menor que em homens, além de possuir um prognóstico mais favorável.

O artigo *Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo - Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo* foi baseado em um estudo realizado através de pesquisas aprovadas com 184 pacientes acometidos do melanomas, compostos por 103 mulheres e 81 homens. Os resultados obtidos nesta pesquisa vão ao encontro ao artigo *Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo*, visto que também afirma haver diferenças consideráveis entre homens e mulheres, e assim como o artigo citado anteriormente, não possui conclusões científicas para este fato.

Entre todos os artigos apresentados neste trabalho, o artigo *Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo - Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo* possui o maior índice de Breslow, com pacientes apresentando Breslow maiores que 4mm.

O artigo *Melanoma cutâneo no Brasil*¹⁵, foi elaborado a partir de um estudo realizado com 112 pacientes que apresentaram melanoma cutâneo diagnosticado no Hospital Universitário da

Universidade Federal de Santa Catarina no período de janeiro de 2003 a janeiro de 2007.

Um dos fatos apresentados neste artigo diz respeito à cor da pele dos pacientes, visto que todos eram caucasianos. Um dado que vai ao encontro de todos os artigos apresentados anteriormente diz respeito ao tipo de melanoma encontrado na maioria dos pacientes, o melanoma expansivo modular.

Neste artigo, os pacientes apresentavam, em grande parte, Breslow de até 0,75mm, valor muito diferente que o apresentado no estudo presente no artigo *Fatores prognósticos para metástases em melanoma cutâneo - Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo*, que portavam um Breslow maior que 4mm.

O último artigo apresentado neste trabalho, *Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos*¹⁶, apresenta uma pesquisa realizada com 65 pacientes, sendo sua maioria de pessoas brancas, com maior incidência do melanoma em mulheres. Assim como em todos os artigos apresentados, a maioria dos melanomas foram identificados como sendo Melanoma Expansivo Superficial, ocorrendo em 63% dos casos estudados. Mais da metade dos casos foram detectados em sua fase inicial, o que influenciou no índice de Breslow, que foi considerado provisório na biópsia incisional.

CONCLUSÃO

Apesar de o melanoma não possuir grande ocorrência quando comparado a outros tipos de câncer, é uma doença preocupante, visto que pode levar ao óbito de pacientes em último estágio.

Desta forma esta pesquisa incentiva a sensibilização da sociedade frente a seriedade desse tipo de câncer de pele, principalmente na fase inicial, bem como estimula os pesquisadores a desenvolver estratégias alternativas para prevenção e, até mesmo cura desse tipo de enfermidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamblin MR, Nelson ST, Strahan JR. Photobiomodulation and cancer: What is the truth? *Photomedicine and Laser Surgery* 2018;20(20):1-5.
2. World Health Organization. Skin Cancers [acesso em 10 abr 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>
3. Alves AV, Silva LCG. Câncer de pele: melanoma. *Rev. Conexão Eletrônica*, 2018;15(1).
4. Vieyra LG, Quintero NCR, De La Fuente-Batta I. Melanoma uveal de cuerpo ciliar. *Revista Cubana de Oftalmología* 2019;32(4).
5. Battisti R, Nunes DH, Lebsa-Weber A, Schweitzer LC, Sgrott I. Avaliação do perfil epidemiológico e da mortalidade dos pacientes com diagnóstico de melanoma

- cutâneo primário no município de Florianópolis - SC, Brasil. *An Bras Dermatol.* 2009;84:335-42
6. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de pele melanoma. 2018. Incidência de Câncer no Brasil [acesso em 8 mar 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>
7. Ferreira T, Santos IDAO, Oliveira AF, Ferreira LM. Estudo retrospectivo dos pacientes portadores de melanoma cutâneo atendidos na Universidade Federal de São Paulo. *Rev. Col. Bras. Cir.* [Internet]. 2018 [cited 2020 Nov 12]; 45(4): e1715. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912018000400152&lng=en. Epub Aug 02, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-6991e-20181715>.
8. MATOS, RTS et al. Tratamento de câncer de pele não melanoma com uso de terapia fotodinâmica—uma revisão da literatura. *Archives of health investigation*, v. 7, 2019.).
9. Sá BCS, Moredo LF, Gomes EE, Araújo ESS, Duprat JP. Hereditary melanoma: a five-year study of Brazilian patients in a cancer referral center - phenotypic characteristics of probands and pathological features of primary tumors. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2018 June [cited 2020 Nov 11]; 93(3): 337-340. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000300337&lng=en. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186201>.
10. A.C.Camargo Cancer Center. Pele melanoma. [acesso em 25 maio 2020]. Disponível em: <https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tipos-de-cancer/pele-melanoma>.
11. National Cancer Institute. Skin cancers [acesso em 25 maio 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/skin>.
12. Graziotin TC, Alarcon I, Bonamigo RR, et al. Association Between Confocal Morphologic Classification and Clinical Phenotypes of Multiple Primary and Familial Melanomas. *JAMA Dermatol.* 2016;152(10):1099–1105. doi:10.1001/jamadermatol.2016.1189.
13. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res.* 2017 Aug;42(8):1085-1093. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997. Epub 2017 May 11. PMID: 28494168.
14. Cherobin ACFP, Wainstein AJA, Colosimo EA, Goulart EMA, Bittencourt FV. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An. Bras. Dermatol.* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Nov 11]; 93(1): 19-26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962018000100019&lng=en. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20184779>.
15. Dimatos, Dimitri Cardoso, et al., Melanoma cutâneo no Brasil. Disponível em <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/637.pdf>. 2009. Acesso em Jan. 2020
16. Nurimar C. Fernandes; Roberto Calmon; Juan P. Maceira; Tullia Cuzzi; Cesar S. Claudio da Silva. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962005000100004. Acesso em Jan. 2020