

Apoio à autoavaliação de sinais da pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo

Guilhermina Do Carmo Andrade Negrinho Matias

Tese para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas pela
Universidade do Algarve

Orientação:

Professor Doutor Carlos Sinogas

Professora Doutora Isabel Ramalhinho

2016

Apoio à autoavaliação de sinais da pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo

Guilhermina Do Carmo Andrade Negrinho Matias

Tese para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do
Algarve

Orientação:

Professor Doutor Carlos Sinogas

Professora Doutora Isabel Ramalhinho

2016

Apoio à autoavaliação de sinais da pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída

Guilhermina Matias

©Guilhermina Matias, 2016

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou em forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a tua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



Tese impressa em papel reciclado

Nem me falta na vida honesto estudo
com longa experiência misturado,
nem engenho, que aqui vereis presente,
cousas que juntas se acham raramente.

Lusíadas (Canto X)

Dedico esta tese à minha avó Maria Joaquina

por ser um ser superior ...

Agradecimentos

Este trabalho encerra um capítulo da minha vida, e, portanto, quero agradecer a todos aqueles que em ajudaram não só da elaboração deste trabalho, mas também aos que durante todo este percurso disponibilizaram o seu apoio, carinho e amizade.

Devo um especial agradecimento ao meu orientador, professor Carlos Sinogas, já é a segunda vez que me “atura” nestas andanças, e por se tratar de ser simplesmente um dos melhores professores que já tive, quero agradecer por todos os conhecimentos transmitidos e ensinamentos de vida.

À minha co-orientadora professora Isabel Ramalinho, por toda a ajuda.

Ao Dr. Fernando Miranda, por me dar esta oportunidade, e me ensinar tudo o que sei hoje, e permitir que o meu sonho se torne real: ser farmacêutica.

À D. Nucha, pela amizade e carinho, é pelo privilégio aprender com ela tudo sobre dermocosmética, e também pelas lições de vida.

À Guiomar, farmacêutica de corpo e alma, obrigada por todos os conhecimentos e amizade ao longo desta jornada.

Ao Alexandre Rebocho, por me aturar todos os dias, embora goste de touradas, e ter comido o seu patinho de estimação é um bom colega.

Ao Orlando Beicinho e à Carla Teixeira, pela paciência e motivação ao longo destes anos, simplesmente os melhores profissionais dos serviços académicos da Universidade do Algarve.

A todos os meus amigos e colegas, por todos os bons momentos que partilhámos juntos durante estes anos. Foi com a vossa amizade que cresci e aprendi a ser uma pessoa melhor, agradeço em especial à Ana Marta Fialho, Fabrícia Coelho, Mónica Monteiro, Cristiana Cordeiro, Inês Vaz, Miguel Ferreira, Sheila Mendes, Sérgio Rodrigues e Carla Rodrigues.

Ao canal História por transmitir programas que me inspiram todos os dias, e esta tese foi escrita com muitos deles em plano de fundo.

E como os últimos são sempre os primeiros, o maior agradecimento vai para a minha família, em especial para os meus pais, que sempre deram tudo por mim e sem o seu apoio nada disto teria sido possível.

Um agradecimento especial também para a minha irmã Piá, com a qual eu sei que posso sempre contar.

À Blue, à Tita, à Suri, ao Mishi, ao Shiro, ao Yuki, à Maria Eduarda e ao Twinky Winky, que são as fontes da minha inspiração e motivação diária, sem vocês esta etapa não tinha sido concluída.

E finalmente ao meu namorado, Fábio Xavier, que me ajudou incondicionalmente em todos os momentos, e nunca me deixou baixar os braços.

Resumo

A cada ano surgem dez mil novos casos de cancro de pele em Portugal, provocados por exposições solares excessivas, segundo dados da Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo.

Portugal, por se tratar de um país com elevada taxa de incidência de sol por ano torna a população portuguesa muito suscetível aos efeitos nocivos da radiação ultravioleta.

Os danos na pele provocados pela exposição repetida à radiação ultravioleta são semelhantes aos causados pelo processo de envelhecimento. Estes danos poderão demorar anos a manifestar-se, no entanto, quando ocorrem, são irreversíveis, podendo levar ao aparecimento de uma das formas de cancro cutâneo. Porém quando diagnosticados a tempo, 90% dos casos de cancro na pele podem vir a ser tratados eficazmente.

O cancro de pele é considerado um problema de Saúde Pública e o combate ao mesmo exige o conhecimento da incidência da doença com suas variações regionais.

Diante disto, são necessários estudos para encontrar elementos que auxiliem no entendimento da patologia.

Todas as campanhas de sensibilização são ferramentas importantes para travar o aumento desta patologia pela possibilidade de deteção precoce do risco. Travar a tendência de aumento desta efemeridade parece fundamental para a Saúde Pública e para a saúde individual dos alvos envolvidos.

A prevenção oferece frequentemente a estratégia mais rentável a longo prazo relativamente ao controlo desta patologia. As medidas preventivas são duplamente benéficas, uma vez que podem também contribuir para a prevenção de outras doenças crónicas que partilham os mesmos fatores de risco.

É urgente promover iniciativas de prevenção primária e secundária de uma forma mais eficaz, e onde haja o envolvimento desde ministério da saúde até as unidades de saúde local no sentido de oferecer serviços de deteção precoce de forma mais ampla.

Em Portugal, atualmente, apenas existe consenso relativamente à utilidade da realização dos programas de rastreio do cancro do colo do útero, do cancro da mama e do cancro colo-retal.

Torna-se necessário realizar um trabalho importante na implementação de medidas, campanhas de sensibilização, que têm como finalidade diminuir a exposição solar, independentemente do fenótipo da pele de cada indivíduo.

Palavras-chave- cancro, cancro da pele, saúde pública, diagnóstico, campanhas preventivas.

“Support to the self examination of signs in the perspective of cancer skin prevention”

Abstract

Every year there are ten thousand new cases of skin cancer in Portugal, caused by excessive sun exposure, according to the Portuguese Association of Cutaneous Cancer.

Portugal, as a country with high sunshine incidence rates, has an high risk of cutaneous cancer due to the harmful effects of ultraviolet radiation on the population.

Damages to the skin caused by repeated exposure to ultraviolet radiation are similar to those caused by aging. These damages may take years to manifest, however, when occurs, are irreversible and can lead to the emergence of skin cancer. When timely diagnosed, 90% of skin cancers are likely to be effectively treated.

Skin cancer is considered a public health problem and combating it requires knowledge of the incidence of the disease with its regional variations. In view of this, studies are needed to find elements to help understanding the disease.

All awareness campaigns are important tools to halt the rise of this condition for the possibility of early detection of risk. Halting the trend of increase in this transience seems to us fundamental to public health and individual health targets involved.

Prevention frequently offers the most cost-effective long-term strategy regarding the control of this disease. Preventative measures are doubly beneficial, since it can also contribute to the prevention of other chronic diseases that share the same risk factors.

It is urgent to promote primary prevention initiatives and secondary more effectively, and where there is involvement from the Ministry of Health to local health facilities in order to provide early detection services more broadly.

In Portugal, currently, there is only consensus on the usefulness of carrying out the screening programs for cervical cancer, breast cancer and colorectal cancer.

It is necessary to carry out important work in the implementation of measures, awareness campaigns, which are intended to reduce sun exposure, regardless of the phenotype of skin each individual.

Keywords- cancer, skin cancer, public health, diagnosis, prevention campaigns.

Lista de abreviaturas

- CA- Ceratose Actínica
- CBC - Carcinoma Basocelular
- CEC – Carcinoma Espinocelular
- COX-2 - Cicloxigenase-2
- DEM – Dose eritematógena mínima
- DHA – Ácido docosahexaenóico
- EGCG – Galhato de epigalocatequina
- EPA – Ácido eicosapentaenóico
- FDA - Food and Drug Adimistration
- FPS – Fator de Proteção Solar
- MC1R – Recetor da melanocortina 1
- MM – Melanoma Maligno
- MMP1 – metaloproteinase-1
- PABA- Ácido ρ -aminobenzóico
- Regra ABCD – Assimetria, Borda, Cor e Diâmetro
- ROS – Espécies reativas de oxigénio
- UV – Índice Ultravioleta
- UVA – Ultravioleta A
- UVB – Ultravioleta B
- UVC – Ultravioleta C
- WHO – World Health Organization

Índice

1.Introdução.....	1
1.1 Contextualização da dissertação	1
1.2 Caracterização do Problema	1
1.3 A importância da Pele.....	2
1.4 Síntese de Vitamina D	3
<u>1.5 A pele.....</u>	<u>5</u>
<u>1.5.1 A cor da pele</u>	<u>6</u>
<u>1.5.2 Melanócitos.....</u>	<u>7</u>
<u>1.5.3 Melanossomas.....</u>	<u>8</u>
<u>1.5.4 Melanina</u>	<u>10</u>
2. Carcinogénese.....	12
2.1 Ciclo Celular e Proliferação Celular	12
2.2 Fotocarcinogénese	14
2.2.1 Fases da Fotocarcinogénese	17
3. Cancro.....	18
3.1 Definição.....	18
3.2 Cancro da pele	19
3.3 Carcinoma Basocelular	19
3.3.1 Tipos de tratamento.....	22
3.3.1.1 Curetagem e eletrodiseção	22
3.3.1.2 Cirurgia Micrográfica de Mohs.....	23
3.3.1.3 Excisão Cirúrgica	23
3.3.1.4 Radiação	23
3.3.1.5 Criocirurgia	24
3.3.1.6 Medicamentos Tópicos	24

3.4 Carcinoma Espinocelular	26
3.5 Ceratose Actínica	28
3.5.1 Medicamentos/Técnicas Utilizadas	30
3.6 Melanoma Maligno	31
<u>3.6.1 Melanoma extensivo superficial</u>	<u>34</u>
3.6.2 Melanoma nodular	35
3.6.3 Lentigo melanoma maligno	36
3.6.4 Melanoma lentiginoso acral	36
3.7 Fatores de risco	37
3.7.1 História familiar e pessoal	38
3.7.2 Exposições à radiação UV	39
3.7.3 Nevo	39
3.7.4 Métodos de diagnóstico	40
3.7.4.1 Regra ABCD	40
3.7.4.2 Assimetria	41
3.7.4.3 Borda	42
3.7.4.4 Cor	42
3.7.4.5 Estruturas Diferenciais	43
4. Prevenção do cancro de pele	43
4.1. Protetores solares	43
4.1.1 Regulamentação dos protetores solares	45
4.2 Fotoproteção oral	47
5. Campanhas de Prevenção	48
6. Conclusão e perspetivas futuras	51
Parte II-Delineamento experimental	52
2. 1 Delineamento Experimental	54
2.1.1. Objetivo geral	54

2.1.2 Objetivos Específicos	54
2.2 População de Estudo	54
2.3 Local de realização do estudo	55
2.4 Critérios de Inclusão/Exclusão	55
2.5 Procedimento operacional.....	55
Bibliografia.....	57
Anexos	69

Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1 Mecanismo e percursores síntese de Vitamina D (adaptado de Longley <i>et al.</i> , 2003).	4
Figura 2 Estrutura da pele humana (adaptado de Seeley <i>et al.</i> , 2005).	6
Figura 3 Principais células existentes na epiderme (adaptado de Kierszenbaum, 2004).	7
Figura 4 Melanócito- unidades funcionais (adaptado de Greaves, 2014).	8
Figura 5 Maturação de melanossomas (adaptado de Greaves, 2014).	9
Figura 6 Diferenças nos melanossomas em Europeus, Africanos e Asiáticos (adaptado de Burns <i>et al.</i> , 2010)	10
Figura 7 Esquema da formação da eumelanina e feomelanina (adaptado de Greaves, 2014).	11
Figura 8 Principais etapas do ciclo celular (adaptado de Matsumoto <i>et al.</i> , 2012)	14
Figura 9 A exposição à radiação UV e ao desenvolvimento de melanoma e cancros de pele não melanoma. UVA radiação atinge a derme e uma parte do tecido subcutâneo, ao passo que a UVB não passam epiderme (adaptado de Greaves, 2014).	16
Figura 10 Carcinoma basocelular A: lesão modular B: superficial C: pigmentado (adaptado de Khanna, 2011).	20
Figura 11 Carcinoma Basocelular: localização das lesões (excepto carcinoma basocelular superficial (adaptado de Khanna, 2011).	21
Figura 12 Carcinoma Basocelular: dignostico histologico, ilhas e lóbulos de células basalóides, arranjo em paliçada (adaptado de Khanna, 2011).	22
Figura 13 5-FU mecanismo (adapatado de Longley <i>et al.</i> , 2003).	26
Figura 14 Carcinoma Espinocelular (adaptado de Khanna, 2011).	27
Figura 15 Carcinoma Espinocelular- características histológicas (adaptado de Khanna, 2011).	27
Figura 16 Queratoses actínicas: máculas rosa irregulares pápulas com escamas secas (adaptado de Khanna, 2011).	29

Figura 17	Envenenamento crónico por arsénio: Queratoses provocadas por arsénio. A: múltiplas pápulas. B: pigmentação da gota da chuva (adaptado de Khanna, 2011).	31
Figura 18	Melanoma maligno: a característica histológica essencial para o diagnóstico de melanoma maligno é a presença de melanócitos malignos que invadem a derme (adaptado de Khanna, 2011).	33
Figura 19	Melanoma maligno: graduação histológica utilizando o método de Breslow (adaptado de Khanna, 2011).	34
Figura 20	Melanomas Superficiais. Mostrando variação de cores e formas (adaptado de Khanna, 2011).	34
Figura 21	Melanoma nodular (adaptado de Khanna, 2011).	35
Figura 22	Lentigo Maligno (adaptado de Khanna, 2011).	36
Figura 23	Lentigo Acral (adaptado de Khanna, 2011).	37

Índice de Quadros

	Pág.
Quadro 1 Classificação simplificada segundo a espessura do melanoma conforme Breslow (adaptado de Khanna, 2011).	33
Quadro 2 Fotótipos de pele segundo a classificação de Fitzpatrick (adaptado Fitzpatrick, 2003).	38
Quadro 3 Demonstração da regra ABCD (adaptado de Sreevidya et al., 2010).	41
Quadro 4 Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS (The comission of the European Comunites, 2006).	45
Quadro 5 Ingredientes ativos aprovados nos EUA, Europa e Austrália	46
Quadro 6 Fatores de Proteção solar recomendados para diferentes tipos de pele e de índice UV. Adaptado de IPMA, 2016.	47

Introdução

1.1 Contextualização da dissertação

Esta dissertação foi realizada no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas lecionado pela Universidade do Algarve, que visa a sua conclusão e obtenção do grau de mestre.

Esta monografia é apenas o começo de um percurso, uma vez, que a parte experimental que proponho irá ser realizada e os resultados experimentais obtidos serão reencaminhados para as entidades responsáveis, no sentido dos rastreios do cancro cutâneo passarem a fazer parte do plano de rastreios do Sistema Nacional de Saúde

Na actualidade o cancro cutâneo é o um problema de saúde pública e o seu controlo depende essencialmente de ações nas áreas da promoção da saúde, proteção específica e do diagnóstico precoce da doença.

1.2 Caracterização do Problema

Nos séculos XVIII e XIX por toda a Europa, uma pele não-bronzeada, especialmente em mulheres, era considerada atrativa, uma vez que, uma pele mais bronzeada estava associada a pessoas que tinham empregos precários, e efetuavam trabalho manual no campo e passavam, portanto, muito tempo expostas ao sol. Socialmente ter a pele clara era sinónimo de riqueza, porque simbolizava ter dinheiro suficiente para contratar outras pessoas para fazerem o trabalho manual. Na corte real Francesa do século XVIII era costume passar pó nos rostos, para possuir uma aparência tão branca quanto possível [1]. Durante o século XX, os padrões de trabalho mudaram, e muitas das atividades começaram a poder ser realizadas em construções, ao abrigo da exposição ao Sol e a pele bronzeada começou a ser vista como uma credencial para aqueles que podiam adquirir momentos de lazer.

Posteriormente estes padrões foram invertidos quando a famosa designer de moda Coco Chanel acidentalmente adquiriu um bronzeado durante uma viagem de férias à Riviera Francesa por volta de 1920, ela impulsionou entre as pessoas de pele branca um desejo

de ter a pele bronzeada. Nos anos 1960, houve uma importante mudança no significado do bronzeado e a pele bronzeada entre os brancos frequentemente significava estatuto social, riqueza e saúde [2,3].

Na atualidade principalmente na sociedade ocidental, o bronzeado da pele continua associado ao estatuto social de pessoas com melhores condições financeiras, também muito incentivado pela indústria da moda. Todavia o excesso de exposição aos raios solares acarreta riscos para a saúde individual.

É crescente o número de novos casos de cancro [4], que constitui uma preocupação crescente a nível mundial.

O cancro cutâneo é um dos tipos de cancro com maior crescimento nos últimos anos [5]. Corresponde anualmente a cerca de um terço da totalidade dos cancros detetados em Portugal, afetando uma em cada sete pessoas ao longo da vida [5]. Estima-se que o Melanoma Maligno, correspondendo apenas a 8% dos cancros da pele detetados em Portugal, é responsável por mais de 70% das mortes, valor que triplicou desde 1980. A taxa de incidência no nosso país está estimada em 8 casos por 100.000 habitantes/ano, o que dá cerca de 800 novos casos por ano [5].

A Organização Mundial de Saúde estima que, anualmente, ocorram cerca de 132 mil casos novos de melanoma no mundo, com uma prevalência em torno dos 2,5% [4].

No sentido de reduzir o número de casos desta neoplasia, as campanhas de proteção para redução da exposição solar, são essenciais. Diversas campanhas têm sido realizadas, mas, devido à alta incidência da patologia, os programas adotados têm-se mostrado insuficientes [6].

1.3 A importância da Pele

O sistema tegumentar constitui a fronteira entre o corpo e o meio exterior, permitindo em simultâneo interagir com este. As principais funções deste sistema são: a) Proteção, a pele protege contra a abrasão e a luz ultravioleta. Impede a entrada de microrganismos, e previne a desidratação, ao reduzir a perda de água corporal; b) Sensação, o sistema tegumentar contém recetores sensoriais capazes de detetar o calor e o frio, o tacto, a pressão e a dor; c) Regulação da temperatura, a temperatura corporal é regulada pelo controlo do fluxo sanguíneo através da pele e pela atividade das glândulas sudoríparas;

d) e por último a Produção de vitamina D, quando exposta à luz ultravioleta, a pele produz uma molécula que pode ser transformada em vitamina D [7].

1.4 Síntese de Vitamina D

A vitamina D atua como uma hormona para estimular a captação de cálcio e fosfato no intestino, para promover a sua libertação a partir dos ossos e para reduzir a perda de cálcio nos rins, levando assim ao aumento dos níveis de cálcio e fosfato no sangue. São necessários níveis adequados destes minerais para o metabolismo ósseo normal e o cálcio é indispensável para o normal funcionamento nervoso e muscular [7].

A síntese de vitamina D inicia-se quando a molécula precursora, 7-deidrocolesterol, é exposta à radiação ultravioleta e convertida em colecalciferol. O colecalciferol é libertado no sangue e modificado por hidroxilação.

Para obter a forma ativa da vitamina D são necessários dois passos de hidroxilação. A primeira destas hidroxilações, ocorre principalmente no fígado através do enzima 25-hidroxilase (enzima semelhante ao citocromo P450), originando a conversão da enzimática de vitamina D (colecalciferol ou ergocalciferol) para o precursor inativo hormonal de 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, que é a forma predominante de circulação no sangue e de armazenamento de vitamina D [8,9].

A segunda hidroxilação ocorre principalmente nas células do túbulo proximal do rim, mas também ocorre noutros tecidos, como por exemplo na pele, nos ossos e cartilagens, na próstata e nos macrófagos [10]. Neste caso, 25(OH)D é hidroxilada pela 1α -hidroxilase, que é regulada por um conjunto de fatores, incluindo o cálcio sérico, fosfato, hormona paratiroide (PTH) e a 1,25 diidroxivitamina D, 1,25 (OH)₂ D, é o produto desta hidroxilação [11]. A 1,25 (OH)₂ D desempenha um papel essencial no metabolismo de cálcio e de fósforo, está envolvida na mineralização óssea e na manutenção de níveis sanguíneos adequados de fósforo e cálcio, através do seu efeito sobre o rim, intestino, glândulas paratiroides e do osso.

A 1,25(OH)₂D exerce o seu efeito através da ligação ao recetor da vitamina D (VDR), membro da superfamília dos recetores nucleares, e que se encontra amplamente expresso no organismo humano [12]. Na presença de 1,25(OH)₂D, o VDR atua através da ligação

a sequências específicas de DNA, como um heterodímero com os recetores de retinóide X (RXRs), que são necessários para o reconhecimento de elementos de resposta vitamina D (VDREs), localizadas nas regiões reguladoras dos genes alvo de 1,25(OH)₂D [13]. A afinidade do recetor de 25(OH)D é cerca de 100 vezes menor do que a da 1,25(OH)₂D, mas os níveis de soro são aproximadamente 1000 superior, de modo que uma baixa afinidade é parcialmente compensada por uma alta disponibilidade [14,15].

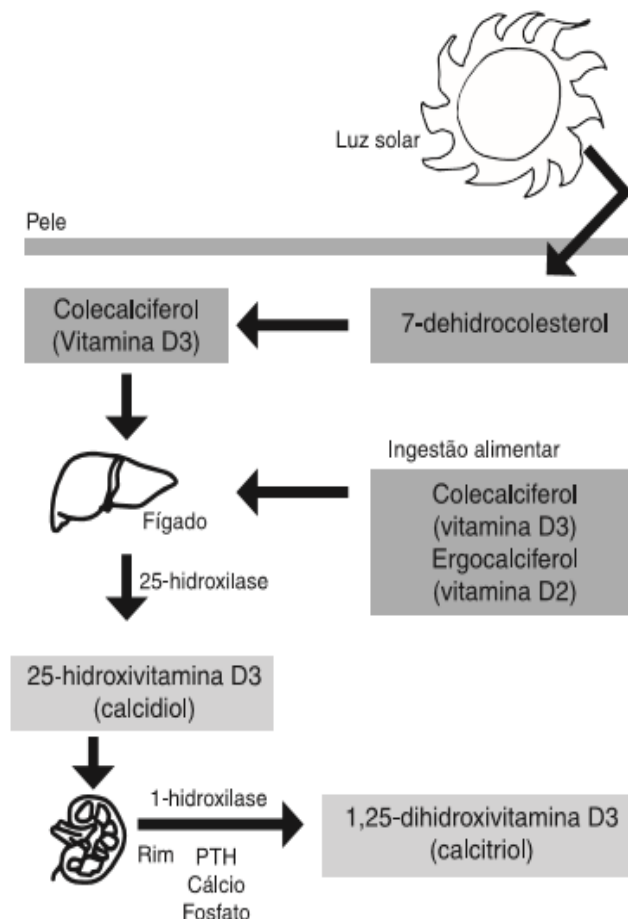


Figura 1 - Mecanismo e precursores síntese de Vitamina D (adaptado de Longley *et al.*, 2003).

Com a crescente valorização desses efeitos não clássicos de vitamina D e a sua importância para a saúde humana, a alta prevalência de insuficiência de vitamina D ou hipovitaminose D em muitas populações em todo o mundo é uma consciência preocupante [12].

1.5 A pele

A pele é composta por duas camadas principais de tecido. A derme é uma camada de tecido conjuntivo que está unida à hipoderme. A epiderme é a camada de tecido epitelial que assenta na derme (Figura 2).

A derme confere resistência estrutural, sendo constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos, algumas células adiposas e macrófagos. O colagénio constitui o principal tipo de fibra do seu tecido conjuntivo, mas encontram-se também presentes fibras de elastina e fibras reticulares. A derme em comparação com a hipoderme, as células adiposas e os vasos sanguíneos são escassos. Na derme encontram-se também terminações nervosas, folículos pilosos, músculos lisos, glândulas e vasos linfáticos.

A epiderme é constituída por epitélio pavimentoso estratificado separado da camada da derme por uma membrana basal. A epiderme não é tão espessa como a derme, não contém vasos sanguíneos. A maior parte das células da epiderme são designadas de queratinócitos, pois produzem uma mistura proteica denominada de queratina, que confere a resistência estrutural e permeabilidade da epiderme. As restantes células presentes na epiderme são os melanócitos, que conferem a cor à pele, as células de Langerhans, que fazem parte do sistema imunitário e as células de Merkel, que são células especializadas e associadas a terminações nervosas, responsáveis por detetar o tacto superficial e a pressão [7,16].

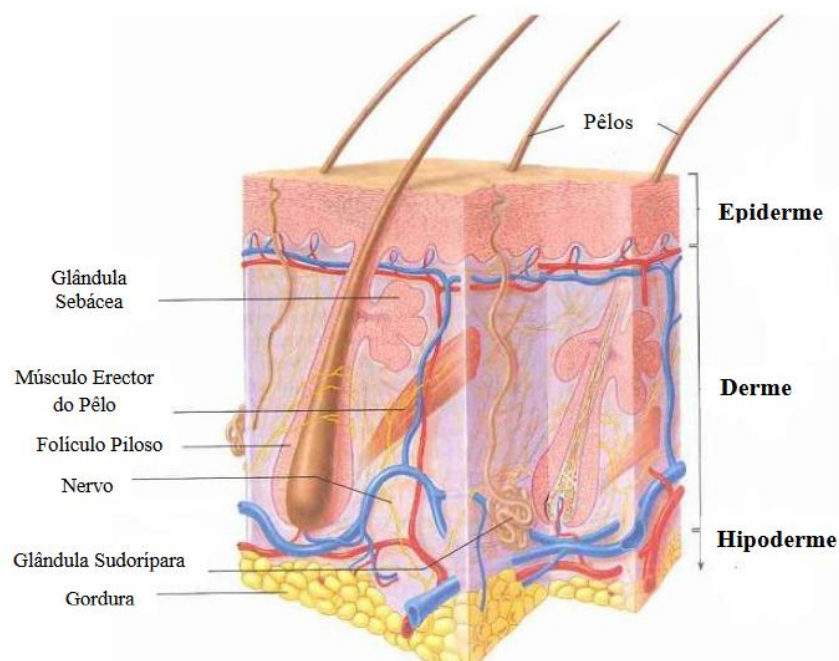


Figura 2- Estrutura da pele humana (adaptado de Seeley *et al.*, 2005).

1.5.1 A cor da pele

A cor da pele é determinada pelos pigmentos que contem, pelo sangue que por lá circula e pela espessura da camada córnea. A melanina é o composto responsável pela cor da pele. Esta confere proteção contra a luz ultravioleta, encontra-se em grandes quantidades em certas regiões da pele, tais como sardas, manchas, mamilos, aréolas mamárias, entre outros locais.

No processo de produção de melanina, o enzima tirosinase converte o aminoácido tirosina em dopaquinona. A dopaquinona pode ser convertida numa variedade de moléculas da mesma família, a maior parte das quais são pigmentos castanhos a pretos, mas às vezes amarelos ou avermelhados [7,16].

A melanina é produzida pelos melanócitos, células de forma irregular com muitos prolongamentos longos, que se estendem entre os queratinócitos das camadas basal e espinhosa. Os aparelhos de Golgi dos melanócitos empacotam a melanina em vesículas denominadas melanossomas, que se movem para o interior dos prolongamentos celulares dos melanócitos.

Os queratinócitos fagocitam as extremidades dos prolongamentos celulares dos melanócitos, adquirindo assim os seus melanossomas.

A produção de melanina é determinada por fatores genéticos, fatores hormonais e nível de exposição à luz solar [7].

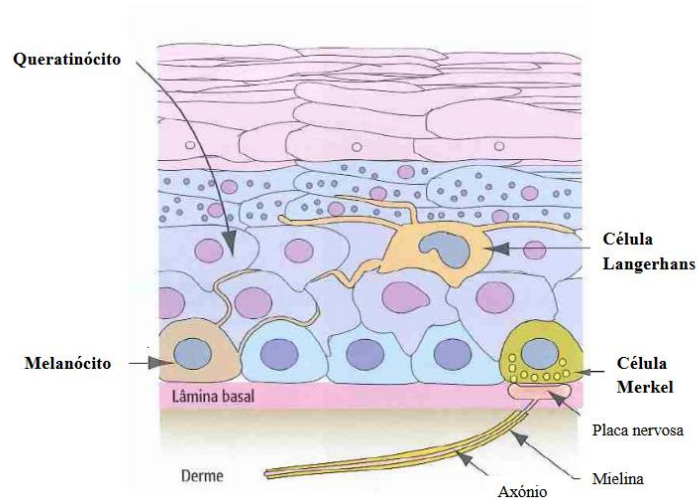


Figura 3- Principais células existentes na epiderme (adaptado de Kierszenbaum, 2004).

1.5.2 Melanócitos

Os melanócitos são células dendríticas, e são derivadas embriologicamente dos melanoblastos, que têm origem na crista neural, logo após fecho do tubo neural [17].

A migração, proliferação e diferenciação em células produtoras de melanina vai depender de alguns mediadores que são produzidos no tubo neural, ectoderme e nos queratinócitos, tal como a família de glicoproteínas WNT, endotelina-3 e o fator de célula tronco (SCF – stem cell fator) [18].

Quando ocorre a migração dos melanoblastos da crista neural, pode ocorrer para vários destinos. As células que se tornam completamente desenvolvidas são distribuídas para vários locais tal como olhos (epitélio pigmentar retiniano, íris e coróide), ouvidos (estrias vasculares), sistema nervoso central (leptomeninges), matriz do pelo, membranas mucosas e pele [19].

Na pele, ficam na camada basal da epiderme e vão projetar os dendritos através da camada espinhosa onde transferem os melanossomas aos queratinócitos (Figura 4).

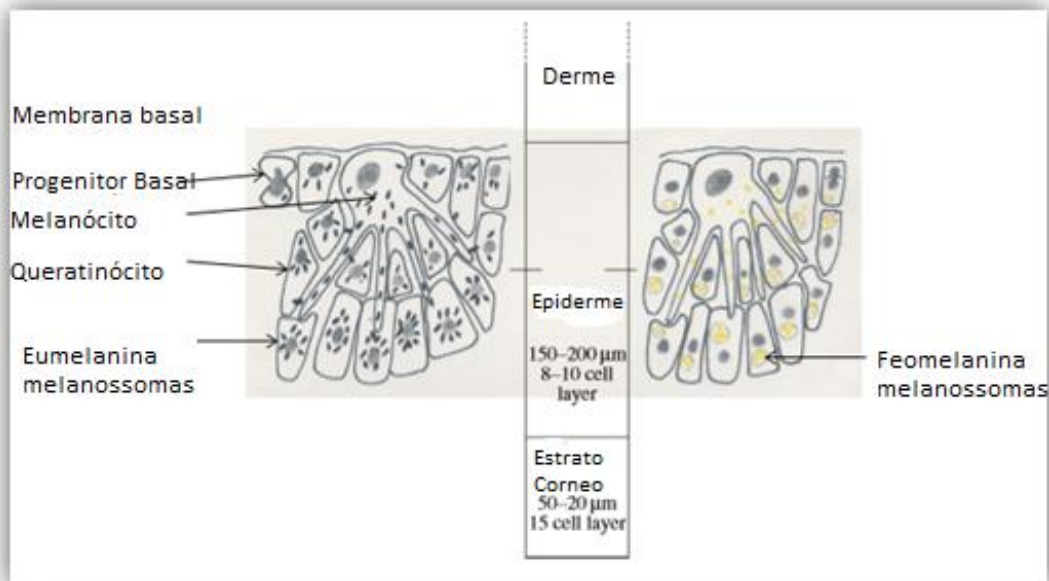


Figura 4- Melanócito- unidades funcionais (adaptado de Greaves, 2014).

Essa associação melanócito-queratinócito é denominada unidade epidérmico-melânica e é constituída por um melanócito e cerca de trinta e seis queratinócitos [21].

A atividade pigmentar da unidade epidérmico-melânica é regulada por um complexo sistema hormonal de funcionamento parácrino [18].

Há em torno de dois mil ou mais melanócitos epidérmicos por milímetro de pele da cabeça e antebraço e usualmente mil no restante do corpo em todas as raças [22].

O número de melanócitos diminui com a idade, na proporção de 6 a 8% por década, sendo que as diferenças raciais na pigmentação não são devidas a uma marcante diferença no número de melanócitos, mas sim no seu grau de atividade (síntese de melanina e melanossomas), na proporção de feomelanina e eumelanina, suas distribuições nos melanócitos e envolvimento de fatores ambientais como exposição solar, que estimula a síntese de melanina [23].

1.5.3 Melanossomas

Os melanossomas são caracterizados por serem organelos elípticos, altamente especializados, nos quais ocorre a síntese e deposição de melanina.

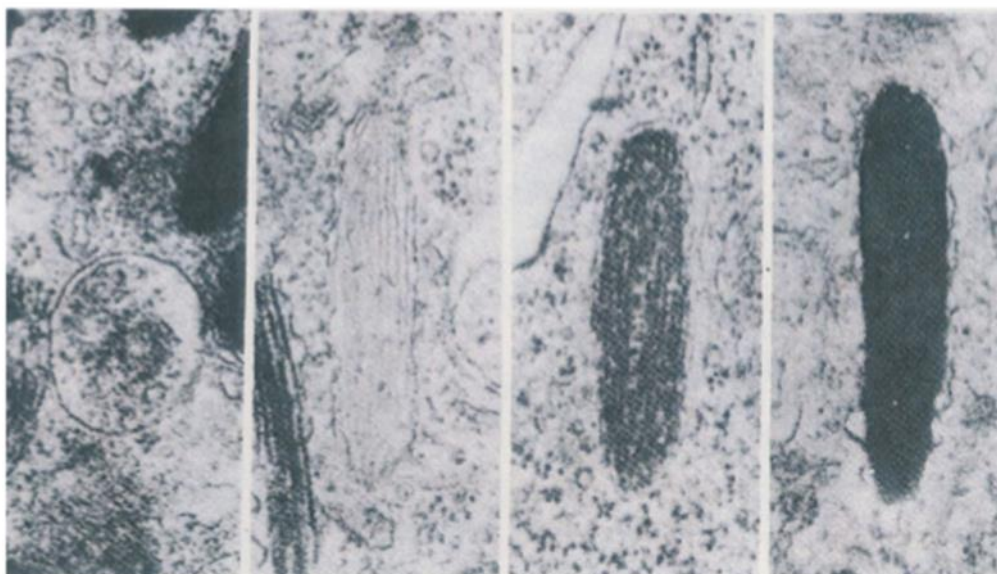


Figura 5- Maturação de melanossomas (adaptado de Greaves, 2014).

Todos os fenômenos bioquímicos relacionados com síntese de melanina ocorrem, exclusivamente, nos melanossomas e são dependentes dos produtos de vários genes como TYR, gene da proteína-1 relacionada à tirosinase (TYRP1), OCA2, gene recetor de melanocortina tipo 1 (MC1R) e gene da proteína sinalizadora *agouti* (ASIP).

Nos indivíduos negros os melanossomas são maiores (mais maduros) do que em caucasianos e são armazenados mais como unidades do que como grupamentos. A degradação dos melanossomas maiores nos queratinócitos também é retardada, o que também contribui para os níveis mais altos de pigmentação cutânea (Figura 6)[19].

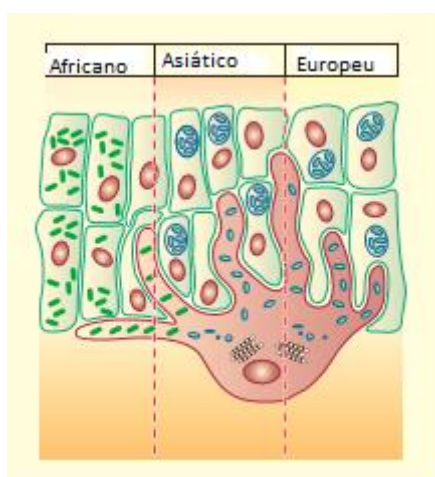


Figura 6 - Diferenças nos melanossomas em Europeus, Africanos e Asiáticos (adaptado de Burns et al., 2010)

1.5.4 Melanina

A melanina é um pigmento constituído por um polímero nitrogenado, insolúvel e de alto peso molecular e denso que se acumula nos melanossomas. Na pele normal, a melanina é responsável pela cor que esta apresenta e tem uma função protetora, absorvendo a radiação ultravioleta [22].

A L-tirosina, um aminoácido essencial, é elemento inicial do processo biossintético da melanina. A L-tirosina sofre atuação química da TYR, complexo enzimático cúprico-proteico, sintetizado nos ribossomas e transferido através do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, sendo aglomerado em unidades envoltas por membrana, ou seja, o melanossomas [22].

A partir da formação da dopaquinona, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina ou feomelanina [24].

Na ausência de cisteína (glutathione), a dopaquinona é convertida em ciclodopa (leucodopacromo) e esta em dopacromo. Há duas vias de degradação de dopacromo, uma que forma dopa, 5,6 diidroxindol (DHI) em maior proporção e outra que forma 5,6 diidroxindol-2-ácido carboxílico (DHICA) em menor quantidade.

Finalmente, estes diidroxindóis são oxidados à eumelanina. Este processo é catalisado pela dopacromotautomerase (DCT).

A proteína-1 relacionada à tirosinase (TYRP 1) parece estar envolvida na ativação e estabilização da TYR, síntese de melanossomas, aumento da relação eumelanina/feomelanina. A proteína-2 relacionada à tirosinase (TYRP 2) atua como a DCT.

Por outro lado, na presença de cisteína, a dopaquinona rapidamente reage para gerar 5-S-cisteinildopa e, em menor proporção, 2-S-cisteinildopa. Cisteinildopas são então oxidadas em intermediários benzotiazínicos e finalmente produzem feomelanina (Figura 7) [18].

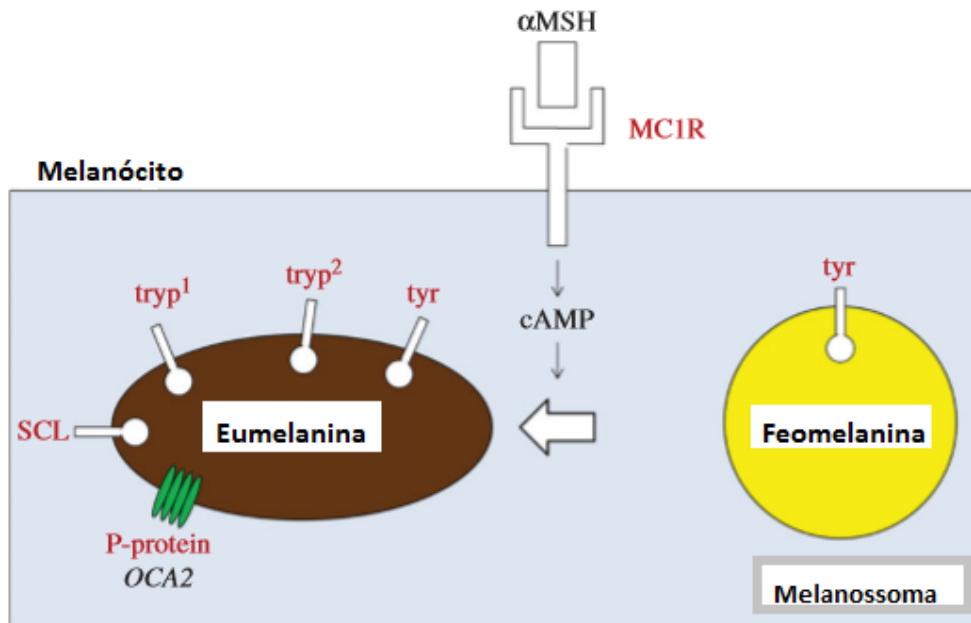


Figura 7 - Esquema da formação da eumelanina e feomelanina (adaptado de Greaves, 2014).

A eumelanina, é um polímero alcalino e insolúvel, que vai apresentar a cor castanha, é o tipo predominante em indivíduos de cabelos e olhos escuros, sendo mais eficiente na fotoproteção.

Posteriormente a feomelanina, um pigmento alcalino, solúvel e apresenta a coloração amarelo-esverdeado, é predominantemente encontrada em indivíduos com fotótipos I e II [18].

Os pigmentos semelhantes à feomelanina, no entanto, podem ser estruturalmente derivados da eumelanina, assim como esta pode ser oxidada, na presença de íons metálicos, resultando num pigmento solúvel e mais claro.

Outro pigmento sulfurado, derivado da feomelanina, pode ser encontrado em pequenas quantidades nos cabelos humanos que apresentam a coloração vermelha e é denominado tricromo [21].

De uma forma geral a melanogênese apresenta três etapas distintas e importantes. O passo inicial é a produção de cisteinildopa, dependente da quantidade de cisteína presente.

O segundo passo é a oxidação da cisteinildopa para formar feomelanina, processo que se propaga de acordo com a quantidade de cisteinildopa presente. E o terceiro e último passo é a produção de eumelanina, que apenas começa depois da maioria da cisteinildopa ser eliminada.

Contudo, ainda se verifica que ocorre uma deposição da eumelanina sobre a feomelanina pré-formada e a relação entre feo e eumelanina é determinada pela atividade da TYR e disponibilidade de cisteína [24].

A eumelanina absorve e dispersa a luz ultravioleta, atenuando a sua penetração na pele e reduzindo os efeitos nocivos do sol [23].

Após a síntese completa da melanina, os melanossomas repletos de melanina são injetados no interior do citoplasma dos queratinócitos da unidade epidérmico-melânica correspondente, através dos prolongamentos dendríticos do melanócito.

Essa transferência não está completamente esclarecida, e diferentes mecanismos como exocitose, citofagocitose, fusão das membranas plasmáticas e transferência das vesículas têm sido descritos [17].

Uma vez no interior dos queratinócitos, os melanossomas tendem a distribuir-se sobre a parte superior do núcleo dos queratinócitos basais, de forma a protegê-lo das radiações ultravioleta.

Sugere-se que o pigmento no interior destas células atua, também, como captador de radicais livres fotoproduzidos, sempre no sentido de proteger o DNA celular [17].

2. Carcinogénese

2.1 Ciclo Celular e Proliferação Celular

Em condições fisiológicas normais, a proliferação celular pode ser resumida nos seguintes passos:

1. Ligação do fator de crescimento ao recetor específico na membrana celular;
2. Ativação do recetor, que, por transdução de sinal, ativa várias proteínas localizadas na face interna da membrana;

3. Transmissão do sinal através do citoplasma até ao núcleo por cascata de segundos mensageiros;
4. Ativação de fatores de regulação nucleares que iniciam a transcrição do DNA;
5. Entrada e progressão da célula no ciclo celular resultando na divisão celular.

As proteínas recetoras de sinal envolvidas na fase inicial da via de ativação são codificadas por genes conhecidos por proto-oncogenes.

Os sinais e as vias transdutoras de sinal para a inibição do crescimento não são tão conhecidos, mas provavelmente os sinais inibitórios, da mesma forma que os ativadores, podem originar-se fora da célula e utilizar recetores, transdutores de sinal, e reguladores da transcrição nuclear para cumprir os seus objetivos. Os genes supressores tumorais são responsáveis pela codificação de vários componentes desta via inibitória [25].

Os sinais ativadores e inibidores convergem todos no núcleo da célula, no chamado relógio do ciclo celular que regula a divisão celular. No ciclo celular sucedem-se quatro etapas:

- G1 (gap1) - fase de preparação da duplicação do DNA.
- S (síntese) - fase de síntese do DNA e duplicação cromossómica
- G2 (gap2) - fase de preparação da mitose
- M (mitose)- a célula-mãe divide-se em duas células

As transições entre estas fases decorrem numa ordem temporal precisa, resultante de oscilações na atividade de serina-treonina cinases (cinases dependentes das ciclinas – CDK), atuando concertadamente com subunidades reguladores ultra-específicas, as ciclinas. As CDK fosforilam proteínas-alvo críticas, sendo ativadas pelas ciclinas, que são sintetizadas durante fases específicas do ciclo celular. A transição G1-S parece ser o checkpoint mais importante no ciclo celular: sempre que a célula recebe os sinais dos fatores de crescimento, os níveis de ciclinas D aumentam e as CDK apropriadas são ativadas.

Este checkpoint é “supervisionado” pela proteína do retinoblastoma (Rb). A Rb não fosforilada sequestra os fatores de transcrição impedindo a replicação celular. No entanto, a fosforilação da Rb, resultante da ativação da ciclina D-CDK, liberta os fatores de

transcrição, estimulando a passagem da fase G1 a S e permitindo às células entrar na fase de síntese do DNA. Assim, as mutações que desregulam a expressão das ciclinas D parecem ser um evento comum na transformação maligna. Diversas proteínas inibitórias atuam no ciclo celular interrompendo-o, como é o caso das proteínas p15 e p16, que bloqueiam a atividade das CDK, evitando a passagem à fase S. Outra proteína inibidora das CDK é a proteína p21, que atua em todo o ciclo celular, sendo a sua expressão regulada pela proteína p53 [25].

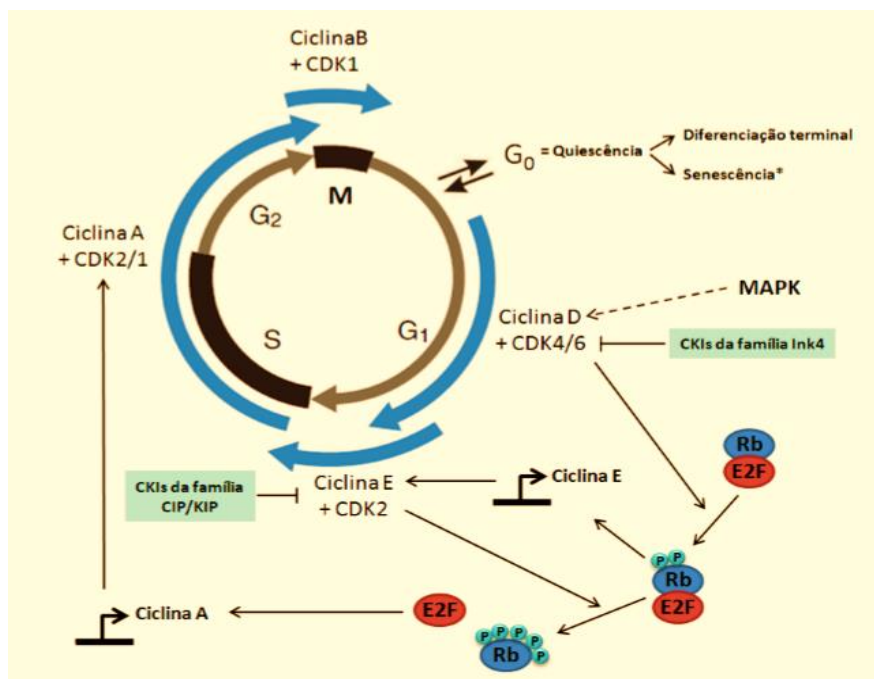


Figura 8 - Principais etapas do ciclo celular (adaptado de Matsumoto *et al.*, 2012)

2.2 Fotocarcinogénese

Vários estudos realizados para investigar o papel da radiação UV na carcinogénese, revelaram que esta pode induzir alterações irreversíveis no material genético da célula por mutação, amplificação ou supressão de alguns genes, levando consequentemente a

modificações das vias de sinalização finais [27]. Além do seu carácter mutagénico, a radiação UV é também imunossupressora [28].

A imunossupressão é um importante fator adicional de risco para a indução de cancro de pele, como evidenciado por estudos com doentes com cancro de pele e transplantados imunossuprimidos [28,29]. Assim, é crucial entender o mecanismo de imunossupressão induzida por UV e a sua ligação com a carcinogénese.

O processo de carcinogénese pode ser definido como a expansão clonal de uma célula, devido a alterações em genes críticos, importantes para a regulação da proliferação e diferenciação dos mecanismos celulares [30]. Para ocorrer a transformação em genes oncogénicos, tem de haver ativação dos proto-oncogenes e desativação de genes supressores de tumor [30]. Por conseguinte, a principal causa da fotocarcinogénese é a indução de mutações genéticas pela radiação UV.

O espectro eletromagnético pode ser subdividido em três gamas de comprimento de onda, UVC de onda curta (200-290 nm), UVB onda média (290-320 nm) e de onda longa UVA (320-400 nm) [31,32].

Há uma relação inversa entre a energia de cada parte da radiação e o seu comprimento de onda, e, portanto, UVC é o mais enérgico [31]. Este tipo de radiação é extremamente prejudicial e pode penetrar na pele a uma profundidade de aproximadamente 60-80 μm [19]. No entanto, os UVC são quase totalmente filtrados pela camada de ozono e assim o seu impacto sobre a saúde humana pode ser negligenciável [31,32].

Os raios UVB representam cerca de 5% da radiação que atinge a superfície da terra, sendo o responsável pelo cancro da pele não melanoma e melanoma (Figura 9) [31,32]. Este tipo de radiação primariamente atua na camada basal epidérmica da pele, penetrando a pele a uma profundidade de aproximadamente 160-180 μm [32]. Este tipo de radiação pode causar inflamação, apoptose, danos no DNA, stresse oxidativo, imunossupressão, e envelhecimento prematuro da pele [31,32]. Apesar do facto da radiação UVB ser mais mutagénica que a UVA, a extensão de UVA que chega à superfície da terra é muito mais elevada [33].

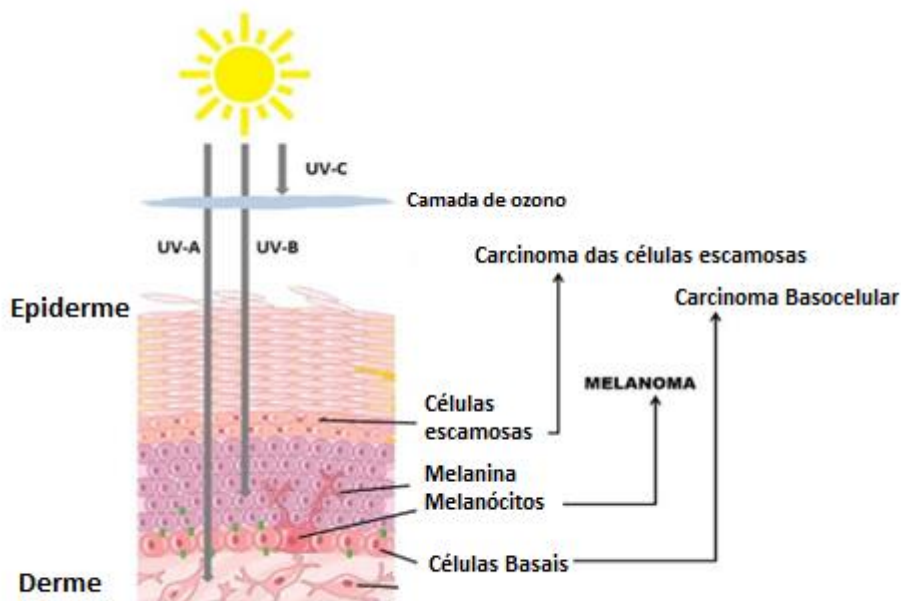


Figura 9- A exposição à radiação UV e ao desenvolvimento de melanoma e cancro de pele não melanoma. UVA radiação atinge a derme e uma parte do tecido subcutâneo, ao passo que a UVB não passam epiderme (adaptado de Greaves, 2014).

Os raios UVA representam aproximadamente 95% da radiação solar que atinge a superfície da terra, e vão penetrar mais profundamente na pele, cerca de 1000 μm [31,32]. A exposição à radiação UVA pode produzir uma variedade de espécies reativas de oxigénio (ROS), incluindo o peróxido de hidrogénio, radical superóxido, oxigénio singlet e radical hidroxila, que indiretamente podem causar danos celulares em proteínas, lipídios e consequentemente no DNA [31,32].

As células alvo são provavelmente as células em proliferação na camada basal da epiderme, sendo induzidas in vivo a carcinogénese por UV [33]. Tanto a UVC como a radiação UVB são absorvidas na epiderme superior, sendo a UVB em menor grau [32]. Para comprimentos de onda superiores a 300 nm, a indução de danos no DNA cai significativamente e torna-se quase insignificante na região de UVA acima de 340 nm [32].

2.2.1 Fases da Fotocarcinogénese

Fotocarcinogénese é um processo complexo que comporta vários estágios e pode ser dividido em três fases distintas: iniciação, promoção e progressão. Cada uma destas fases envolve alterações bioquímicas e moleculares na célula. A fase de iniciação do tumor é um fenómeno irreversível em que as alterações genéticas ocorrem após a exposição UV, levando a mutação do DNA de células normais [32,34].

As mutações do DNA mitocondrial induzidas pelos raios UVA provocam uma diminuição na capacidade das mitocôndrias em produzir adenosina trifosfato (ATP), levando a um menor fornecimento de energia para a célula [30].

A mutação é o principal agente da carcinogénese. Alguns padrões sequenciais do DNA são mais suscetíveis a sofrerem danos pela radiação UV, como é o caso das bases pirimídicas citosina e timina. No cancro de pele, a citosina (C) é habitualmente substituída pela timina (T), mas essa mutação só ocorre quando C está próxima de T ou outra C. Algumas vezes, duas citosinas adjacentes (CC) são substituídas por duas timinas (TT). Essa formação de dímeros de timina ocorre quase exclusivamente como resultado da exposição aos raios UV [35].

Os raios UV vão provocar o rompimento da dupla hélice do DNA, bloqueando a replicação e a transcrição, causando mutações e conseqüentemente o desenvolvimento de cancro. A proliferação das células que sofreram dano no DNA, contudo, pode ocorrer dois fenómenos ou o dano é reparado e a célula assume a sua função normal, ou a divisão celular prossegue com o modelo de DNA alterado, ou a célula sofre apoptose e é eliminada do tecido [36].

Os mecanismos de reparo ocorrem devido à ação de enzimas chamadas de endonucleases, que excisionam as distorções ocorridas na dupla hélice do DNA, promovendo o reparo do defeito por meio das enzimas polimerases e ligases [37]. O xeroderma pigmentoso é uma condição hereditária rara causada por um defeito nos mecanismos de reparo de excisão e/ou no reparo de pós-replicação do DNA, resultando na inabilidade das células epiteliais em reparar os danos induzidos pela luz UV solar, levando ao desenvolvimento precoce do cancro de pele [38].

O gene supressor de tumor TP53 codifica a proteína p53, que funciona como fator de transcrição. Esta proteína regula alguns genes que, eventualmente, podem levar a duas consequências: regulação do ciclo celular e apoptose [39]. A indução da proteína p53 pode ser vista logo nos primeiros trinta minutos de exposição aos raios UV [39]. Se ocorrer mutação no gene supressor de tumor TP53, a célula que apresenta dano pelos raios solares não sofre apoptose e adquire uma vantagem proliferativa sobre as células normais, podendo desenvolver queratose actínica.

Persistindo a agressão solar, ocorre a formação do carcinoma de células escamosas por causa da instabilidade genética adquirida. Nesse caso, não há reversibilidade da lesão [35].

A indução de imunossupressão parece contribuir para os efeitos carcinogênicos da radiação UV [40] por meio da alteração na capacidade das células de Langerhans irradiadas de apresentarem antígenos aos linfócitos T e pelo aumento na produção de citocinas pelos queratinócitos, que induzem a liberação de fatores imunossupressores e podem levar ao progressivo desenvolvimento de infecções e/ou processos neoplásicos na pele.

3. Cancro

3.1 Definição

Segundo o National Cancer Institute, o cancro é definido como “o termo usado para doenças em que as células se dividem anormalmente sem controlo e são capazes de invadir outros tecidos. As células do cancro podem propagar-se para outras partes do corpo através do sistema sanguíneo e linfático” [41].

Cancro e neoplasia são, algumas vezes, usados erradamente como sinónimos. A designação cancro provém do termo grego karkínos, que significa caranguejo, cujas projeções se assemelhariam, segundo Hipócrates, ao crescimento desta doença; e neoplasia deriva dos termos gregos neos (novo) e plasia (crescimento) significando, por isso, um novo crescimento [42].

O cancro não é uma doença nova. O fato de ter sido detetado em múmias egípcias comprova que ele já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo [43].

Atualmente, cancro é o nome geral dado a um conjunto de mais de 100 doenças, que têm em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos.

O exemplar mais antigo de cancro humano foi descoberto recentemente por pesquisadores britânicos, num esqueleto masculino com 3.200 anos, sendo este o mais antigo esqueleto completo de um ser humano revelando cancro metastático. De acordo com os investigadores, embora já tenham sido descobertos vários exemplares mais antigos, de cancro em fragmentos de esqueletos, ainda persistem dúvidas sobre os diagnósticos encontrados.

Esta descoberta pode ajudar a investigação de forma a compreender as causas de cancro em populações antigas, apoiando o entendimento da evolução da doença [44].

3.2 Cancro da pele

O cancro de pele é classificado em dois grandes grupos: os melanomas e os não-melanomas. Os não-melanomas incluem o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular.

O melanoma é uma neoplasia maligna originada a partir dos melanócitos da pele ou de uma lesão melanocítica benigna pré-existente.

3.3 Carcinoma Basocelular

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo mais comum de cancro de pele: anualmente, afeta aproximadamente um milhão de habitantes dos Estados Unidos. Na verdade, o CBC é o mais comum entre todos os tipos de cancro. Mais de um em cada três novos cancros é cancro de pele, e a maioria é CBC [45].

O carcinoma basocelular origina-se das células basais da epiderme e dos anexos cutâneos. É mais incidente em pessoas com fototipo de pele baixo, com mais de 40 anos de idade, nas áreas expostas ao sol, principalmente a região de cabeça e pescoço, e com história de exposição intensa e intermitente à radiação UV [46].



Figura 10 - Carcinoma basocelular A: lesão modular B: superficial C: pigmentado (adaptado de Khanna, 2011).

Tanto a exposição solar acumulada ao longo da vida quanto os episódios ocasionais de exposição intensa (que em geral provocam queimaduras) contribuem para provocar os danos que podem resultar em CBC. Os tumores surgem com maior frequência nas áreas expostas do corpo, especialmente na face, nas orelhas, no pescoço, no couro cabeludo, nos ombros e no dorso. Em raras ocasiões, no entanto, esses tumores desenvolvem-se em áreas não expostas. Em alguns casos, o contato com arsênico, a exposição à radiação, a existência de lesões abertas que não cicatrizam, a existência de doenças de pele inflamatórias crônicas, bem como complicações decorrentes de cicatrizes, queimaduras, infecções, vacinas e até mesmo de tatuagens são outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da doença. Não é possível apontar com precisão uma causa única para

um tumor específico, especialmente quando é encontrado em áreas protegidas do corpo ou se desenvolve em indivíduos extremamente jovens.

O CBC pode-se apresentar clinicamente como lesão: nodular perlácea (CBC nodular) que pode evoluir com ulceração (CBC nodular ulcerado); eritematosa e descamativa (CBC superficial); pigmentada (CBC pigmentado) ou com aspeto cicatricial em áreas sem antecedente de corte ou trauma (CBC esclerodermiforme).

Em alguns casos a lesão cutânea assemelha-se ao CBC e no exame histopatológico diagnostica-se tumor com componentes basocelulares e espinocelulares, que é chamado de carcinoma basoecamoso ou metatípico [46,47].

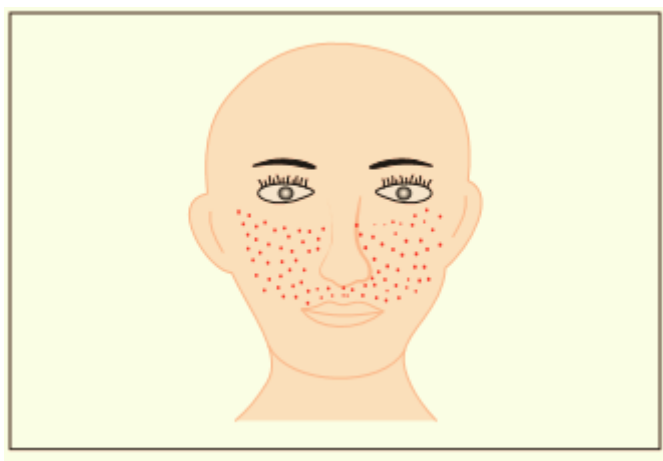
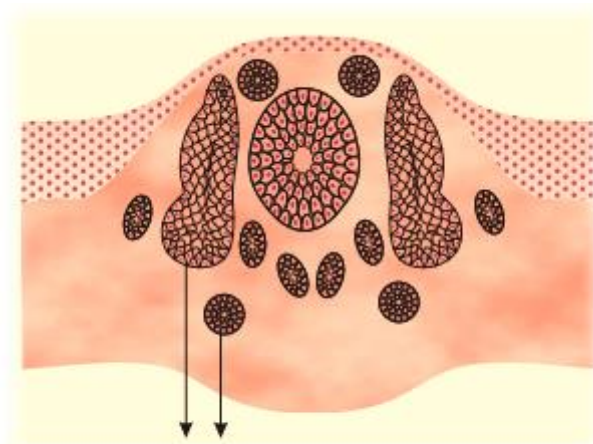


Figura 11- Carcinoma Basocelular: localização das lesões (excepto carcinoma basocelular superficial (adaptado de Khanna, 2011).

O subtipo nodular é o mais frequente. O esclerodermiforme e o basoecamoso são os mais agressivos. Podem invadir os tecidos vizinhos, mas raramente dão metástases [46]. Outra característica, que é comum com o CEC, é a multiplicidade de lesões. Estudos têm evidenciado desenvolvimento de segundo tumor primário em 30 a 50% dos casos de CBC em 5 anos [48,49].



Ilhas e lóbulos de células basaloideas

Figura 12- Carcinoma Basocelular: diagnóstico histológico, ilhas e lóbulos de células basaloideas, arranjo em paliçada (adaptado de Khanna, 2011).

A suspeita diagnóstica é clínica, que pode ser corroborada com exame dermatoscópico em consultório. A lesão suspeita deve ser submetida à biópsia incisional (retirada parcial) para diagnóstico ou excisional (retirada total) para diagnóstico e tratamento.

3.3.1 Tipos de tratamento

Após o exame realizado pelo médico, o diagnóstico de CBC é confirmado por meio de uma biópsia. Nesse procedimento, primeiramente, a pele é submetida à anestesia local. Um pedaço de tecido é então removido e enviado para exame microscópico em um laboratório, para diagnóstico definitivo. Se houver a presença de células tumorais, é necessário fazer tratamento. Felizmente, existem diversos métodos eficazes para eliminar o CBC. A escolha do tratamento depende do tipo, tamanho, localização e profundidade de penetração do tumor, da idade do paciente e suas condições de saúde, e do provável resultado cosmético do tratamento [45].

3.3.1.1 Curetagem e eletrodisseção

Esta técnica é normalmente empregada nas lesões pequenas. Utilizando anestesia local, o médico raspa o tumor com uma cureta (um instrumento cortante, com a cabeça em forma

de anel). O calor é produzido por uma caneta de eletrocauterização, que destrói as áreas de tumor residual e controla o sangramento. O procedimento, com taxa de cura de aproximadamente 95%, pode ser repetido duas ou mais vezes, para assegurar a eliminação de todas as células cancerosas. A técnica pode não ser tão útil para CBCs agressivos ou de difícil localização [45].

3.3.1.2 Cirurgia Micrográfica de Mohs

A cirurgia micrográfica de Mohs remove uma fina camada do tecido tumoral. O tecido é imediatamente encaminhado para um exame laboratorial *in loco*, no qual seções de tecido removido congeladas serão examinadas ao microscópio pelo cirurgião. Se ainda houver presença de células tumorais em qualquer área do tecido excisado, o procedimento é repetido até que a última camada examinada no microscópio esteja totalmente sem resquícios do tumor. Essa técnica preserva a maior quantidade de tecido saudável, e tem a maior taxa de cura, geralmente 98% ou mais. É frequentemente utilizada em recidivas tumorais, tumores mal demarcados ou localizados em áreas críticas como olhos, nariz, lábios e orelhas.

3.3.1.3 Excisão Cirúrgica

Nesta técnica a pele é preparada e o tumor é removido inteiro, juntamente com uma borda de pele normal adjacente como margem de segurança. Em seguida, a região é fechada com pontos e o tecido removido é enviado ao laboratório, para ser examinado ao microscópio, verificando se todas as células malignas foram eliminadas. As taxas de cura em geral são de 95%, comparáveis às da curetagem e eletrodisseção [45].

3.3.1.4 Radiação

São aplicados raios-X diretamente no tumor, sem necessidade de cortes ou anestesia. A destruição total normalmente requer diversas aplicações semanais, durante algumas semanas. A radiação pode ser usada em tumores de difícil manejo cirúrgico, e pode

também ser benéfica para os pacientes de idade mais avançada ou cujo estado de saúde seja delicado. As taxas de cura são de 90%, pois a técnica não permite um controle preciso da identificação e remoção das células tumorais remanescentes nas margens do tumor. Embora os danos decorrentes da radiação sejam circunscritos ao tecido adjacente, podem resultar em problemas cosméticos de longo prazo e risco de radiação.

3.3.1.5 Criocirurgia

A criocirurgia consiste na aplicação de nitrogénio líquido sobre a lesão, com um dispositivo de aerossol ou uma ponta de algodão. Levando ao congelamento das lesões, sem a necessidade de remover tecido, sem necessidade de cortes ou anestesia (no entanto, pode ocorrer a aplicação de um anestésico local. A lesão torna-se crostosa e coberta de tecido de granulação, que costuma cair em algumas semanas. O procedimento pode ser repetido durante a mesma sessão, para assegurar a total destruição das células malignas. A criocirurgia é efetiva na maior parte dos tumores, especialmente os CBCs superficiais, e é o tratamento de escolha para pacientes com problemas de hemorragia ou intolerância à anestesia. Atualmente, esse método é menos utilizado, e tem uma taxa de cura menor do que as técnicas cirúrgicas – entre 85% e 90% [45].

3.3.1.6 Medicamentos Tópicos

O imiquimod é uma substância ativa aprovada pela FDA apenas para os CBCs superficiais, com taxas de cura entre 80% e 90%, em geral. O creme de imiquimod é aplicado suavemente sobre a pele lesada cinco vezes por semana, durante um período de seis semanas ou mais. Esse é o primeiro de uma classe de medicamentos que funcionam mediante estímulo do sistema imunitário. Regista-se o aumento de produção de interferão e de outras citocinas que inibem o crescimento das células metabolicamente mais ativas e induzem a resposta imunitária específica contra componentes das células transformadas.

O 5-Fluorouracil (5-FU) também foi aprovada pela FDA para tratar cancros internos, também foi aprovada para os CBCs superficiais, com taxas de cura semelhantes ao Imiquimod. O líquido ou pomada é aplicado suavemente sobre o tumor duas vezes ao dia, durante três a seis semanas [45].

A atividade do 5-FU ocorre somente após a metabolização intracelular de nucleótidos citotóxicos, como o 5-fluoro-uridina-5'-trifosfato (FUTP), o 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-difosfato (FdUDP) e o 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-monofosfato (FdUMP) [50].

Estes três nucleótidos atuam em três mecanismos diferentes de citotoxicidade: 1) o FUTP substitui a UTP, incorpora-se e causa dano ao RNA; 2) o FdUDP, após a ação do DNA polimerase, substitui a timidina-5'-trifosfato (dTTP) e incorpora-se ao DNA; 3) o FdUMP inibe a atividade da timidilato sintase (TS) [50].

Mais de 80% do 5-FU é catabolizado no fígado após sua administração num metabólito inativo, o dihidro-fluorouracil (DHFU), por uma enzima chamada dihidropirimidina-dehidrogenase (DPD) [50].

Dentre as três vias de ação do 5-FU, ainda não se esclareceu bem qual é a principal; porém, a que tem sido mais estudada é a inibição da atividade da timidilato sintase (TS).

A TS é uma proteína que catalisa a metilação redutiva de deoxiuridina-monofosfato (dUMP) para deoxitimidina monofosfato (dTMP), fornecendo timidina para síntese de DNA [50]. A reação utiliza um folato reduzido como doador de metil, o 5,10-metilenotetrahidrofolato (CH₂THF). A TS atua como dímero e cada subunidade contém um sítio de ligação ao nucleotídeo e um sítio de ligação ao co-fator folato, formando um complexo covalente ternário. O FdUMP, um dos metabólitos ativos do 5-FU, tem maior afinidade pelo sítio de ligação da TS do que o substrato natural dUMP e, ao se ligar à enzima, inibe sua atividade, bloqueando a síntese de dTMP e, conseqüentemente, o fornecimento de timidina. Para haver efeito inibitório sobre a atividade da TS, é necessária a formação do complexo ternário entre FdUMP, TS e CH₂THF [88]. Portanto, concentrações intracelulares elevadas de folato são necessárias para se manter a formação de complexos estáveis. Este é o racional da modulação do 5-FU pelo ácido fólico [50].

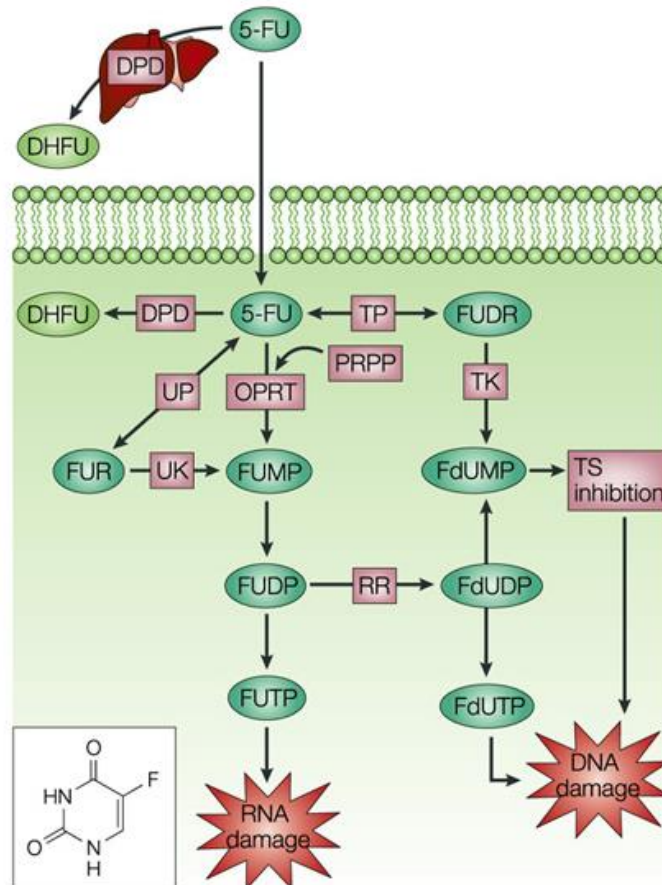


Figura 13 – 5-FU mecanismo (adaptado de Longley *et al.*, 2003).

3.4 Carcinoma Espinocelular

O carcinoma espinocelular (CEO) origina-se dos queratinócitos. Pode-se desenvolver diretamente na pele lesionada cronicamente pela radiação UV, no entanto a maioria origina-se de ceratoses actínicas prévias também geradas por esta radiação. Cerca de 5 a 20% destas ceratoses evoluem para CEC no período de 10 a 25 anos [51,52].

O CEC pode se apresentar clinicamente como uma lesão nodular ou placa, ceratósica, com base infiltrada, que pode ulcerar ou tornar vegetante [53]. É mais frequente em homens, com mais de 50 anos, nas áreas expostas ao sol, principalmente cabeça e pescoço [54].

Os pacientes podem apresentar em algum momento lesões múltiplas primárias de CBC e ou CEC. Histologicamente o CEC pode ficar limitado à epiderme (*in situ*) ou atingir a

derme (invasivo). As lesões invasivas podem atingir tecidos vizinhos e gerar metástase local ou à distância em cerca de 5% dos casos. O tratamento é essencialmente cirúrgico, podendo ser necessária em alguns casos a realização de radioterapia e ou quimioterapia. A maioria dos casos é curável, ocorrendo baixas taxas de mortalidade, que ocorrem em cerca de 1,5% do total [55,56].



Figura 14- Carcinoma Espinocelular (adaptado de Khanna, 2011)

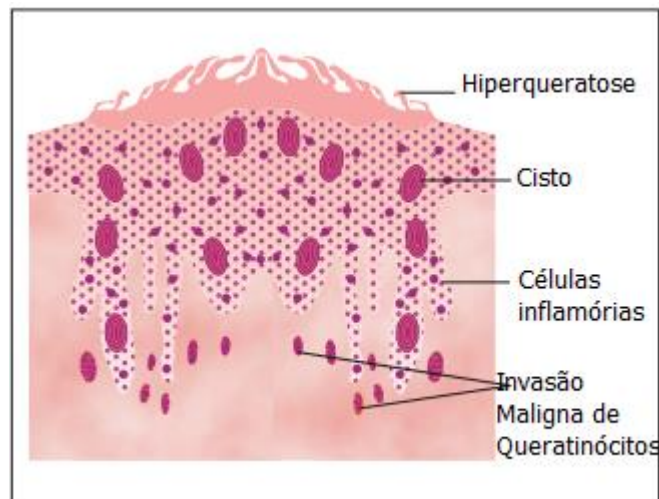


Figura 15- Carcinoma Espinocelular- características histológicas (adaptado de Khanna, 2011)

3.5 Ceratose Actínica

A ceratose actínica é a lesão pré-cancerígena mais comum, que afeta mais de dez milhões de pessoas.

A maior suscetibilidade do desenvolvimento desta lesão pré-cancerígenas são pessoas de pele clara, cabelo loiro ou ruivo e olhos azuis, verdes ou acinzentados, caso passem muito tempo sob o Sol. O lugar onde se vive faz diferença: quanto mais próximo do Equador, maior a probabilidade de desenvolver CAs.

A incidência é ligeiramente mais elevada nos homens, pois eles tendem a passar mais tempo sob o Sol e a usar menos proteção solar que as mulheres. Os afroamericanos, hispânicos, asiáticos e outros com pele mais escura não são tão suscetíveis quanto os caucasianos.

A ceratose actínica pode ser o primeiro passo para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas (CCE), e por isso é conhecida como uma “lesão pré-cancerígena.” Embora a grande maioria das ceratoses actínicas permaneça benigna, alguns estudos apontaram que até 10% delas podem evoluir para um CCE. A percentagem não parece muito alta, mas tem um grande impacto. Entre 40% e 60% dos CCEs começam como uma CA não tratada, e podem avançar até invadir os tecidos adjacentes. Entre 2% e 10% desses CCEs invadem órgãos internos e implicam risco de vida. A queilite actínica é uma outra forma de CA, que se desenvolve nos lábios e também tem potencial para transformar-se em CCE. Quanto mais lesões de ceratoses actínicas existirem, maior é a probabilidade que uma ou mais se tornarem cancro da pele. Alguns cientistas consideram a CA como a manifestação mais precoce do CCE [45].

Uma ceratose actínica (CA), também conhecida como ceratose solar, é uma formação (lesão) escamosa ou crostosa. Aparece mais frequentemente no rosto, nas orelhas, nos lábios, no dorso das mãos, no antebraço, nos ombros, no colo, no couro cabeludo ou em outras áreas do corpo expostas frequentemente ao Sol. Em geral, usa-se o termo “ceratoses”, no plural, pois raramente há apenas uma lesão.

Geralmente as CAs desenvolvem-se lentamente e atingem um tamanho que varia de um oitavo até um quarto de uma polegada. A maior parte é avermelhada, mas algumas podem ser de cor castanho claro ou escuro, rosadas, ter uma combinação de todas essas cores ou até mesmo ser da cor da pele. Ocasionalmente, provocam prurido ou ardor, sensibilidade ou dor. Também podem inflamar e enrijecer. Raramente, as ceratoses actínicas também podem sangrar.

Apesar de a ceratose actínica ser a lesão pré-cancerígena mais comum, nem todas as ceratoses se transformam em cancro. Infelizmente, não há como saber antecipadamente quais CAs são precursoras de carcinoma de células escamosas [45].



Figura 16 - Queratoses actínicas: máculas rosa irregulares pápulas com escamas secas (adaptado de Khanna, 2011).

3.5.1 Medicamentos/Técnicas Utilizadas

Os cremes receitados são muito eficientes sozinhos ou em combinação com outro tipo de tratamento, quando a pessoa tem muitas ceratoses actínicas.

O 5-Fluorouracil (5-FU) líquido ou em pomada, em concentração de 0,5 a 5%, tem a aprovação da FDA é o tratamento tópico mais utilizado para a CA. É efetivo não apenas contra as lesões superficiais, mas também contra as lesões subclínicas. Quando aplicado sobre as lesões uma ou duas vezes ao dia, durante duas a quatro semanas, permite uma taxa de cura de 93%. Podem ocorrer vermelhidão, inchaço e formação de crostas, mas são temporários. Normalmente, as lesões são curadas duas semanas após o início do tratamento. As cicatrizes são raras, e o resultado cosmético é bom [57].

O Imiquimod 5% em creme, também aprovado pela FDA. É aplicado suavemente sobre a lesão duas vezes por semana, durante um período de quatro a dezasseis semanas. O creme geralmente é bem tolerado, mas algumas pessoas podem ter vermelhidão, ulcerações e dor.

O diclofenac é um medicamento anti-inflamatório não-esteróide, usado em combinação com o ácido hialurónico, um agente químico encontrado naturalmente no corpo. O medicamento é aplicado duas vezes por dia, durante dois ou três meses. O diclofenac previne uma resposta inflamatória, portanto é bem tolerado, e o ácido hialurónico adia a absorção do diclofenac aumentando sua concentração na pele. É utilizado em pessoas que são hipersensíveis a outros tratamentos tópicos.

A criocirurgia é também utilizada com grande sucesso no tratamento destas lesões. O peeling químico é também muito utilizado na abordagem clínica uma vez que se trata de um método conhecido por sua capacidade de melhorar os sinais do fotoenvelhecimento, pode ser empregado também para remover algumas CAs da face. Aplica-se um ácido tricloroacético (ATC) e/ou agentes químicos similares diretamente sobre a pele. As camadas superiores da pele desprendem-se e em geral regeneram-se em sete dias. Essa técnica requer anestesia local e poderá causar mudanças na pigmentação e irritação temporárias [45].

Outro método utilizado é cirurgia a laser, utiliza-se um laser de dióxido de carbono ou de Erbium YAG sobre a lesão, e o laser penetra e age através do tecido, sem provocar sangramento. Essa opção é boa para lesões em áreas pequenas ou restritas, e pode ser

particularmente eficaz para ceratoses na face e no couro cabeludo, assim como para quelite actínica dos lábios. Entretanto, pode necessitar de anestesia local ou ocorrer perda de pigmentação. Os lasers são úteis para as pessoas que tomam anticoagulantes, e também são utilizados como tratamento alternativo quando outros métodos não têm sucesso.

Por último a terapia fotodinâmica também pode ser aplicada neste tipo de lesões e pode ser especialmente útil para lesões na face ou no couro cabeludo. Consiste na aplicação de um agente fotossensibilizante tópico, o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), nas lesões. Em seguida, a área a ser tratada é exposta a uma luz que ativa o 5-ALA. O tratamento destrói as ceratoses actínicas seletivamente, causando pouco dano ao tecido normal, embora seja comum a ocorrência de edema ou vermelhidão local.

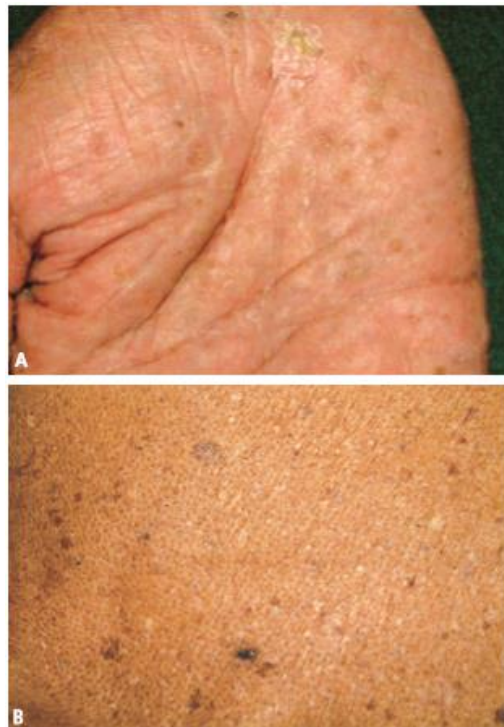


Figura 17- Envenenamento crónico por arsénio: Queratoses provocadas por arsénio. A: múltiplas pápulas. B: pigmentação da gota da chuva (adaptado de Khanna, 2011).

3.6 Melanoma Maligno

Tem havido um aumento constante na incidência de melanoma da pele em muitas áreas da Austrália, Nova Zelândia, América do Norte e na Europa desde os anos 1950. De forma geral, as taxas aumentam na medida que se aproxima geograficamente da linha do

Equador, de forma inversa ao que ocorre na Europa, onde os maiores índices do cancro estão na região norte, tendo como provável explicação o fototipo de pele de tal população [58].

Os Estados Unidos e a Austrália destacam-se entre os países onde se observa alta nos números de novos casos. Segundo estatísticas do *The National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), os Estados Unidos registraram um aumento de 619% na incidência do tumor entre os anos de 1950 a 2008 [58].

Na população italiana a incidência de melanoma cutâneo aumentou mais de 4% ao ano nos últimos 20 anos. Segundo a *Associazione Italiana Registri Tumori* (AIRTUM) entre os anos de 2003 e 2005 foram detetados uma média anual de 14,3 casos por 100 mil homens/ano e uma média de 13,6 casos por 100 mil mulheres/ano, evidenciando uma maior incidência no sexo masculino [59].

Na variável género, estudos evidenciam homogeneidade na ocorrência de melanoma cutâneo em ambos os sexos [59].

O melanoma cutâneo é um tumor de origem neuroectodérmica. Os melanócitos são células derivadas da crista neural, que migram na embriogénese por toda a epiderme, sendo encontrados principalmente em sua camada basal.

Os melanócitos saudáveis têm como função produzir e transferir para os queratinócitos, a melanina. A melanina concentra-se nos espaços perinucleares dos queratinócitos protegendo o núcleo celular de possíveis danos causados pela radiação UV [60]. Apesar de a etiologia ser incerta, muitos estudos indicam que existe uma forte associação entre o desenvolvimento do melanoma cutâneo com a predisposição genética e a exposição solar [61]. De forma ampla, a variação de um melanócito saudável para uma célula tumoral está diretamente relacionada com a interação entre fatores ambientais, acumulação de alterações genéticas, ativação de oncogenes, inativação de genes supressores de tumor e reparação deficiente do DNA [60]. A biologia molecular do melanoma cutâneo é vasta. O tumor apresenta marcadores imuno histoquímicos (Mel-CAM), enzimáticos (tirosinaquinase), genéticos (CDKN2A, p53, p21), proteicos (integrinas, ICAM-1, ciclina D1); o conhecimento de tais marcadores é relevante não só para o conhecimento da etiologia e patogénese, mas também para o auxílio ao diagnóstico e prognóstico [62].

Em função de variáveis como características clínicas, histológicas e a progressão do tumor, o melanoma é classificado em diferentes tipos [63].

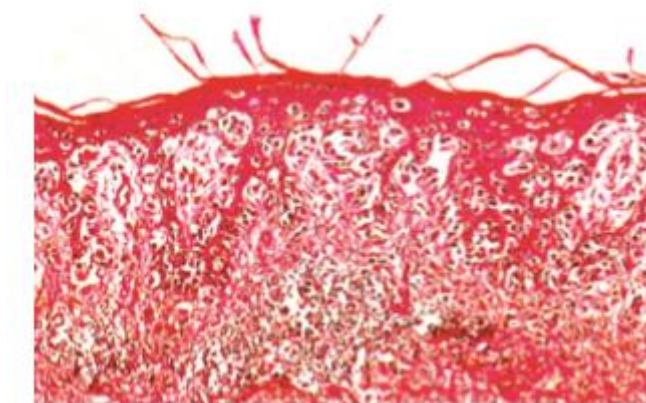


Figura 18- Melanoma maligno: a característica histológica essencial para o diagnóstico de melanoma maligno é a presença de melanócitos malignos que invadem a derme (adaptado de Khanna, 2011).

Os melanomas podem ser classificados segundo a espessura do tumor (em mm), é denominada por classificação de Breslow, como pode se verificar na tabela

Quadro 1 - Classificação simplificada segundo a espessura do melanoma conforme Breslow (adaptado de Khanna, 2011).

<i>Espessura</i>	<i>Classificação</i>
<i>0,75 mm ou menos</i>	Melanomas finos
<i>0,76 mm a 4,0 mm</i>	Melanomas intermediários
<i>4,0 mm ou mais</i>	Melanomas espessos

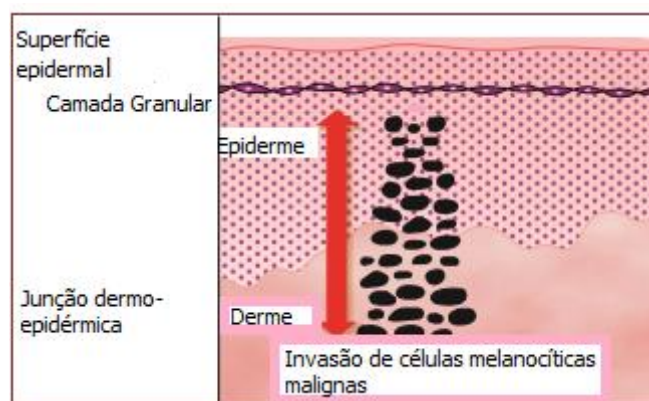


Figura 19- Melanoma maligno: graduação histológica utilizando o método de Breslow (adaptado de Khanna, 2011).

3.6.1 Melanoma extensivo superficial

É o mais frequente, representa cerca de 70% dos casos da doença, frequentemente está associado a lesões névicas precursoras. Geralmente acomete indivíduos na 4ª e 5ª década de vida [63]. Quanto ao local de apresentação tumoral observa-se maior incidência no tronco de homens e nos membros inferiores em mulheres. O tumor apresenta evolução lenta, em média um a cinco anos, com crescimento radial, clinicamente apresenta-se com margens irregulares e denteadas, bordas ligeiramente elevadas, é assimétrico. A coloração é variável, podendo variar em tons de preto ao castanho, com coloração rósea, acinzentada e esbranquiçada. Diâmetro é maior que 6 mm [64].

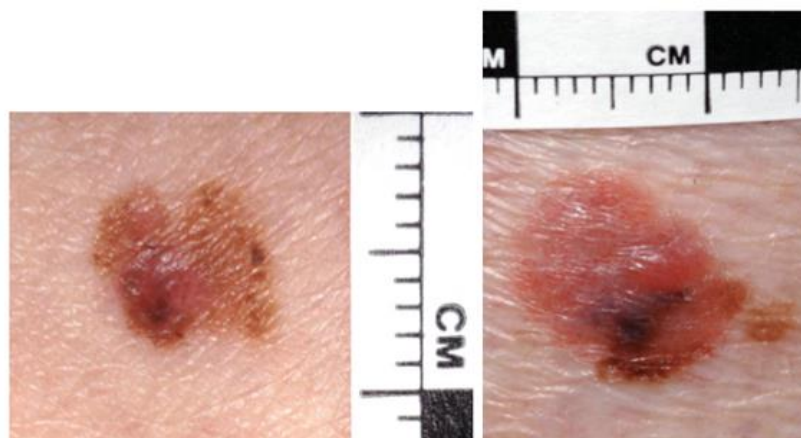


Figura 20- Melanomas Superficiais. Mostrando variação de cores e formas (adaptado de Khanna, 2011).

3.6.2 Melanoma nodular

Depois do melanoma extensivo superficial é a forma clínica patológica mais frequente. Acomete mais homens que mulheres, em uma proporção de 2:1. A faixa etária que predomina este tumor é a dos 40 anos, geralmente desenvolve-se na região da cabeça, pescoço e tronco. Anatomopatologicamente, tem crescimento vertical de evolução rápida (seis a oito meses), com agressão predominantemente dérmica, acometendo secundariamente a epiderme. O desenvolvimento dá-se mais em pele que é aparentemente normal do que em pele com lesão pré-existente. É frequentemente mal diagnosticado, pois assemelha-se a uma bolha de sangue, nevo dérmico ou ceratose seborreica por exemplo. Clinicamente apresenta-se com tamanho de 1 a 2 cm, coloração escura ou em tom de cinza. Pode desenvolver-se com aspeto polipoide [63,64,65].



Figura 21- Melanoma nodular (adaptado de Khanna, 2011).

3.6.3 Lentigo melanoma maligno

Surge geralmente por volta da sétima década de vida, é comum ser localizado na face, sendo que em 10% das vezes pode desenvolver em outras regiões de exposição solar. A fase de crescimento radial denomina-se Lentigo maligno e pode durar anos até iniciar a fase de crescimento vertical, quando passa a ser denominado Lentigo melanoma maligno [65]. Clinicamente a lesão é maculosa, de coloração variável (cinza, castanho, preto), as bordas são irregulares medindo de 3 a 6cm [64].

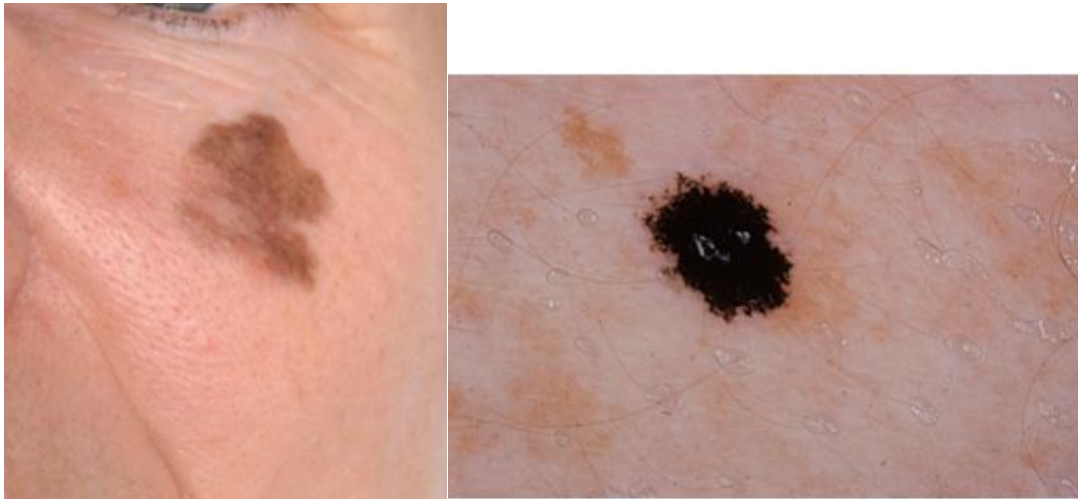


Figura 22- Lentigo Maligno (adaptado de Khanna, 2011).

3.6.4 Melanoma lentiginoso acral

Surge nas palmas das mãos, plantas dos pés, nas falanges terminais e nas membranas mucosas, sendo a planta dos pés o local preferencial de desenvolvimento em indivíduos não brancos. É mais frequente em indivíduos negros e asiáticos e menos frequente em caucasianos. A média de acometimento é entre os 55 e 65 anos de idade. Clinicamente, a lesão é macular e pode desenvolver com nódulos e pápulas, mede de 2 a 3 cm geralmente e tem coloração enegrecida. O sinal de Hutchinson, faixa pigmentada na prega ungueal

proximal, pode surgir e deve ser encarado como sendo sinal sugestivo de melanoma lentiginoso acral [64,65].

Os tipos que apresentam melhor prognóstico são o Lentigo melanoma maligno e o melanoma extensivo superficial.



Figura 23- Lentigo Acral (adaptado de Khanna, 2011).

3.7 Fatores de risco

Os fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo incluem fatores intrínsecos, genótipo e fenótipo, e fatores extrínsecos, fatores ambientais ou de exposição [29]. Os fatores de risco intrínsecos, são fatores que não são modificáveis e que estão

relacionados ao desenvolvimento do tumor, incluem nesta classificação a idade e a classificação de fototipo de pele segundo Fitzpatrick, esta classificação leva em conta tanto características fenotípicas da pele como características atribuídas pelo próprio paciente com relação aos efeitos de resposta da pele à exposição solar [66].

Quadro 2- Fotótipos de pele segundo a classificação de Fitzpatrick (adaptado Fitzpatrick, 2003).

Fototipo de pele	Caraterísticas	Cabelos/olhos
Fototipo I	Pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia	Ruivos/azuis
Fototipo II	Pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia	Loiros ou ruivos/verdes ou azuis
Fototipo III	Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia	Castanhos claros/castanhos claros ou azuis ou verdes
Fototipo IV	Pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia	Castanhos/castanhos ou verdes
Fototipo V	Pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia.	Castanhos ou negros/Castanhos ou negros
Fototipo VI	Pele negra, nunca queima, sempre bronzeia	Negros/castanhos escuros ou negros

3.7.1 História familiar e pessoal

A ocorrência de melanoma cutâneo em familiar de primeiro grau confere um risco aproximadamente duas vezes maior de desenvolvimento do tumor se comparado aos que não apresentam histórico familiar [60]. O histórico familiar mostrou-se ser um fator de risco para o desenvolvimento de um segundo melanoma primário [67].

O histórico pessoal de neoplasia cutânea, melanoma ou não-melanoma, também é caracterizado como fator de risco. Um estudo retrospectivo revelou que o risco relativo de desenvolver um segundo melanoma após cinco anos do desenvolvimento do melanoma primário é de cerca de 11,4% [27].

3.7.2 Exposições à radiação UV

A radiação ultravioleta é o principal fator desencadeante para o desenvolvimento do melanoma em pacientes geneticamente predispostos, pois tem a capacidade de romper cromossomos e realizar alterações no DNA celular. É classificada pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) como um agente carcinogénico para humanos [60]. A concentração, intensidade e quantidade de radiação solar recebida irão variar em função de condições geográficas, como a altitude e latitude e condições climáticas, como o aumento das alterações na camada de ozono que produzem aumento na radiação. O antecedente de queimadura solar nos primeiros anos de vida pressupõe um risco duplicado para o desenvolvimento do tumor. Estudos evidenciam que queimaduras solares antes dos vinte anos de idade se associam a um maior risco de melanoma e de suas lesões precursoras, sendo que o histórico de cinco ou mais queimaduras solares severas antes dos quinze anos de idade aumenta a incidência de melanoma cutâneo em 2,7 vezes [21,33]. Alguns estudos ainda mostram que a presença de apenas uma queimadura, ou mais, eleva em duas vezes a probabilidade de desenvolvimento do tumor [68].

3.7.3 Nevo

O número de nevos (sinais) que uma pessoa tem está diretamente relacionado com o aparecimento do melanoma. Clinicamente, os nevos displásicos são relativamente comuns, sendo sua relevância clínica relacionada com o surgimento do tumor [69].

Estudos indicam que 25% dos melanomas são atribuíveis a presença de um ou mais nevos atípicos, displásicos [60]. Quando analisado o nevo melanocítico na variável tamanho, observa-se que a transformação de um nevo melanocítico congénito gigante num melanoma cutâneo ocorre geralmente até os vinte anos de idade, com risco estimado de 6,3%. A transformação do nevo melanocítico congénito médio e pequeno em melanoma cutâneo ainda é incerta. Do ponto de vista prático o nevo displásico deve ser retirado como medida profilática [70].

Existem outros possíveis fatores associados ao desenvolvimento do tumor. A profissão, relacionada à exposição a radiação ionizantes, exercício profissional em indústrias

petrolíferas, e de pesticidas, vem apresentando indícios de associação, ainda que os resultados obtidos não sejam suficientes para confirmar tal evidência.

O número de melanomas cutâneos mostra-se maior em indivíduos com nível sócio-económico mais elevado. Acerca disso, estudos evidenciam que uma vez realizado o diagnóstico da doença, a probabilidade de cura é maior nos indivíduos de nível sócio-económico mais elevado, podendo justificar tal fato pela maior facilidade de acesso que este grupo da população tem aos serviços de saúde [69].

3.7.4 Métodos de diagnóstico

Um dos métodos mais eficazes para avaliar lesões cutâneas pigmentadas é a dermoscopia. A dermoscopia, também denominada dermatoscopia, microscopia de superfície cutânea, microscopia epiluminescente ou ELM, é um método não invasivo, de uso in vivo, que promove a magnificação da imagem da pele de tal forma que permite o reconhecimento de estruturas morfológicas não visíveis a olho nu.

A técnica para a realização da dermoscopia consiste na utilização de instrumentação ótica, em que as ampliações desses instrumentos podem ir de 6x até 100x. Desta forma a luz penetra na pele mais eficazmente e conseqüentemente permite uma melhor visualização das estruturas pigmentadas nas diferentes camadas da pele, adquirindo-se desta forma imagens com um fator de resolução de até 10x. [71].

A dermoscopia experienciou durante as últimas décadas uma crescente integração na prática hospitalar, sendo atualmente um método amplamente utilizado no diagnóstico e rastreio dermatológico. Conseqüentemente, novos instrumentos mais eficazes e de manuseio mais simples começaram a surgir.

3.7.4.1 Regra ABCD


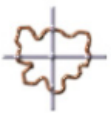






A regra ABCD foi introduzida por Stolz et al. em 1994 [72], este método teve origem numa análise rigorosa de 31 características dermoscópicas, das quais 4 foram consideradas cruciais para o diagnóstico de melanoma. Segundo Stolz, a regra ABCD trata-se apenas do primeiro de 2 passos, já que só deve ser aplicada quando a lesão

pigmentada é classificada como melanocítica. A regra ABCD deverá ser aplicada tendo em conta as seguintes características: assimetria; fronteira; cor; e estruturas diferenciais. Para cada um destes critérios é feita uma análise semiquantitativa segundo a sua presença na lesão cutânea através da atribuição de uma pontuação, a qual permitirá calcular a Pontuação Dermoscópica Total (PDT). Para o cálculo do PDT é necessário ter em conta não só a pontuação de cada característica, mas também o fator de peso pelo qual são multiplicadas, como se mostra na seguinte equação:

$$PDT = [(A \times 1.3) + (B \times 0.1) + (C \times 0.5) + (D \times 0.5)], \quad (1)$$

Na qual as letras representam a pontuação para as seguintes características: assimetria (A); fronteira (B); cor (C); estruturas diferenciais (D). Valores de PDT inferiores a 4.75 são indicadores de uma lesão melanocítica benigna; valores entre 4.8 e 5.45 indicam a presença de uma lesão suspeita, sendo recomendado um acompanhamento rigoroso; valores superiores 5.45 estão associados a lesões altamente suspeitas de melanoma [72].

Quadro 3 - Demonstração da regra ABCD (adaptado de Sreevidya *et al.*, 2010).

Características	Lesões benignas	Lesões malignas
A Assimetria	Simétrica 	Assimétrica 
B Borda	Regular 	Irregular 
C Cor	Única tonalidade 	Várias tonalidades 
D Diâmetro	Menor que 6 mm 	Acima de 6 mm 

3.7.4.2 Assimetria

Para determinar a pontuação de assimetria, a lesão é visualmente dividida através de dois eixos perpendiculares, e é então atribuída uma pontuação que varia de 0 a 2. Quando a lesão é completamente simétrica no que toca ao seu contorno, cor ou estrutura é atribuída

a pontuação 0; atribui-se 1 ponto a lesões assimétricas em um eixo, e um máximo de 2 pontos a lesões que são assimétricas em ambos os eixos.

A maioria dos melanomas apresenta pontuação 2, ao invés dos nevos benignos melanocíticos, dos quais apenas 25% apresentam a pontuação máxima. De notar que os melanomas precoces podem parecer simétricos quando examinados a olho nu, no entanto apresentam geralmente assimetria significativa de cores e/ou estruturas quando analisadas dermoscopicamente. Como se pode verificar na equação (1), esta característica apresenta um fator de peso bastante elevado, o que revela a importância crucial da sua análise no diagnóstico de melanomas.

3.7.4.3 Borda

Para determinar a pontuação da fronteira, a lesão é visualmente dividida em oito segmentos iguais, sendo posteriormente contado o número de segmentos em que há um corte abrupto do padrão do pigmento nas margens. O padrão de pigmento nunca foi formalmente definido, no entanto está relacionado com critérios como a rede pigmentada, estrias ramificadas, pontos, glóbulos, ou pigmentação difusa. A pontuação pode variar de 0 a 8, sendo que a sua pontuação em melanomas varia predominantemente entre 3 e 8. No entanto, o seu baixo fator de peso no cálculo do PDT demonstra que a análise da fronteira neste método é relativamente secundário.

3.7.4.4 Cor

São analisadas um total de seis cores diferentes: branco, vermelho, castanho-claro, castanho-escuro, azul-cinza e preto. Para a presença de cada uma destas cores é atribuído um ponto, os quais são somados e posteriormente multiplicados pelo seu fator de peso de 0.5. A cor branca deve ser escolhida apenas se a área é mais clara que a pele adjacente. Quando todas as seis cores estão presentes, obtêm-se a pontuação máxima de 6, sendo 1 a pontuação mínima.

Os melanomas são normalmente caracterizados pela presença de três ou mais cores, e em cerca de 40% dos melanomas verifica-se a presença de cinco ou seis cores. Notavelmente,

o espectro de cores em lesões melanocíticas é acentuado e intensificado através da execução de uma análise dermatoscópica.

3.7.4.5 Estruturas Diferenciais

Foram selecionadas por Stolz as seguintes características estruturais para avaliação de estruturas diferenciais: rede pigmentada, áreas homogéneas ou sem estruturas, estrias, pontos e glóbulos. As áreas homogéneas ou sem estruturas devem representar pelo menos 10% da área da lesão. Estrias e pontos são contados somente quando mais de dois elementos são claramente visíveis. Para a contagem de glóbulos apenas é necessária a presença de um elemento na lesão. De notar que quanto maior o número destas estruturas diferenciais, maior a probabilidade de a lesão ser um melanoma. É atribuído um ponto para a presença de cada uma destas estruturas, sendo a pontuação máxima de 5 e a mínima de 1.

4. Prevenção do cancro de pele

4.1. Protetores solares

Em 1928, surge o primeiro filtro solar comercialmente disponível, nos Estados Unidos da América, uma emulsão contendo benzil-salicilato e benzil-cinamato [73]. Nos anos subsequentes, entretanto, pouca atenção foi dada a agentes fotoprotetores, sendo seu uso bastante restrito.

Durante a segunda guerra mundial, pela necessidade de fotoproteção adequada para os soldados norte-americanos em frentes de batalha nos países tropicais, foi utilizado o petrolatum vermelho como equipamento de proteção padrão [74].

Em 1943, o ácido para-aminobenzoico (PABA) foi patenteado como o primeiro filtro solar estabelecido, marcando uma nova etapa da fotoproteção [73].

Somente durante a década de 70 do século passado, entretanto, a popularização dos fotoprotetores ocorreu, com a incorporação de diferentes filtros UVB em cremes e loções.

O uso de filtros UVA iniciou-se efetivamente em 1979, mas somente a introdução das partículas inorgânicas dióxido de titânio, em 1989, e óxido de zinco, em 1992, levou a uma proteção mais efetiva nesta faixa [73].

A definição clássica de protetor solar, segundo Pathak [75] é produto destinado a bloquear o sol e a proteger ou abrigar células viáveis da pele contra efeitos potencialmente danosos da radiação ultravioleta, como a queimadura solar e o cancro de pele.

Pelos conceitos atuais, fotoprotetores tópicos, ou protetores solares (ou ainda filtros solares), são substâncias de aplicação cutânea em diferentes apresentações que contenham em sua formulação ingredientes capazes de interferir na radiação solar, reduzindo seus efeitos deletérios.

A utilização de proteção depende de muitos fatores, uma vez que cada indivíduo apresenta diferentes sensibilidades à radiação solar. Para tal é necessário obter o índice de proteção adequado ao tipo de pele, a eficácia é assegurada pelo Fator de Proteção Solar (FPS).

O Fator de Proteção Solar (FPS) é o principal dado para quantificação da eficácia fotoprotetora de um filtro solar, sendo universalmente aceite. O método da determinação da sua eficácia é baseado na determinação da Dose Eritematosa Mínima (DEM), definida como sendo a menor quantidade de energia necessária para o desencadeamento de eritema, em áreas de pele protegidas e não protegidas pelo produto em estudo. O valor do FPS é, então, calculado como a razão numérica entre a DEM da pele protegida e a da pele não protegida [76,77].

A Cosmetics Europe elucida o FPS como o indicador de proteção solar assinalado nas embalagens de protetores solares. A tabela seguinte demonstra os valores de FPS indicados na rotulagem dos mesmos e o tipo de proteção que se obtém, segundo a recomendação de 2006 da Comissão Europeia sobre a eficácia dos protetores solares [76,78].

Quadro 4 - Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS (The comission of the European Comununitites, 2006).

Proteção	FDS
Baixa	6-10
Média	15-20
Alta	30-50
Muito Alta	50+

4.1.1 Regulamentação dos protetores solares

Nos Estados Unidos, existem atualmente 17 filtros aprovados e regulamentados pela Food and Drug Administration (FDA) e são considerados como medicamentos não sujeitos a receita médica [79,80,81].

O processo de aprovação dos mesmos é mais extenso e rigoroso comparado com as restantes regiões [79]. Dentro dessa lista de filtros aprovados, a FDA refere que estes poderão ser usados em simultâneo dentro das concentrações máximas estabelecidas, com exceção da avobenzona, que não pode ser utilizada com os filtros PABA, meridamato e dióxido de titânio [82].

Atualmente a FDA permite a comercialização de protetores solares com valores de FPS acima de 50, ao nível da rotulagem estes devem ser referidos com FPS 50+. Outra regra implementada é que o termo “UVB” deve ser assinalado antes do termo “FPS” e deve ser indicado a proteção contra a radiação UVA, através de um sistema não numérico de quatro-estrelas, em que 1 estrela significa baixa proteção e 4 estrelas a máxima proteção contra UVA [82]. Relativamente à descrição no rótulo de “à prova de água” só é permitido quase se refira o tempo de duração desse efeito.

Na Europa, os protetores solares são considerados cosméticos e são regulados pelo Regulamento de Cosméticos CE 1223/2009. Atualmente existem 28 filtros aprovados, um número bastante superior em comparação com os Estados Unidos, já que o processo de aprovação regulamentar é mais acelerado [82]. Também o sistema de menção na

rotulagem da proteção contra a radiação UVA, embora utilize o sistema das estrelas, difere, sendo que estas vão de 1 (mínima proteção solar) a 5 (máxima proteção solar) [82].

Por sua vez na Austrália, os protetores solares são considerados cosméticos e são classificados como primários ou secundários, dependendo se a função é a proteção contra a radiação UV ou apenas com finalidade cosmética. Atualmente existem 34 filtros aprovados [82].

A tabela seguinte apresenta alguns das substâncias aprovados nos Estados Unidos, Europa e Austrália, com a respetiva concentração máxima permitida. [82].

Quadro 5 - Ingredientes ativos aprovados nos EUA, Europa e Austrália (adaptado de Barel *et al.*, 2009)

IUPAC	Sinónimos	Concentração Máxima em %		
		Austrália	EUA	Europa
Ethylhexyl dimethyl PABA	Escalol 507 Eusolex 6007 Octyl dimethyl PABA Padimate O	8	8	8
PABA		-	15	5
Benzophenone 3	Escalol 567 Eusolex 4360 Neo Heliopan BB Oxybenzone Tinosorb B3 Univul M40	10	6	10
Butyl methoxy dibenzoylmethane	Avobenzone Eusolex 9020 Neo Heliopan 357 Parsol 1789 Univul BMDM	5	3	5

Para a escolha do protetor solar mais apropriado, existe indicação dos valores de FPS de acordo com os diferentes tipos de pele e valores do Índice UV.

Quadro 6 – Fatores de Proteção solar recomendados para diferentes tipos de pele e de índice UV. Adaptado de IPMA, 2016

Índice UV	Tipos de pele			
	I	II	III	IV
1 a 3	15	12	9	6
4 a 6	30	25	15	12
7 a 9	50	40	30	20
superior a 10	60	50	40	30

4.2 Fotoproteção oral

Tal como já referido, a radiação UV tem a capacidade de induzir a formação de espécies reativas de oxigénio, que podem provocar danos irreversíveis ao nível das células [81]. Nos últimos anos a fotoproteção oral apresenta uma nova abordagem para complementar a proteção da pele contra os efeitos nocivos da radiação UV [83]. Entre os quais se destacam as vitaminas E e C, os carotenoides e os polifenóis. Por se tratarem de antioxidantes conseguem em pequenas concentrações retardar ou prevenir significativamente a oxidação de substratos, neste caso dos danos oxidativos da radiação solar nas células.

Destacam-se os agentes que apresentam estudos definidos e comprovados da sua eficácia na proteção contra a radiação UV, nomeadamente o selénio, chocolate e a cafeína.

Têm-se verificado que a exposição à radiação UV estimula a síntese exacerbada do enzima COX-2. Esta por sua vez leva à produção da prostaglandina E2 (PGE2), responsável por causar inflamação, proliferação celular e imunossupressão [84]. É sabido que o enzima COX-2 encontra-se aumentada em diversos tipos de cancro, motivo pelo

qual a sua inibição poderá ser uma boa forma de prevenir o aparecimento de alterações que conduzam ao cancro [83,84].

Os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides têm sido estudados quanto à sua capacidade de diminuir o risco de cancro de pele induzido pela radiação UV. Dentro deste grupo de medicamentos, engloba-se o celecoxib, um inibidor específico da COX-2, e a indometacina, um anti-inflamatório não esteroide não específico [84]. Estes medicamentos são utilizados em patologias como a artrite reumatoide, osteoartrite e outras doenças associadas à dor e inflamação [83,84]

Em estudos mais recentes, a administração oral de celecoxib demonstrou diminuir a inflamação, incluindo o edema, e os danos oxidativos agudos induzidos pela exposição à radiação UV [83].

O celecoxib, utilizado a nível tópico, revelou igualmente propriedades protetoras, reduzindo a inflamação e a incidência de cancro de pele. No entanto, este não é atualmente utilizado em produtos protetores de aplicação tópica [83].

5. Campanhas de Prevenção

A palavra prevenção tem origem no latim *praeventione* e traduz-se pelo ato de prevenir, premeditar, dispor-se previamente ou ter opinião antecipada [85]. A prevenção, na área da saúde, é composta por ações de caráter primário, tais como a melhoria das condições de vida, redução da suscetibilidade das pessoas às doenças e educação para a saúde.

A prevenção dá-se também através da deteção precoce das doenças, tratamento adequado e nas ações destinadas a minimizar as suas consequências [86]

A prevenção primária do cancro da pele refere-se a toda e qualquer ação voltada para a redução da exposição da população aos fatores de risco de cancro, tendo como objetivo reduzir a ocorrência da doença (incidência), através da promoção da saúde e proteção específica [87].

As ações de prevenção primária são dirigidas ao controlo de fatores de risco evitáveis. A conscientização da população sobre o cancro e o estímulo às mudanças de comportamento é de fundamental importância para sua prevenção primária [88].

A prevenção secundária abrange o conjunto de ações que permitem o diagnóstico precoce da doença e o seu tratamento imediato, aumentando a possibilidade de cura, melhorando a qualidade de vida e a sobrevivência e diminuindo a mortalidade por cancro [88].

O avanço da tecnologia permitiu a utilização de novos procedimentos que auxiliam no rastreio e deteção precoce.

O rastreio (screening) é efetuado a pessoas assintomáticas, e mediante o resultado serão realizados exames complementares para avaliação [87]. A deteção precoce é o procedimento empregado na tentativa de se descobrir o mais precocemente possível uma doença, por meio de sinais e sintomas clínicos apresentados ou pela presença de fatores de risco.

O auto-exame da pele é uma prática importante para o início da deteção precoce do melanoma. Porém, é realizada apenas por uma minoria da população [89]. Este exame tem como objetivo examinar a própria pele. Uma lesão primária é visível na superfície da pele e, por isso, temos a capacidade de a detetar e observar numa fase inicial da sua evolução [89,90].

O auto-exame da pele, em conjunto com consciência pública e profissional dos sinais de alerta para o cancro da pele, contribui para a redução substancial da mortalidade por esta doença [90]

O auto-exame da pele deve ser feito uma vez por mês, de forma cuidadosa e sistemática pelas pessoas em geral [90]. Preferencialmente, deve ser realizado numa sala bem iluminada após o banho ou duche, em frente a um espelho de corpo inteiro e com a ajuda de um espelho de mão, um banco, uma lanterna, um secador e um pente [90].

Tendo em vista a crescente incidência de cancro de pele na escala mundial, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em colaboração com o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNEP), a Organização Meteorológica Internacional (WMO), a Comissão Internacional de Proteção às Radiações Não Ionizantes (IC-NIRP), decidiu desenvolver um projeto conjunto de proteção da população contra os efeitos danosos da R-UV. A proposta foi a de associar uma escala que se chama Índice Ultravioleta (IUV) aos níveis de R-UV relevantes aos efeitos biológicos estabelecidos no ser humano, que pode ser usado e compreendido facilmente e, dessa forma, adotado e divulgado diariamente em boletins meteorológicos.

Atualmente as recomendações da associação portuguesa do cancro cutâneo são as seguintes [91]:

- Procurar ficar na sombra, especialmente entre 10 da manhã e 4 da tarde.
- Evitar queimaduras solares.
- Evitar bronzear-se ou utilizar câmaras de bronzeamento artificial.
- Para proteger-se do Sol, vestir-se com roupas adequadas e utilizar chapéu de abas largas e óculos de Sol com filtros para radiação UV.
- Usar um filtro solar de amplo espectro (UVA/UVB) FPS 15 ou superior todos os dias. Para atividades prolongadas ao ar livre, usar um filtro solar resistente à água, de amplo espectro (UVA/UVB) com FPS 30 ou superior.
- Aplicar 30 gramas (ou duas colheres) no corpo inteiro 30 minutos antes de sair ao ar livre. Reaplicar a cada 2 horas ou depois de nadar ou suar em excesso.
- Manter os recém-nascidos longe do Sol. Filtros solares só podem ser utilizados em bebês maiores de 6 meses.
- Realizar um autoexame da pele, da cabeça aos pés, a cada 6 meses.
- Consultar o dermatologista todos os anos para que ele faça um exame completo da pele.

6. Conclusão e perspectivas futuras

A incidência do melanoma cutâneo tem aumentado nos últimos anos. É o tumor de pele que apresenta mais capacidade metastática apresentando fatores intrínsecos e extrínsecos que corroboram para o seu desenvolvimento, sendo a exposição solar um dos maiores fatores para a pré-disposição tumoral. Se diagnosticado precocemente e for realizado o tratamento adequado apresenta elevadas taxas de cura.

Cada vez mais é fundamental alertar a população para os riscos da exposição excessiva à radiação solar e educar sobre a importância de recorrer à fotoproteção, cujo principal objetivo é estabelecer uma barreira física entre a pele e o sol.

A fotoproteção surge assim como uma medida profilática frente aos efeitos induzidos pela radiação UV, a curto e a longo prazo.

Devido à consciencialização por parte dos investigadores e da população dos malefícios causados pela exposição à radiação UV, têm sido feitos progressos na área da fotoproteção.

As últimas tendências sugerem uma proteção sinérgica, através do recurso à fotoproteção tópica em combinação com a fotoproteção oral, de forma a abranger todo o espectro de radiação.

Parte II

Delineamento experimental

2- Justificativa

Com a redução dos níveis de ozono, mais radiação solar UV atinge a superfície da terra. Estima-se que a redução de 10% dos níveis de ozono originará em 300.000 novos casos de cancro da pele não-melanoma e 4.500 casos de melanoma [92].

Dados de Portugal fornecidos pelo Registo Oncológico Regional (ROR) colocam a incidência de melanoma em 6-8 casos/100.000 habitantes, sendo esta incidência semelhante à verificada nos países do sul da Europa (nomeadamente Espanha e Itália). Contudo, há problemas na notificação dos casos de melanoma, uma vez que nem todos os doentes são tratados a nível hospitalar [91].

E as campanhas implementadas não se têm mostrado suficientes para a sensibilização dos indivíduos, uma vez que as taxas de incidência de CPNM e MC têm aumentado globalmente nas últimas décadas.

Elas geram importante impacto financeiro para o sistema público e privado de saúde.

Há poucos estudos de incidência de cancro de pele, principalmente do CPNM, o que dificulta a caracterização destas neoplasias.

A execução de estudos com dados populacionais para a determinação do perfil da população em relação ao melanoma cutâneo é imprescindível para o planeamento de estratégias de prevenção, implantação e avaliação de programas de prevenção

Os rastreios oncológicos permitem o diagnóstico precoce da doença em indivíduos assintomáticos através de exames de despiste. Têm como objetivo detetar precocemente algum tipo de alteração numa fase inicial de forma a aumentar o sucesso do tratamento e minimizar o impacto na vida do doente evitando a progressão dessas alterações para cancro [5].

2. 1 Delineamento Experimental

Este trabalho assenta em dois pilares fundamentais a consciencialização de um problema Saúde Pública, o cancro cutâneo, e deste modo, sugerir a implementação de rastreios anuais tal como acontece com alguns tipos de cancro no Sistema Nacional de Saúde Português. E por outro lado a Educação para a Saúde, que deverá ser associada a todos os níveis de escolaridade, onde serão transmitidos todos os conhecimentos fundamentais, para que desde cedo haja, uma maior sensibilidade para esta problemática.

2.1.1. Objetivo geral

Apoio à autoavaliação de sinais de pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo

2.1.2 Objetivos Específicos

- Identificação do tipo de fototipo de pele e transmitir as recomendações em função do tipo;
- Calcular a incidência do cancro cutâneo nas diferentes faixas etárias e géneros;
- Correlacionar a exposição a fatores de risco no indivíduo identificado com a patologia;
- Sugerir a implementação de rastreios anuais no Serviço Nacional de Saúde;

2.2 População de Estudo

Numa fase inicial, este estudo será implementado na região do Alentejo. Escolheu-se o Alentejo por ser uma região caracterizada por altas taxas de radiação UV durante quase todo o ano, o que torna a sua população mais predisposta ao cancro de pele.

O Alentejo é uma região do centro-sul Portugal. Tem uma área de 31 551,2 km² (33% do continente) e 760 098 habitantes (censos 2011) [93], sendo a maior região de Portugal.

A investigação das taxas de incidência do cancro de pele no Alentejo poderá trazer informações úteis para direccionar as políticas de saúde e os investimentos públicos.

2.3 Local de realização do estudo

O estudo será realizado em todas as farmácias da região do Alentejo que aceitem em participar no estudo.

2.4 Critérios de Inclusão/Exclusão

- Idade ≥ 18 ;
- Concordância em participar do estudo assinando o termo de consentimento informado;
- Cada rastreio só podia efetuar o teste uma única vez;
- Não são incluídas as pessoas que não possuem capacidade para responder ao questionário;

2.5 Procedimento operacional

A proposta do estudo será apresentada aos utentes, sendo estes convidados a participar, assinando um termo de consentimento informado (anexo II)

Os interessados são submetidos à avaliação da pele, sendo aplicada a Regra ABCD e todos os resultados serão reencaminhados para um dermatologista.

Um questionário estruturado (anexo I) será preenchido, no momento da realização do teste a de avaliação da pele. O questionário será centrado em 3 grupos de questões relacionadas com dados pessoais, estilo de vida e proteção solar, de modo a poder correlacionar com a suscetibilidade do desenvolvimento de cancro cutâneo.

No final será distribuído um folheto informativo com medidas preventivas a adotar na exposição solar (anexo III).

A análise estatística dos resultados será realizada mediante a utilização do software estatístico SPSS versão 16.

Bibliografia

1. ARTHEY, S.; CLARKE, V.A (1995) Suntanning and sun protection: a review of the psychological literature. *Soc Sci Med*; 40:265-74.
2. KEESLING, B.; FRIEDMAN, H.S (1987) Psychosocial factors in sunbathing and sunscreen use. *Health Psychol*; 6:477-93.
3. RANDLE, H.W (1997) Suntanning: differences in perceptions throughout History. *Mayo Clin Proc*; 72:461-6.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Solar UV Index: A Practical Guide. Switzerland: ISBN 92 4 159007. [Consult.25 mar.2016]

Disponível em <<http://www.who.int/uv/publications/globalindex/en/>>
5. LIGA PORTUGUESA CONTRA O CANCRO. Melanoma. Lisboa. [Consult. 07 mar.2016]

Disponível em <<https://www.ligacontracancro.pt/melanoma/>>
6. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DO CANCRO CUTÂNEO. Como reconhecer o Cancro da Pele. Porto [Consult, 07 mar.2016]

Disponível em<<http://www.apcancrocuteano.pt/index.php/prevencao/como-reconhecer>>
7. SEELY, Rod; Stephens, Trent; Tate, Philip (2005) *Anatomia & Fisiologia*. 6ª Ed. Lisboa: Editora Lusodidacta.
8. REICHRATH, J (2012) Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging. *Dermatoendocrinol*, 11;4(3):241–4.
9. HAYES, D. P (2010) Vitamin D and ageing. *Biogerontology*, 11(1):1–16.
10. VAN ETTEN, E (2008) Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev*,66 S125-34.
11. BAEKE, F.; GYSEMANS, C.; KORF, H.; MATHIEU, C. (2010) Vitamin D insufficiency: implications for the immune system. *Pediatr Nephrol*, 25(9):1597–606.

12. NAJMI, V.F et al. (2013) Association of vitamin D receptor with longevity and healthy aging. *Acta Med Iran*, 1(4):236–41.
13. BORGES, M.C.; MARTINI, L.A.; ROGERO, M.M (2011) Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition Elsevier Ltd*, 27(4):399–404.
14. TUOHIMA, P *et al.* (2009) Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology*, 34 Suppl 1: S278–86.
15. MOAN, J (2009) Seasonal variation of 1,25 dihydroxyvitamin D and its association with body mass index and age. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 113(3-5):217–21.
16. BURNS, T *et al.* (2010) *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th. Ed. Blackwell Science Lda.
17. BOISSY, R.E (1988) The melanocyte. Its structure, function, and subpopulations in skin, eyes, and hair. *Dermatol Clin* 6:161-73.
18. VIDEIRA, I.F; MOURA, D.F; MAGINA, S (2013) Mechanisms regulating melanogenesis*. *An Bras Dermatol* 88:76-83.
19. SULAIMON, S.S; KITCHELL, B. E. (2003) The biology of melanocytes. *Vet Dermatol* 14:57-65.
20. GREAVES, Mel (2014) Was skin cancer a selective force for black pigmentation in early hominin evolution? Royal society Publishing.
21. BLEEHEN, S.S; EBLING, F.J.G; CHAMPION, R.H. (1992) Disorders of Skin Color. In: Champion, R.H; Burton, J.; Ebling, F.J.G *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific publications; 1561-2.
22. STORM, C.A; ELDER, D.E. (2006) Pele. In: Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Swarting R, Strayer D *Patologia: Bases clínico-patológicas da medicina*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1224-91.
23. JONES, K; HUGHES, J; HONG, M (2002) Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res* 15:335-40.
24. ITO, S. (2003) The IFPCS presidential lecture: a chemist's view of melanogenesis. *Pigment Cell Res* 16:230-6.

25. PINTO, A. M (2013) *Fisiopatologia – Fundamentos e aplicações*. 2ª edição. Editora Lidel.
26. MATSUMOTO, A; NAKAYAMA, K.I (2012) Role of key regulators of the cell cycle in maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochim Biophys Acta*.
27. SREEVIDYA, C.S *et al.* (2010) Agents that reverse UV-Induced immune suppression and photocarcinogenesis affect DNA repair. *The Journal of investigative dermatology* 130 (5):1428-1437.
28. NORVAL, M; GILMOUR, J.W; SIMPSON, T.J (1990) The effect of histamine receptor antagonists on immunosuppression induced by the cis-isomer of urocanic acid. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 7 (6):243-248.
29. BEISSERT, S. *et al.* (2001) IL-12 prevents the inhibitory effects of cis-urocanic acid on tumor antigen presentation by Langerhans cells: implications for photocarcinogenesis. *Journal of immunology* 167 (11):6232-6238.
30. GOMES, A; FERNANDES, E; LIMA, J.L (2005) Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species. *Journal of biochemical and biophysical methods* 65 (2-3):45-80.
31. INSTITUTO PORTUGUES DO MAR E DA ATMOSFERA. Cuidados a ter. Lisboa. [Consult.07.mar.2016]
- Disponível em
<http://www.ipma.pt/pt/enciclopedia/amb.atmosfera/uv/index.html?page=cuidados_ter.xml>
32. KAMB, A (1995) Cell-cycle regulators and cancer. *Trends in genetics: TIG* 11 (4):136-140.
33. PAVEY, S *et al.* (2013) DNA repair and cell cycle checkpoint defects as drivers and therapeutic targets in melanoma. *Pigment cell & melanoma research* 26 (6):805-816.
34. KASTAN, M.B; CANMAN, C.E; LEONARD, C.J (1995) P53, cell cycle control and apoptosis: implications for cancer. *Cancer metastasis reviews* 14 (1):3-15
35. WIKONKAL, N.M; BRASH, D.E (1999) Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 4(1):6-10.

36. MITCHELL, D.L *et al.* (1999) Effects of chronic low-dose ultraviolet B radiation on DNA damage and repair in mouse skin. *Cancer Res* 59(15):2875-84.
37. THORNHIL, M.H (1993) The sun, the ozone layer and the skin: the role of ultraviolet light in lip and skin cancer. *Dental Update* 20(6):236-40.
38. NEVILLE, B.W; DAMM, D.D; ALLEN, C.M (1998) Doenças dermatológicas. In: Neville, B.W; Damm, D.D; Allen, C.M; Bouquot, J.E, editores. *Patologia oral e maxilofacial*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. p.528-78.
39. MALTZMAN, W; CZYZYK, L (1984) UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol*. 4(9):1689-94.
40. CLYDESDALE, G.J; DANDIE, G.W, MULLER, H.K (2001) Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol* 79(6):547-68.
41. NACIONAL CANCER INSTITUTE. Melanoma incidence rates in active duty military personnel compared with a population-based registry in the United States, 2000-2007.USA [Consult.23 mar 2016]
- Disponível em <http://surveillance.cancer.gov/pubsearch/go/abstract.pl?id=344>)-
42. BRANNON, L.; FEIST, J (2000) *Health psychology: an introduction to behavior and health*. 4th edition. USA: Brooks/Cole
43. BRANNON-PEPPAS, L. JAMES B (2009). Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *ELSIVIER. Advanced Drug Delivery Reviews* 6:364.
44. ENGELKING, C (2014). Oldest Case of Cancer Discovered in Ancient Skeleton: Discover –Science for the curious. [consult. 13 mar.2016]
- Disponível em <http://blogs.discovermagazine.com/d-brief/2014/03/18/oldest-case-of-cancer-discovered-in-ancient-skeleton/#.VuXJVNBQbIU>>
45. SKIN CANCER FOUNDATION. Cancer information. NY [Consult 08 mar 2016]
- Disponível em <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information>>
46. ROEWERT-HUBER, J. *et al.* (2007) Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, v. 157, n 2, p 47-51.

47. TARALLO, M. *et al.* (2008) Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res*, v. 27, p. 65.
48. PANDEYA, N *et al.* (2005) Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol*, v. 161, n. 8, p. 748-754.
49. RICHMOND-SINCLAIR, N. M. *et al.* (2009) Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol*, v. 129, n. 2, p. 323-328
50. DIASIO, R.; BEAVERS, L.T.; CARPENTER, J.T (1988) Deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. *The American Society for Clinical Investigation*, 81: 47-51.
51. MARKS, R. *et al.* (1998) Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet*, v. 1, n. 8589, p. 795-7.
52. HOLMES, C. *et al.* (2007) Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. *Australas J Dermatol*, v. 48, n. 2, p. 67-74.
53. KATALINIC, A. *et al.* (2003) Epidemiology of cutaneous melanoma and nonmelanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*, v. 149, n. 6, p. 1200-1206.
54. DAL, H.; BOLDEMANN, C.; LINDELOF, B. (2008) Trends during a half century in relative squamous cell carcinoma distribution by body site in the Swedish population: support for accumulated sun exposure as the main risk factor. *J Dermatol*, v. 35, n. 2, p. 55-62.
55. LeBOEUF, N.R; SCHMULTS, C.D. (2011) Update on the management of high-risk squamous cell carcinoma. *Semin Cutan Med Surg*, v. 30, n. 1, p. 26-34.
56. SCHMULTS C.D. *et al.* (2013) Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*, v. 149, n. 5, p. 541-7.
57. KHANNA, N. (2011) *Illustrated Synopsis of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases*, 4^a edição, Elsevier.

58. SÁENZ, S.; CONEJO-MIR, J.; CAYUELA, A. (2005) Epidemiologia del melanoma em España. *Actas Dermosifiliogr.* 96(7):411-418.
59. CASCIO, M. A *et al.* (2011) Epidemiology of Malignant melanoma in the province of Palermo (2003-2005). *Ital J Public Health.* 8:318-24.
60. TUONG, W.; CHENG, L.S.; ARMSTRONG, A.W (2012) Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Dermatol Clin.* 30:113-24.
61. FUENTE-GARCIA, A.; OCAMPO-CANDIANI, J. (2010) Melanoma cutâneo. *Gac. Méd. Méx.* 146(2):126-135.
62. FIGUEIREDO, L.C *et al.* (2003) Cancro de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. *Rev. bras. cancerol.* 49(3):179-83.
63. SAMPAIO, S.P.; RIVITTI, E.A (2003) Nevos pigmentares e melanoma maligno. *Dermatologia.* 3. Ed. São Paulo: Artes Médicas; cap 79. p.1227-1246.
64. CUCÉ, L.C.; NETO, C.F (2001) Manual de Dermatologia. In: Neto CF. Tumores cutâneos – Malignos. São Paulo: Atheneu, Cap.20.2, p.441-457.
65. HABIF, T.P (2012) Dermatologia Clínica. Tradução de MIC Nascimento. 5. Ed. Nevos e Melanoma Maligno. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. Cap. 22. p.847-90
66. FITZPATRICK, (2003) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th. Ed. McGraw-Hill.
67. SISKIND, V. *et al.* (2011) Nevi, family history, and fair skin increase the risk of second primary melanoma. *J Invest Dermatol* 131:461-467
68. GONZÁLEZ, J.L, *et al.* (2005). Melanoma. *Medicine*, 9(27):17641771.
69. RIGEL, D.S. (2010) Epidemiology of Melanoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 29:204-209.
70. MAIA, M. *et al.* (2003) Relação entre o nevo melanocítico congênito pequeno e melanoma cutâneo. *An. Bras. Dermatol.* 2003;78(2):189-195.
71. PSATY, E.; HALPERN, A. (2009) Current and emerging technologies in melanoma diagnosis: the state of the art. *Clin Dermatol.*, Vol. 27, pp. 35-4.

72. STOLZ, W.; RIEMANN, A.; COGNETTA, A.B. (1994) ABCD rule of dermatoscopy: a new practical method for early recognition of malignant melanoma. *Eur J Dermatol*, Vol. 4. pp. 521-527.
73. GIACOMONI, P.U (2005) Sunprotection: Historical perspective In: Shaath NA. *Sunscreens: Regulation and commercial development*. 3rd ed. Boca Raton: T&F Informa, p 71-85.
74. ROELANDTS, R (2007) History of human photobiology In: Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA, p 1-13.
75. PATHAK, M.A. (1997) Photoprotection against harmful effects of Solar UVB and UVA radiation: An Update. In: Lowe NJ, Shaath NA, Pathak MA. *Sunscreens: Development, evaluation, and regulatory aspects*, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, p 59-79.
76. BARATA, E. (2002). *Cosméticos: arte e ciência*. LIDEL, Ed. pp. 96–108.
77. SVOBODOVA, A.; WALTEROVA, D.; VOSTALOVA, J. (2006). Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 150(1), 25–38.
78. The Commission of the European Communities. (2006). COMMISSION RECOMMENDATION of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto. *Official Journal of the European Union*, 39–43.
79. BALOGH, T.S *et al.* (2011). Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4), 732–742.
80. SALVADOR, A.; CHISVERT, A. (2011) *Analysis of Cosmetic Products*. 1st Edition. Elsevier. 64
81. WALTERS, K.; ROBERTS, M. (2008) *Dermatologic, cosmeceutic, and cosmetic development: Therapeutic and novel approaches*. Informa healthcare, Ed., pp. 373–382, 419–432, New York.
82. BAREL, A.; PAYE, M.; MAIBACHAI, H. (2009) *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. (Informa healthcare, Ed.) (Third Edit., pp. 311–329). 66

83. GONZALEZ, S. *et al.* (2011) Current Trends in Photoprotection-A New Generation of Oral Photoprotectors. *Open Dermatology Journal*.
84. CAMP, W. L. *et al.* (2011) New agents for prevention of ultraviolet-induced nonmelanoma skin cancer. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 30(1), 6–1.
85. BUENO, S (2000) *Minidicionário da língua portuguesa*. São Paulo (SP): FTD.
86. SILVEIRA, M.L (2000) Família, cultura e prevenção. In: *Anais do Seminário sobre Cultura, Saúde e Doença*; Londrina (PR), Brasil. Londrina (PR); 2003. p 171-82.
87. INCA (2002) Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer. *Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino–serviço*. 2^a ed. Rio de Janeiro
88. FERREIRA, A.B.H. (1999) *Novo Aurélio século XXI: o dicionário da língua portuguesa*. 3^a ed. Rio de Janeiro (RJ): Nova Fronteira-
89. WEINSTOCK, M *et al.* (2007). Melanoma Early Detection with Thorough Skin Self-Examination. *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 32, nº 2, de Junho, pp. 517-524.
90. NACIONAL CANCER INSTITUTE. Skin Cancer.USA [Consult 17 mar 2016]
Disponível em <<http://www.cancer.gov/types/skin>>
91. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DO CANCRO CUTÂNEO. Cuidados a ter na exposição solar. Porto [Consult 07 mar 2016]
Disponível em <<http://www.apcancrocutaneo.pt/index.php/prevencao>>
92. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Skin cancers. Switzerland. [Consult 08 mar 2016]
Disponível em <<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>>
93. Instituto Nacional de Estatística. População residente (N. °) por Local de residência e Sexo; Decenal (2011). [consult em 23 mar 2016]

Disponível

em

<[---

65](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos_pesquisa&frm_accão=PESQUISAR&frm_show_page_num=1&frm_modos_pesquisa=PESQUISA_SIMPLES&frm_modos_texto=MODO_TEXTO_ALL&frm_texto=></p></div><div data-bbox=)

Anexos

Anexo I- Questionário

Apoio à autoavaliação de sinais da pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo

Questionário

I-Dados Biográficos

1.1 Género

Feminino ()

Masculino ()

1.2 Idade

18-29 ()

30-39 ()

40-49 ()

50-59 ()

60-69 ()

>70 ()

1.3 Raça/etnia

Caucasiano ()

Africano ()

Outro ()

1.4 Escolaridade

< Ensino Primário () Ensino Básico () Ensino Secundário () Ensino Universitário ()

II- Estilo de vida

2.1. Horas de atividade na rua: _____ horas por dia Horários de atividade na rua: manhã das _____ às _____; tarde das _____ às _____

2.1. Uso de chapéu/boné diariamente: () sim () não () eventualmente

2.2. Uso de filtro solar diariamente no rosto: () sim () não

2.2.1. FPS: () não sei () 2 () 4 () 8 () 15 () 20 () 25 () 30 () 50

2.3. Reaplica o filtro solar de 4/4 h no rosto, durante a exposição ao sol: () sim () não

2.4. O(a) sr(a) sabe qual o protetor usa? () sim () não 14 - Qual? _____

2.5. Possui proteção UVA e UVB? () sim () não () não sei

2.6. Classifique sua exposição ao sol em dois períodos da sua vida

2.6.1 Exposição solar antes dos 18 anos: () nenhuma, () leve, () moderada, () severa

Anexo II- Consentimento informado

Consentimento Informado

Eu, _____, após ser devidamente esclarecido(a), aceito participar no estudo intitulado “Apoio à autoavaliação de sinais da pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo”, podendo a qualquer momento esclarecer dúvidas e desistir de participar do mesmo. Todos os dados recolhidos serão para viabilizar o estudo pretendido, havendo anonimato dos mesmos.

Muito obrigado pela sua participação,

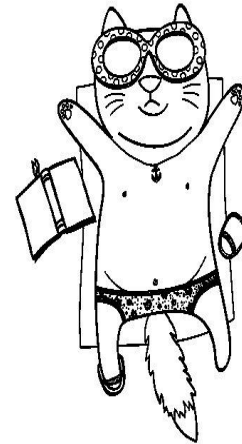
Guilhermina Matias

Data: _____



Fatores de Proteção Solar recomendados para diferentes tipos de pele e de Índice UV

Índice UltraVioleta	Tipos de pele			
	I	II	III	IV
1 a 3	15	12	9	6
4 a 6	30	25	15	12
7 a 9	50	40	30	20
superior a 10	60	50	40	30



Saiba escolher o fator de proteção solar em função do tipo de pele e do índice UV



Medidas Preventivas

Apoio à autoavaliação de sinais de pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo



Saiba procurar

“o sinal diferente”

Bibliografia

1. Associação portuguesa do Cancro Cutâneo (<http://www.apcancrocutaneo.pt/index.php/links-uteis>)
2. Serviço nacional de saúde (<http://www.dgs.pt/saude-ambiental-calor/exposicao-solar.aspx>)
3. Ipatimup (<https://www.ipatimup.pt/Site/>)

“Não torne o sol num inimigo”
Proteja-se

Apoio à autoavaliação de sinais da pele na perspetiva de prevenção do cancro cutâneo



A cada ano surgem dez mil novos casos de cancro de pele em Portugal, provocados por exposições solares excessivas [1]

Os danos na pele provocados pela exposição repetida à R-UV poderão demorar anos a manifestar-se, mas quando ocorrem, são irreversíveis, podendo levar ao aparecimento de uma das formas de cancro cutâneo

Inspeciona regularmente os teus sinais lembra-te da regra ABCDE



Medidas Preventivas [1]

- Procurar ficar na sombra, especialmente entre 10 da manhã e 4 da tarde.
- Evitar bronzear-se ou utilizar câmaras de bronzeamento artificial.
- Para proteger-se do Sol, vestir-se com roupas adequadas e utilizar chapéu de abas largas e óculos de Sol com filtros para radiação UV.
- Usar um filtro solar de amplo espectro (UVA/UVB) FPS 15 ou superior todos os dias. Para atividades prolongadas ao ar livre, usar um filtro solar resistente à água, de amplo espectro (UVA/UVB) com FPS 30 ou superior.
- Aplicar 30 gramas (ou duas colheres) no corpo inteiro 30 minutos antes de sair ao ar livre. Reaplicar a cada 2 horas ou depois de nadar ou suar em excesso.
- Manter os recém-nascidos longe do Sol. Filtros solares só podem ser utilizados em bebés maiores de 6 meses.
- Realizar um autoexame da pele, da cabeça aos pés, a cada 6 meses.
- Consultar o dermatologista todos os anos para que ele faça um exame completo da pele.

Fototipo de pele	Caraterísticas
Fototipo I	Pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia
Fototipo II	Pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia
Fototipo III	Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia
Fototipo IV	Pele morena clara, raramente queima e sempre bronzeia
Fototipo V	Pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia.
Fototipo VI	Pele negra, nunca queima, sempre bronzeia

Quando diagnosticados a tempo, 90% dos casos de cancro na pele podem vir a