

RAQUEL BISSACOTTI STEGLICH

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO MELANOMA
CUTÂNEO PRIMÁRIO EM RESIDENTES DE JOINVILLE-SC, 2003-2014**

JOINVILLE
2015

RAQUEL BISSACOTTI STEGLICH

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO MELANOMA
CUTÂNEO PRIMÁRIO EM RESIDENTES DE JOINVILLE-SC, 2003-2014**

Dissertação de mestrado apresentada
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Saúde e Meio
Ambiente, na Universidade da Região de
Joinville. Orientador: Prof(a). Dr(a).
Selma Cristina Franco. Coorientador:
Prof(a). Dr(a). Tania Ferreira Cestari

JOINVILLE
2015

Termo de Aprovação

Raquel Bissacotti Steglich

Aspectos epidemiológicos e histopatológicos do melanoma cutâneo primário em residentes de Joinville-SC, 2003-2014

Dissertação julgada para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville. Área de concentração (Saúde e Meio Ambiente ou Biotecnologia). Aprovada em 14 de dezembro de 2015.

Banca Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Selma Cristina Franco
Orientadora (UNIVILLE)

Prof^ª. Dr^ª. Tania Ferreira Cestari
Coorientadora (UFRGS)

Prof. Dr. Edson Sydney de Campos
(UNIVILLE)

Prof. Dr. Daniel Holthausen Nunes
(UFSC)

Joinville, 14 de dezembro de 2015.

DEDICATÓRIAS

A Deus, pela graça recebida de encerrar mais uma etapa na minha vida e pela fé que me mantém fiel à vida honesta de trabalho e estudo. À minha família, pelo incentivo, apoio incondicional, amor, paciência e compreensão. A vocês minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Selma Cristina Franco, pelo acolhimento como orientanda e colaboração de fundamental importância em todas as etapas do estudo, sem a qual este não teria sido possível.

À Prof^a. Dr^a. Tania Ferreira Cestari, pela valiosa contribuição e incentivo em várias fases da minha formação como dermatologista. Minha admiração e respeito.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio e apoio concedido para a realização da pós-graduação.

Ao departamento de medicina da UNIVILLE, representado pelo Prof. Dr. Carlos Augusto Cardim de Oliveira, por permitir a realização do estágio de docência em disciplinas do curso de Graduação de Medicina.

À MSc Dr^a. Eoda Steglich, minha amada mãe, minha professora de dermatologia durante a graduação e quem, mais uma vez, me orientou para a realização do estágio de docência na disciplina de Dermatologia.

À Dr^a. Karina Munhoz de Paula Alves Coelho pelo imprescindível auxílio na coleta de dados, pela disposição e disponibilidade.

Às alunas de iniciação científica Maria Helena Costa Naumann e Silvana Cardoso, pelo auxílio na coleta de dados e pela presteza, dedicação e responsabilidade que demonstraram em todas as etapas do estudo.

Agradeço aos médicos patologistas Prof. Dr. Hercílio Fronza Júnior, ao Dr. Hugo de Carvalho, à MSc Dr^a. Leonora Zozula Blind Pope, em nome de toda a equipe do CEDAP, CAPI e HDH, respectivamente. Meu agradecimento por estarem sempre disponíveis e por fornecerem seus valiosos bancos de dados, formados a partir do trabalho diário, dedicação, estudo e profundo conhecimento de cada um de vocês e equipe de apoio.

À colega de mestrado, Enf^a. Maria Volpato Kropiwiec, pelo convívio durante o curso e pela contribuição na coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Norberto Cabral, pela contribuição no esclarecimento de conceitos de epidemiologia clínica.

Ao MSc. Dr. Guilherme Carvalho dos Reis Lima pelo profundo conhecimento em epidemiologia e bioestatística, que sempre se mostrou solícito e disposto a ajudar.

À Sra Dilce Finochetti, minha fiel secretária, que permitiu conciliar as agendas do consultório com o mestrado.

À estatística MSc. Daniela Benzano, por sua contribuição com a consultoria estatística dos dados.

Aos membros da banca, por aceitarem avaliar este trabalho e me ajudarem a corrigir possíveis equívocos.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A incidência de melanoma cutâneo (MC) aumentou de forma contínua ao longo das últimas décadas em todo o mundo. O MC representa apenas 5% das neoplasias malignas da pele, mas é responsável por até 80% de todos os óbitos relacionados a elas. A prevenção primária e secundária, com atenção aos fatores de risco e diagnóstico precoce, continua sendo a pedra angular para a redução da carga conferida pelo MC. Informações detalhadas sobre as características clínicas e patológicas do MC em bases populacionais são raras no Brasil. **OBJETIVO:** Descrever as características epidemiológicas e histológicas do MC primário em residentes de Joinville, apresentando dados que poderão fornecer subsídios para o planejamento das ações de saúde. **MÉTODO:** Estudo observacional, transversal, retrospectivo no qual foram avaliados todos os 1548 laudos com diagnóstico de MC existentes nos três laboratórios de patologia de Joinville, no período entre janeiro de 2003 a dezembro de 2014. Após a exclusão dos laudos de residentes de outros municípios, resultantes de ampliações de margens, metástases ou inconclusivos, foram analisados 893 laudos de MC primário quanto a características clínicas e histológicas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa local. **RESULTADOS:** Houve predomínio de MC em mulheres (56,3%). O coeficiente de incidência ajustado por idade pela população padrão mundial foi de 11,8 por 100.000 habitantes (IC95%, 10,3-13,4) no período de 2003-06, e de 17,5 (IC95%, 15,7-19,3) entre 2011-14, observando-se um aumento estatisticamente significativo de 48,3%. O coeficiente de incidência de MC *in situ* em mulheres com menos de 60 anos de idade aumentou 3,5 vezes entre 2003-06 e 2011-14 ($p < 0,05$), partindo de 0,8 (IC95%, 0,2-1,4) para 3,6 casos por 100.000 habitantes (IC95%, 2,4-4,8). O período de 2011-2014 apresentou espessuras de Breslow estatisticamente menores do que o período de 2003-2006 ($p = 0,007$). Observamos uma associação estatisticamente significativa ($p < 0,001$) entre os pacientes atendidos de forma privada com MC finos (MC *in situ* e Breslow T1), enquanto os pacientes atendidos pelo SUS foram associados a MC espessos (Breslow T3 e T4). 6,5% dos pacientes tiveram múltiplos MC (média de 2,22 anos e máxima de 10,05 anos entre o primeiro e o segundo diagnóstico). Houve diferença significativa entre a localização cabeça/pescoço e MC *in situ*, membro inferior com Breslow T3 e membro superior com Breslow T1. A comparação das características dos MC entre idosos e não idosos evidenciou diferenças significativas com relação a todas as variáveis estudadas. **CONCLUSÃO:** Joinville apresentou coeficientes de incidência elevados, comparáveis aos índices de países da Europa Central. Nos anos mais recentes há uma tendência de aumento na incidência de MC, devido, predominantemente, a MC em estádios mais precoces em comparação com o início do período avaliado, quando havia predomínio de diagnóstico de MC mais espessos.

Palavras-chave: Neoplasias cutâneas. Melanoma. Saúde Pública.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Incidence of cutaneous melanoma (CM) has been increasing continuously over the last decades worldwide. Primary and secondary prevention, with attention to risk factors and early diagnosis, remain the cornerstone for reducing the burden of CM. Detailed information with respect to clinical and pathological data on CM in population-based studies is scarce in Brazil. **OBJECTIVE:** The purpose of our study was to analyze epidemiological and pathological characteristics of primary CM in Joinville, southern Brazil. **METHODS:** This observational, cross-sectional, retrospective study analyzed all newly diagnosed CM lab reports from the local population in the period 2003-2014. Reports were collected from all three of Joinville's Pathology Units. Patient's clinical and histological characteristics were analyzed from 893 primary CM cases. Ethical approval of this study was obtained from the Local Ethics Committee. **RESULTS:** There was a predominance of CM in women (56.3%). The 2003-06 world age-standardized (WAS) incidence of primary CM in Joinville was 11.8 per 100,000 inhabitants (CI95%, 10.3-13.4), and 17.5 (CI95%, 15.7-19.3) in 2011-14, revealing a significant increase of 48.3%. The WAS incidence of CM *in situ* in women (less than 60 years old) increase three and a half times from 2003-06 to 2011-14 ($p < 0.05$), starting at 0,8 (CI95%, 0.2-1.4) to 3,6 per 100,000 inhabitants (CI95%, 2.4-4.8). The last years had statistically significant smaller Breslow thickness than the first years (2003-2006 > 2011-2014) ($p < 0.007$). We observed a significant difference ($p < 0.001$) between patients with private insurance and thin CM (CM *in situ* and T1 Breslow) and patients under public health system care with thick CM (Breslow T3 and T4). 6.5% of patients had multiple MC (mean 2.22 years and a maximum of 10.05 years between them). There were significant differences between the location head / neck and CM *in situ*, Breslow T3 with lower limb and upper limb with Breslow T1. The comparison of the characteristics of CM between elderly and non-elderly (< 60 years old) showed significant differences with respect to all the variables studied. **CONCLUSION:** Joinville showed high incidence rates, comparable to Central European countries' rates. In recent years CM incidence has tended to increase, predominantly due to CM at earlier stages compared to the initial years of the study, when there was predominance of thicker CM. **Key words:** Skin neoplasm. Melanoma. Public Health.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01 - Profundidade de penetração dos diferentes comprimentos de onda de radiação ultravioleta na pele humana.....	24
FIGURA 02 - Conteúdo de ozônio diário, agosto de 2015.....	26
FIGURA 03 - Índice ultravioleta máximo diário, em agosto de 2015.....	26
FIGURA 04 - O melanócito e sua estrutura dendrítica.....	27
FIGURA 05 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (MC).....	39
FIGURA 06 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (MC).....	39
FIGURA 07 - Critérios ABCDE para detecção de câncer da pele.....	49
FIGURA 08 - Seleção dos casos de MC primário em residentes de Joinville, no período de 12 anos	65

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 01 - Distribuição da população residente segundo sexo e faixa etária, Joinville, 2014.....	22
GRÁFICO 02 - Distribuição por faixa etária de óbitos por MC em homens, Joinville/SC 2003-2014.....	41
GRÁFICO 03 - Distribuição por faixa etária de óbitos por MC em mulheres, Joinville/SC, 2003-2014.....	41
GRÁFICO 04 - Óbito por MC segundo escolaridade e sexo, 2003-2014.....	41
GRÁFICO 05 - Principais causas de óbitos por neoplasia maligna em Joinville, 2003-2014.....	43
GRÁFICO 06 - Curvas de sobrevida de MC para as diferentes categorias T.....	56
GRÁFICO 07 - Sobrevida global de acordo com a classificação do AJCC em M1a, M1b e M1c.....	57
GRÁFICO 08 - Coeficiente de incidência bruto anual, incidência anual ajustada para a idade para a população padrão brasileira e mundial de MC primário, entre 2003 e 2014, em residentes de Joinville.....	69
GRÁFICO 09 - Coeficiente de incidência anual por sexo, ajustados por idade para a população padrão brasileira, de MC primário, entre 2003 e 2014, em residentes de Joinville.....	70
GRÁFICO 10 - Coeficientes de incidência anual por sexo, ajustado por idade para a população padrão mundial, de MC primário, entre 2003 e 2014, em residentes de Joinville.....	70
GRÁFICO 11 - Coeficientes de incidência ajustados por idade para a população padrão mundial ao longo dos anos, por espessura de MC.....	71
GRÁFICO 12 - Média da idade dos MC invasivos por ano estratificado por gênero.....	73
GRÁFICO 13 - Valores de Breslow ao longo dos anos agrupados.....	82
GRÁFICO 14 - Mediana de Breslow para homens e mulheres ao longo dos anos.....	83

LISTA DE TABELAS

TABELA 01 - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária, no Brasil.....	38
TABELA 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, na região Sul, por sexo, exceto CPNM.....	39
TABELA 03 - Distribuição dos casos novos de MC, população de Joinville, coeficiente de incidência bruto total, coeficiente de incidência ajustado para a população padrão brasileira e mundial a cada ano.....	68
TABELA 04 - Coeficientes de incidência feminino e masculino de MC a cada ano (bruto de Joinville, ajustado para a população padrão brasileira e para a mundial).....	69
TABELA 05 - Distribuição dos casos de MC segundo faixa etária, em Joinville, 2003-2014.....	74
TABELA 06 - Distribuição dos MC segundo média de idade, desvio padrão e diferentes categorias de Breslow, tipo histológico e categorias de Clark.....	75
TABELA 07 - Distribuição de MC segundo gênero em relação à localização, tipo histológico, Breslow e Clark (n=893).....	77
TABELA 08 - Distribuição dos MC segundo localização, Clark, Breslow e tipo histológico.....	78
TABELA 09 - Distribuição dos MC de pacientes atendidos de forma privada e pelo SUS.....	79
TABELA 10 - Distribuição dos MC por tipo histológico de pacientes atendidos de forma privada e pelo SUS.....	79
TABELA 11 - Número de MC primário por paciente.....	80
TABELA 12 - Comparação do Breslow entre diferentes características dos sujeitos.....	81

LISTA DE QUADROS

QUADRO 01 - Classificação TNM para MC.....	52
QUADRO 02 - Estadiamento Clínico para MC (AJCC, 2009).....	53
QUADRO 03 - Avaliação inicial do paciente com MC.....	54

LISTA DE SIGLAS

ABCD	Assimetria, Bordas irregulares, Cor heterogênea e Diâmetro
ABCDE	Assimetria, Bordas irregulares, Cor heterogênea, Diâmetro e Evolução
AJCC	Comissão Americana Conjunta para Câncer
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CPNM	Câncer da Pele Não Melanoma
CS	Sobrevivência Condicional
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
CIA	Coeficiente de incidência padronizado por idade
CID	Código Internacional de Doença
DNCCP	Dia Nacional Contra o Câncer da Pele
EUA	Estados Unidos da América
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IC	Intervalo de Confiança
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
IUV	Índice Ultravioleta
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LMM	Lentigo Maligno Melanoma
MAL	Melanoma Acrolentiginoso
MC	Melanoma Cutâneo
MDP	Melanoma Dérmico Primário
MES	Melanoma Extensivo Superficial
MN	Melanoma Nodular
MMA	Melanoma Amelanótico
MMH	Melanoma Hipomelanótico
MTA	Melanoma Tipo Equino / Animal
NCI	Instituto Nacional do Câncer

OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
TBP	Fotografias Padronizadas de Todo o Corpo
TNM	Lesão primária, linfonodos regionais e metástases distantes
RUV	Radiação Ultravioleta
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> (Programa de Vigilância, Epidemiológica e Resultados Finais)
SISCAN	Sistema Estadual de Registro de Câncer no Estado de Santa Catarina
SUS	Sistema Único de Saúde
UD	Unidades Dobson

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo Geral	21
2.2 Objetivos Específicos	21
3 REVISÃO	22
3.1 Joinville.....	22
3.2 Radiação Ultravioleta	23
3.3 A Pele.....	26
3.4 O Câncer da pele não Melanoma	28
3.5 Melanoma.....	29
3.5.1 Fatores de risco.....	30
3.5.2 Epidemiologia	38
3.5.3 Mortalidade.....	40
3.5.4 Tipos Histológicos	43
3.5.5 Diagnóstico.....	48
3.5.6 Classificação e Estadiamento	51
3.5.7 Prognóstico	54
3.5.8 Risco de um segundo melanoma.....	57
3.5.9 Melanoma na infância	60
4 METODOLOGIA	62
4.1 Desenho e local do estudo.....	62
4.2 Procedimentos metodológicos	63
4.3 Variáveis do estudo.....	65
4.4 Análise estatística	66
4.5 Aspectos éticos	67
5 RESULTADOS.....	68
6 DISCUSSÃO	84

6.1 Introdução	84
6.2 Incidência	86
6.3 Grupos etários	92
6.4 Gênero	95
6.5 Localização	97
6.6 Espessura do tumor	98
6.7 Tipo histológico	101
6.8 Fatores associados ao diagnóstico	103
6.9 Múltiplos melanomas cutâneos	109
6.10 Sobrevida	110
7 CONCLUSÃO	112
8 BIBLIOGRAFIA	114

APÊNDICES

Apêndice 1 Considerações finais.

Apêndice 2 Formulário de coleta de dados.

Apêndice 3 Parecer consubstanciado do CEP.

Apêndice 4 Resultados ampliados. Comparações dos coeficientes de incidência.

1 INTRODUÇÃO

O câncer da pele é a neoplasia mais comum em várias regiões do mundo e, em muitos lugares, é um problema de saúde pública.¹ As três neoplasias cutâneas mais comuns são o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o melanoma.²

O melanoma cutâneo (MC), embora represente apenas 4-5% das neoplasias da pele, tem um significado especial por ter a maior taxa de mortalidade entre elas. O MC tem alto potencial para desenvolver metástases e tem opções terapêuticas pouco efetivas quando diagnosticado tardiamente, o que o leva a ser o responsável por até 80% dos óbitos causados por câncer da pele.^{1, 3}

Atualmente, observa-se o aumento das taxas de incidência de MC em muitas partes do globo, incluindo o Brasil.^{1, 2} Na Austrália, país conhecido pelas maiores taxas de incidência de MC, este é o quarto tumor mais frequente. Para 2015, são esperados 12.960 novos casos de MC (7.640 em homens e 5320 em mulheres), com uma taxa de incidência padronizada por idade estimada em 49 casos novos para cada 100.000 habitantes (60 para homens e 39 para mulheres).⁴

Na Austrália, a incidência ajustada por faixa etária aumentou de 27 casos em 1982 para 48 casos por 100.000 habitantes, em 2011. Durante o período de 1968 a 2012 a taxa de mortalidade aumentou de 3,3 para 5,9 óbitos para cada 100.000 habitantes.⁴

Em 2014, estima-se que 76.100 indivíduos foram diagnosticados com MC nos Estados Unidos da América (EUA).⁵ Baseados nos dados de 2008-2012, a incidência de MC em americanos é de 21,6 enquanto a de óbitos é de 2,7 por 100.000 habitantes por ano. Em 2012, foi estimado que 996.587 pessoas viviam com MC nos EUA e, para o ano de 2015, são esperados 9.940 óbitos relacionados a ele.⁶

O risco médio de desenvolvimento de MC durante a vida nos EUA aumentou de 1 em 1.500 em 1935, para 1 em 30 em 2009.⁷ Atualmente, o MC é o sexto tumor mais frequente, sendo esperados 73.870 casos novos de MC, o que representa 4,5% de todos os casos de tumores malignos registrados nos EUA.⁶

Em 2014, o INCA estimou no Brasil, uma taxa bruta de 4,33 casos em homens e 4,57 em mulheres, para cada 100.000 habitantes, estimando a ocorrência de 5.890 novos casos de MC (sendo 2.960 casos novos em homens e 2.930 em mulheres), com as maiores taxas estimadas para a região Sul.⁸

A incidência de MC tem aumentado substancialmente dentro da população caucasiana.³ Observou-se um aumento na incidência de MC entre os brancos não hispânicos em todas as faixas etárias e categorias de espessura do tumor, incluindo lesões espessas com mais de 4 mm. Também aumentaram as taxas de mortalidade por MC entre homens e mulheres com 65 anos ou mais. Mesmo os MC finos podem ser responsáveis por cerca de 30% dos óbitos por MC. Os achados epidemiológicos apontam para a necessidade de um exame clínico direcionado e maior atenção aos homens idosos, brancos não hispânicos, para quem a carga do MC é maior e a tendência é menos favorável.⁹

O aumentado constante ao longo das últimas três décadas deve-se, em grande proporção, à incidência crescente dos MC *in situ*.¹⁰

Apesar de muitos estudos considerarem que exista um verdadeiro aumento na incidência de MC, outros atribuem este aumento a um artefato de detecção de lesões finas (biologicamente benignas) como resultado de um processo diagnóstico mais minucioso, isto é, esforços de triagem, incremento na realização de biópsias e interpretação mais agressiva por dermatopatologistas.^{9, 10, 11}

Salienta-se que os critérios histopatológicos de diagnósticos são extremamente difíceis e foi documentada discordância inter-observador, com possível excesso de diagnósticos de alguns MC. Este possível diagnóstico excessivo pode ser uma questão crítica especialmente para lesões pequenas e finas.¹¹

Programas abrangentes promovidos por sociedades dermatológicas, como a da Sociedade Brasileira de Dermatologia (desde 1999), Euromelanoma (desde 1999), e Academia Americana de Dermatologia (desde 1985),^{9, 12, 13} assim como outras agências de saúde pública são iniciativas que promovem, há décadas, programas de educação de abrangência nacional que chamam a atenção para o câncer da pele e o MC e,

anualmente, oferecem exames dermatológicos de triagem gratuitamente. Estes esforços podem ter contribuído para melhorar a consciência sobre a doença, melhorar os índices de triagem e de detecção de lesões em estádios mais precoces, ou seja, quando ainda são tumores finos.⁹

Reconhece-se que a educação obtida na consulta com um dermatologista pode melhorar a auto-deteção de MC iniciais e, ter vínculo com um dermatologista assistente, pode facilitar a avaliação de lesões preocupantes de forma mais rápida.¹⁴

A prevenção é importante tanto para salvar vidas quanto por questões financeiras.¹⁵ Em 2003, na Alemanha, o MC em homens e em mulheres representou 1,3% e 1,4% de todas as hospitalizações por tumores invasivos naquele país, respectivamente. Os custos estimados destas hospitalizações são de cerca de 50 a 60 milhões de euros por ano. Na Austrália, os custos estimados para o tratamento de MC é cerca de 17 milhões de dólares por ano. Nos EUA, uma pesquisa que avaliou apenas pacientes com mais de 65 anos idade, no período de 1992 a 1995, evidenciou que o Medicare (sistema de seguros de saúde gerido pelo governo dos EUA, destinado a americanos a partir dos 65 anos de idade, ou a que pessoas que preencham outros critérios específicos pré-estabelecidos) gastou em média 28 milhões de dólares por ano com MC.¹⁶

No Brasil, o custo total de tratamento dos MC diagnosticados no estágio inicial, em valores do ano de 2007, foi estimado em R\$ 33.012.725,10 para o Sistema Único de Saúde (SUS) e em R\$ 76.133.662,80 para os convênios. Os estádios iniciais 0, I e II da doença compreendem aproximadamente 4,2% (SUS) e 1,3% (convênios) do custo total; enquanto os estádios III e IV consomem 95,8% e 98,7% do custo total, respectivamente. O diagnóstico do MC em seus estádios iniciais reduz os custos de tratamento, gerando considerável economia tanto para o sistema público de saúde (SUS) quanto para o sistema privado (convênios). O custo do tratamento de um paciente em estágio avançado pode cobrir o de vários tratamentos dos estádios iniciais. Esse recurso adicional poderia ser aplicado em programas de prevenção e diagnóstico

precoce do câncer de pele ou, ainda, investido em pesquisas de novas técnicas e medicamentos para o tratamento desses pacientes.¹⁵

O MC é um dos tipos mais comuns de neoplasia que ocorre em adultos jovens, o que faz deste tipo de tumor o mais grave em termos do número de anos de vida perdidos.³ Entre 2000 a 2006, estimou-se um aumento de 13.349 (8,7%) anos potenciais de vida perdidos por conta da mortalidade por MC, em contraste com um aumento de 2,8% por todas as outras causas de óbito por tumores malignos em indivíduos de todas as etnias.⁷ Um indivíduo nos EUA tem, em média, 20,4 anos de vida potencial perdida como resultado de mortalidade por MC em comparação com 16,6 anos para todas as malignidades.^{5, 7} As mulheres tem mais morte prematura associada aos MC do que os homens. Elas perdem 21,4 anos potenciais de vida em comparação com 19,0 anos para os homens.⁷

A perda de produtividade anual atribuída à mortalidade por MC foi estimada em 3,5 bilhões de dólares. As taxas de anos potenciais de vida perdidos e as perdas de produtividade total são muito mais elevadas entre os brancos não hispânicos, em comparação com os negros não hispânicos e hispânicos.⁷

Dados gerais sobre incidência e mortalidade de MC estão amplamente disponíveis na maioria dos países desenvolvidos. No entanto, informações mais detalhadas sobre as características clínicas e patológicas de MC em bases populacionais muitas vezes faltam mesmo em países desenvolvidos.¹⁷

No Brasil, a carência de notificação compulsória, falta de registro central fidedignos e a pouca atenção dos gestores da saúde pública devido à baixa prevalência de MC em determinadas áreas geográficas, tem sido apontados como óbices que necessitam ser superados para um melhor conhecimento do problema e a implementação de ações de controle.¹⁸

Dados sobre coeficiente de incidência do MC são raros em municípios não-capitais, provavelmente sendo subestimados, o que requer estudos epidemiológicos específicos. Entendemos que a análise dos dados locais gerados, bem como o conhecimento dos fatores de risco da doença constituem importantes ferramentas para

planejar recursos e estratégias de enfrentamento e, assim, impactar na redução das taxas de MC em Joinville, pois se sabe que a prevenção primária e secundária continuam sendo a pedra angular para a redução da carga relacionada ao MC.¹⁹

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar o perfil epidemiológico e histopatológico dos pacientes com melanoma cutâneo primário residentes de Joinville-SC, no período entre janeiro de 2003 e dezembro de 2014.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar a incidência de melanoma cutâneo primário diagnosticado em Joinville-SC, no período entre 2003 e 2014.
- Descrever o perfil demográfico dos pacientes (sexo e idade) acometidos pelo tumor.
- Descrever a localização anatômica e as características histológicas do tumor (tipo histológico, profundidade de infiltração na pele segundo Breslow e Clark).
- Comparar a espessura dos melanomas diagnosticados nos pacientes do Sistema Único de Saúde com a dos pacientes do sistema privado (convênios, seguro de saúde, particulares).
- Identificar a presença de múltiplos melanomas cutâneos primários, avaliando o tempo de diagnóstico entre eles.

3 REVISÃO

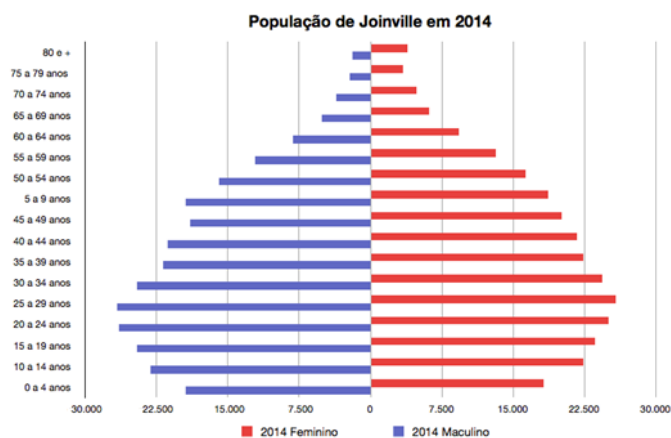
3.1 Joinville

Joinville, município localizado na região nordeste do Estado de Santa Catarina (latitude 26° 18'14" S longitude 48° 50'45" O, altitude 4,5 metros), foi fundado e colonizado por imigrantes da Alemanha, Suíça e Noruega.²⁰

O Censo demográfico de 2010 revelou que a população de Joinville é composta essencialmente por brancos, correspondendo a 86% da população (440.743); seguidos por 11% de pardos (58.984), 3% de negros (12.837), 0,39% de amarelos (2035) e 0,13% de indígenas (689).²⁰

Com uma área de 1.126 quilômetros quadrados, Joinville é a maior cidade do estado. Em 2014, possuía uma população de 554.601 habitantes, sendo 275.397 homens e 279.204 mulheres, dos quais 169.199 (30%) tinham menos de 20 anos de idade (Gráfico 01).²¹ Configurando-se como o município mais populoso do estado, o terceiro da região sul e o 36° do Brasil.²⁰

GRÁFICO 01 - Distribuição da população residente segundo sexo e faixa etária, Joinville, 2014



Fonte: ProGRAB (2014), adaptado por Steglich²¹

A cidade possui um dos mais altos índices de desenvolvimento humano (IDH) (0,809, índice considerado muito alto) entre os municípios brasileiros, ocupando a 21ª

posição nacional e a quarta entre os municípios catarinenses. O IDH considera renda per capita, expectativa de vida ao nascer e escolaridade.²⁰

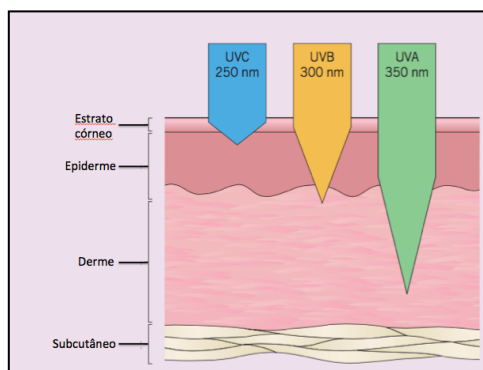
3.2 Radiação Ultravioleta

O sol emite radiação ultravioleta (RUV) como parte do espectro eletromagnético. A RUV é subdividida em UVA (400-315 nm), UVB (315-290 nm) e UVC (290-200 nm). Em torno de 90-95% da RUV que atinge a superfície terrestre é radiação UVA. Praticamente toda a radiação UVC, e boa parte da radiação UVB, são absorvidas pelo oxigênio e ozônio da atmosfera da Terra, assim, a RUV abaixo de 290 nm é virtualmente indetectável ao nível do solo. No entanto, a RUV remanescente pode ser absorvida por moléculas biológicas (DNA, proteínas, lipídios), e pode danificar e matar células não protegidas.^{22, 23, 24}

O ozônio é o principal responsável pela absorção da RUV. A concentração de ozônio é medida em unidades Dobson (DU), 400 DUs equivale a 4 mm de espessura. Sobre a Terra, a coluna média de ozônio varia entre 290 e 310 DU. Essa concentração de ozônio é distribuída verticalmente de acordo com perfis atmosféricos teóricos relativos à posição geográfica da localidade. A concentração máxima de ozônio localiza-se na estratosfera (entre 20 e 40 km de altitude). A área do buraco de ozônio é definida como o tamanho da região cujo ozônio está abaixo das 220 DUs.^{25, 26}

Na pele, a profundidade da penetração da RUV varia conforme o comprimento de onda, quanto maior o comprimento de onda, mais profunda a penetração (Figura 01). Enquanto radiação UVA facilmente atinge a derme, incluindo as suas porções mais profundas, a maior parte da radiação UVB é absorvida na epiderme, e apenas uma pequena proporção atinge a derme superior. A radiação UVC, se atingisse a superfície da Terra, seria absorvida ou refletida predominantemente no estrato córneo e nas camadas superiores da epiderme.²²

FIGURA 01 - Profundidade de penetração dos diferentes comprimentos de onda de radiação ultravioleta na pele humana



Legenda: A profundidade da penetração da RUV varia conforme o comprimento de onda.

Fonte: Rünger (2015)²²

Parte da luz UV que atinge a pele é absorvida por biomoléculas, estimulando respostas fotoquímicas e fotobiológicas. A molécula que absorve luz é denominada cromóforo. Ao pensar nos efeitos biológicos dos diferentes comprimentos de onda sobre as diversas camadas da pele, é necessário considerar que um comprimento de onda pode exercer um efeito biológico em uma camada que não atinge diretamente; isso pode ocorrer, por exemplo, por meio da secreção de um mediador pró-inflamatório em uma camada superior.²²

Para sobreviver em nosso meio ambiente, todos os organismos vivos tiveram que desenvolver mecanismos preventivos aos danos induzidos pela RUV e para manter a estabilidade de seus genomas. Tais defesas incluem desenvolvimento de camadas superficiais que absorvem a RUV, defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas, processos de reparação e remoção das células danificadas. Ainda assim, a pele humana protege eficazmente o organismo dos efeitos deletérios da RUV, já que a radiação não consegue atravessá-la.²²

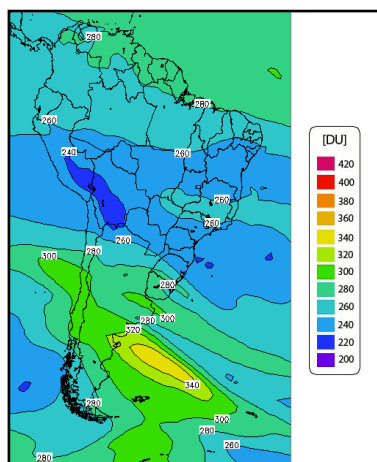
As reações da pele humana à exposição à RUV podem ser classificadas como agudas ou crônicas. As reações agudas, como queimaduras, bronzeamento e produção de vitamina D, se desenvolvem e desaparecem rapidamente; enquanto as crônicas, como fotoenvelhecimento e câncer da pele, têm aparecimento gradual e de longa duração.²⁵ Está bem estabelecido que a exposição da pele à RUV é um importante fator de risco para o desenvolvimento de MC e câncer da pele não melanoma (CPNM).^{22, 24}

A Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta a população a adotar medidas simples diárias de precaução em relação à exposição solar para evitar o dano causado pela RUV. São eles: limitar o tempo de exposição entre as 10 horas da manhã e 4 horas da tarde; repudiar a prática de bronzamento artificial; usar vestuários com tecidos de trama mais fechada, além de chapéu com aba larga e óculos de sol; procurar uma sombra quando os raios são mais intensos, mas ter em mente que as estruturas de sombra como árvores, guarda-sóis ou toldos não oferecem proteção completa do sol; usar filtro solar de amplo espectro nas áreas que permanecem expostas (mas não com o objetivo de prolongar a duração da exposição solar); proteger as crianças, pois são mais suscetíveis aos danos do meio ambiente que os adultos; observar o Índice Ultravioleta.²⁷

Uma importante fonte para ajudar a população a planejar suas atividades ao ar livre e prevenir a superexposição aos raios solares é observar o Índice Ultravioleta (IUV). O IUV é uma medida da intensidade da RUV (relevante aos efeitos sobre a pele humana) incidente sobre a superfície da Terra.²⁵ O IUV é, portanto, uma forma de se avaliar os níveis de risco da exposição da pele à radiação solar levando em consideração as condições meteorológicas (nebulosidade, aerossol etc.).²⁸ O IUV representa o valor máximo diário da RUV, isto é, a máxima intensidade de radiação do período referente ao meio-dia solar, em condição de céu claro. O IUV é apresentado como um número inteiro. De acordo com a OMS, esses valores são agrupados em categorias de intensidades baixo (<2), moderado (3 a 5), alto (6 a 7), muito alto (8 a 10) e extremo (>11). Além das precauções habituais quanto à superexposição solar, a OMS recomenda à população adotar medidas de proteção solar extra quando o IUV indica níveis a partir de moderado.^{25, 27}

Segundo o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), Santa Catarina apresenta-se em área com relativa rarefação da camada de ozônio e com alto índice de RUV (Figuras 02 e 03).²⁹

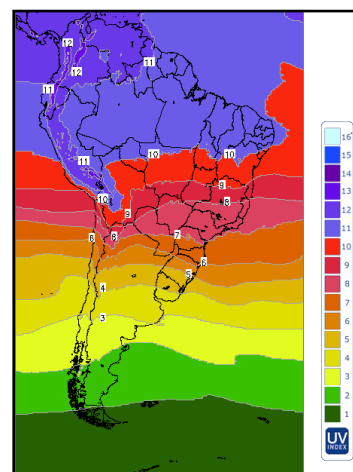
FIGURA 02 - Conteúdo de ozônio diário, agosto de 2015



Legenda: Santa Catarina localiza-se em uma área com relativa rarefação da camada de ozônio.

Fonte: INEP (2015) ²⁹

FIGURA 03 - Índice ultravioleta máximo diário, em agosto de 2015



Legenda: Santa Catarina localiza-se em uma área com alto índice de radiação ultravioleta.

Fonte: INEP (2015) ²⁹

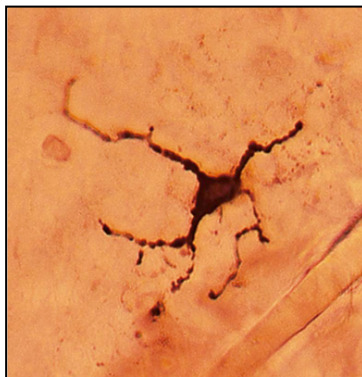
3.3 A Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano.³⁰ Ela é composta por três camadas anatômicas distintas: epiderme, derme e hipoderme ou tecido celular subcutâneo.³¹

A epiderme é composta por quatro principais populações celulares residentes: queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Os queratinócitos são as células predominantes na epiderme. Eles apresentam características subcelulares segundo a sua diferenciação, configurando 5 camadas epidérmicas distintas: basal, espinhosa, granulosa, lúcida (presente apenas nas regiões palmo-plantares) e córnea.^{31, 32}

Os melanócitos são células dendríticas derivadas da crista neural que migram durante o desenvolvimento embrionário para a epiderme, os folículos pilosos, as leptomeninges, o trato uveal dos olhos e o ouvido interno (Figura 04).^{31, 32}

FIGURA 04 - O melanócito e sua estrutura dendrítica



Legenda: Os melanócitos contêm longos processos dendríticos que fornecem melanossomos protetores aos queratinócitos circunvizinhos.

Fonte: Vandergriff (2015)³³

A relação entre o número de queratinócitos basais e de melanócitos é em torno de 1:10. Enquanto o corpo celular dos melanócitos fica na lâmina basal, seus dendritos tem contato com queratinócitos até o estrato espinhoso médio. Esta associação de um melanócito com, aproximadamente, 35 queratinócitos circundantes para os quais ele transfere melanossomas foi chamada de unidade epidermomelânica.^{31, 32}

O melanossoma é uma organela presente no citoplasma dos melanócitos na qual a melanina é sintetizada, depositada e transportada. Após a estimulação pela RUV, os melanócitos sintetizam melanina que é transportada pelos melanossomos para os queratinócitos da unidade epidermomelânica.^{31, 32, 33}

A melanina exerce o papel mais importante de proteção da pele contra os efeitos prejudiciais da RUV. Atua como um filtro, uma barreira física para a RUV incidente, reduzindo sua penetração na epiderme. Esses efeitos são conseguidos devido à localização dos melanossomos na área perinuclear dos melanócitos e queratinócitos, onde formam estruturas que protegem o DNA da RUV, atenuando a formação de fotoprodutos. Caso não sejam reparados, podem levar às mutações, iniciando o processo de carcinogênese. Contudo, a síntese de melanina pode ser acompanhada de produção de espécies reativas de oxigênio, que também apresentam potencial mutagênico. Assim, exposições intensas e intermitentes da pele à RUV podem levar à geração de células com potencial tumorigênico.^{24, 31, 32}

A melanina é o principal determinante da cor da pele, que depende da

transferência ordenada de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos. A variação de cor nas diferentes etnias não depende da densidade de melanócitos e sim da morfologia dos melanossomas e como eles se distribuem nos queratinócitos, além da quantidade de melanina produzida pelos melanócitos e da sua transferência aos queratinócitos.³¹

A estrutura da pele varia de uma região corpórea a outra. Na face, na fronte e nos epitélios genital, nasal e oral, o número de melanócitos pode ser o dobro do de outras áreas. O envelhecimento leva à perda de melanócitos, na proporção de 6 a 8% por década. A melanogênese no homem sofre ação hormonal, demonstrando-se forte poder melanogênico dos estrógenos e da progesterona.³¹

Atestam a importância do melanócito e da melanina os albinos, os quais apresentam deficiência total ou parcial na produção de melanina com consequente falta de proteção contra a RUV e tendência ao desenvolvimento precoce de carcinomas e MC quando não protegidos da radiação.³¹

3.4 O Câncer da pele não Melanoma

O CPNM é o câncer mais comum no Brasil e no mundo. Possui dois tipos histológicos mais comuns: carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). O primeiro é responsável por 75% a 80% dos CPNM, enquanto o segundo alcança, no máximo, 25%. Essas duas formas contam com mais de 95% de todos os cânceres da pele.³⁴

No Brasil, os CPNM correspondem a 25% de todos os tumores malignos registrados no país. Em 2012, a estimativa foi de 134.170 novos casos de CPNM no Brasil (sendo 62.680 em homens e 71.490 em mulheres).³⁵

Em 2014, esperam-se 98.420 casos novos de CPNM nos homens e 83.710 nas mulheres no Brasil. Esses valores correspondem a um risco estimado de 100,7 casos novos a cada 100 mil homens e 82,2 a cada 100 mil mulheres.³⁶

O CPNM é o mais incidente em homens nas regiões Sul (159,5 / 100 mil), Sudeste (133,5 / 100 mil) e Centro-Oeste (110,9 / 100 mil). Nas regiões Nordeste (40,4 /

100 mil) e Norte (28,3 / 100 mil), encontra-se na segunda posição. Nas mulheres, é o mais frequente em todas as regiões, com um risco estimado de 112,3 / 100 mil no Sudeste, 99,3 / 100 mil no Centro-Oeste, 86,0 / 100 mil no Sul, 46,7 / 100 mil no Nordeste e 24,7 / 100 mil no Norte.³⁶

O CPNM raramente gera metástases e, em geral, possui um bom prognóstico. Apresenta altos percentuais de cura se for detectado precocemente e adequadamente tratado. O número de mortes registradas por este tipo de tumor no Brasil, em 2013, foi de 1802 casos, sendo 1020 em homens e 782 em mulheres.³⁵

Em Joinville, no período entre 2003 e 2014, os CPNM totalizaram 68 óbitos (representando 1,2% do total). No sexo feminino, ocorreram 25 óbitos, todas em mulheres com cor da pele branca e com mais de 50 anos de idade (56% tinham 80 anos de idade ou mais). No sexo masculino, ocorreram 43 óbitos, a maioria tinha mais de 50 anos de idade e 88% eram homens brancos.³⁷

Apesar de apresentar baixa letalidade, a demora no diagnóstico pode levar a deformidades físicas, com a destruição local da pele, dos tecidos moles, cartilagens e ossos e piora na qualidade de vida.³⁴

Os pacientes com câncer da pele são conhecidos por terem maior risco de desenvolver múltiplas malignidades cutâneas. O risco de um CBC subsequente é de aproximadamente 30% para quem já teve um CBC.²

3.5 Melanoma

O melanoma é um tumor maligno, de origem neuroectodérmica, geralmente agressivo, que surge a partir de melanócitos ativados e geneticamente alterados.^{38, 39, 40} O melanoma ocorre principalmente na pele, mas também pode ocorrer em mucosas, nos olhos, bem como, na leptomeninge.^{40, 41}

O MC pode surgir a partir de nevo adquirido, nevo atípico, nevo melanocítico congênito ou *de novo* (na pele normal com o aparecimento de uma lesão pigmentada).^{38, 42} A maioria das lesões tem uma fase de crescimento inicial radial na epiderme e na derme superficial, seguida por uma fase de crescimento vertical que resulta na formação de pápulas e nódulos e, eventualmente, atinge o tecido celular subcutâneo. O fator prognóstico mais importante do MC é a espessura vertical do

tumor; lesões que entraram na fase de crescimento vertical têm potencial metastático e um prognóstico ruim.³⁸

Com relação à idade, o MC caracteriza-se por afetar indivíduos mais jovens. A média de idade ao diagnóstico é de 52 anos, dez anos mais jovem do que os pacientes acometidos por cânceres mais comuns (exceto CPNM), como mama, pulmão e próstata.⁴³

A incidência de MC continua aumentando dramaticamente, nos EUA. Entre 2002 e 2006, o aumento foi de 33% em homens e 23% em mulheres, respectivamente. MC tem aumentado mais rapidamente do que qualquer outra neoplasia entre os homens, e fica atrás apenas do câncer de pulmão nas mulheres.⁵

Em regiões com menor incidência do MC, como a Europa e o Brasil, há predomínio do sexo feminino e, em oposição, nos locais de maior incidência, como Austrália, Nova Zelândia e EUA, há predomínio do sexo masculino ou igualdade entre os sexos.⁴³

Os MC se desenvolvem mais frequentemente na face. Historicamente, os locais do corpo mais comumente afetados incluem orelhas, cabeça, pescoço, dorso e ombros nos homens e os membros inferiores em mulheres.^{38, 44} A maioria dos MC em pacientes negros ocorrem em áreas de pele não expostas, como o membro inferior, quadril e tronco. Esses locais menos visíveis, podem contribuir para a menor sobrevida em pacientes negros.⁴⁴

Normalmente, MC metastatizam primeiro para os linfonodos regionais. As metástases distantes surgem preferencialmente na pele, pulmões, fígado, sistema nervoso central e os ossos, mas qualquer órgão pode ser afetado.³⁸

O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom se detectado nos estádios iniciais. Felizmente, nos últimos anos, a sobrevida de pacientes com MC melhorou, provavelmente, por causa de uma detecção mais precoce consequente ao aumento da consciência sobre o câncer da pele na população e à detecção precoce pelos pacientes e médicos.^{2, 38, 45}

3.5.1 Fatores de risco

O reconhecimento de fatores de risco para o desenvolvimento do MC é

importante a partir de uma perspectiva de saúde pública e de cuidados clínicos. A identificação de grupos de alto risco melhora a eficiência e a eficácia dos esforços de saúde pública. A avaliação de risco individual influencia a tomada de decisão clínica, incluindo o limite para realização de uma biópsia e aconselhamento, prevenção e vigilância.⁴¹

Estudos de caso-controle em adultos identificaram múltiplos fatores de risco do hospedeiro e do ambiente associados ao MC. Fatores de risco do hospedeiro incluem pele clara, cabelos loiros ou ruivos, cor de olhos claros, ascendência europeia, tendência a queimar com a exposição à RUV, grande quantidade de nevos adquiridos, presença de nevos atípicos, história pessoal ou familiar de MC, idade avançada, sexo masculino e xeroderma pigmentoso. Os fatores ambientais incluem queimaduras solares, especialmente na infância, e aumento da exposição à RUV natural ou artificial.^{38, 46, 47}

O maior uso de câmara de bronzamento artificial ocorre entre as mulheres americanas caucasianas com idade entre 18 a 21 anos e 22 a 25 anos, em que a prevalência de uso no ano anterior é de 31,8% e 29,6%, respectivamente. Na Alemanha a prevalência é de 39,2%; já na Dinamarca é de 29%, enquanto entre as mulheres entre 15 a 19 anos de idade, as maiores usuárias, chega a 59%. A utilização dessas câmaras na Austrália é menor do que na América do Norte e Europa, com 10,6% dos adultos e 2,5% dos adolescentes relatando já terem usado câmara de bronzamento, sendo que os utilizadores mais frequentes são mulheres de 18 a 24 anos (17,1%) e de 25 a 44 anos (20,7%).⁴⁸

No Brasil, em novembro de 2009, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proibiu o uso dos equipamentos para bronzamento artificial com finalidade estética, uma medida regulamentadora que pode ter um impacto substancial para evitar o dano tumorigênico associado a essa prática.^{23, 49}

O uso de câmara de bronzamento artificial está associado com um risco relativo de 1,2 (IC 95%, 1,0-1,3). O risco aumenta 1,8% para cada sessão adicional de bronzamento artificial por ano. Uma meta-análise realizada em 2005 encontrou que o risco de MC era 75% maior (40% a 228%) naqueles que começaram a prática de bronzamento artificial na adolescência ou no início da vida adulta.²³

Na meta-análise e revisão sistemática de Colantonio et al (2014) o aumento do risco de MC foi estimado em 16% após o uso de câmara de bronzeamento. Norte-americanos que em algum momento se expuseram ao bronzeamento artificial tiveram um risco aumentado de desenvolver MC em 23%. Além disso, observou-se que expor-se a mais de 10 sessões está mais fortemente associado ao desenvolvimento MC. Há evidências que o uso de bronzeamento artificial antes dos 25 anos de idade aumente ainda mais as probabilidades de um indivíduo ter MC, passando de 11% para 35%, em comparação com quem iniciou o bronzeamento artificial após a idade de 25 anos.⁴⁸

Em um estudo realizado na cidade catarinense de Criciúma (2009), por meio de um questionário, 94,3% dos entrevistados referiam já ter ouvido falar sobre os riscos da exposição solar e 80,8% sabiam que a luz solar aumenta os riscos de câncer da pele. Ainda assim, 40% da amostra referiu se expor ao sol nos horários com maior intensidade de RUV (entre 10 e 16 horas), e a maioria dos indivíduos de pele clara relatou ter episódio de queimadura solar ao longo da vida. O bronzeado foi apontado como sinal de beleza pela maioria dos entrevistados, e 20,8% deles referiram o uso de câmaras de bronzeamento artificial. 68,1% da amostra achava que as pessoas ficam mais bonitas quando estão bronzeadas. Os autores relembram que as mudanças comportamentais que levaram ao aumento da exposição à RUV (natural e/ou artificial), foram em grande parte impulsionadas pela valorização estética do bronzeado. Essa valorização resultou na disseminação de atividades ao ar livre e no uso de indumentária que deixa o corpo mais descoberto. Uma consequência imediata da adoção dessas práticas é que mais pessoas se expõem – e com mais frequência – à RUV, um dos principais agentes etiológicos do MC.⁵⁰

Nevos adquiridos aparecem após o nascimento e a prevalência varia com a idade (aumentam em número durante a infância, aumentam em menor quantidade na vida adulta, e diminuem nos idosos). A quantidade de nevos é essencialmente determinada geneticamente, porém a exposição à RUV desempenha um papel na iniciação do crescimento e desenvolvimento dos nevos. A contagem de nevos tende a ser maior nos braços e pernas das mulheres, e no dorso nos homens. Isto é consistente com a distribuição de MC em ambos os sexos.⁵¹

Pacientes com uma grande quantidade de nevos adquiridos tem maior risco de

desenvolverem MC. O risco relativo de desenvolver MC em doentes com elevada contagem de nevos é difícil de ser determinado. As estimativas variaram de um risco relativo de 3 a 10 vezes maior em pacientes com 100 ou mais nevos adquiridos.⁵²

Um modelo de prever o risco de MC associado a nevos comuns utiliza a contagem de nevos nos braços, pois existe uma grande correlação entre a contagem de nevos nos braços e no corpo todo (0,91 em mulheres e 0,85 em homens). Neste modelo, a presença de menos de 20 nevos não apresenta risco significativo, a presença de 20 a 50 nevos confere risco relativo de 1,45; 50 a 100 nevos confere risco relativo de 2,48; e a presença de mais de 100 nevos confere um risco relativo de 4,82.⁵³

Nevos atípicos ocorrem esporadicamente ou em contexto familiar, e são considerados tanto precursores como um fator de risco importante para MC.^{52, 54} A presença de nevos atípicos ou displásicos está mais fortemente correlacionada com o risco de MC do que a presença de nevos adquiridos.⁵¹ A prevalência do nevo atípico varia entre 2% a 18% da população caucasiana. O nevo atípico é mais frequente em indivíduos com antecedente de exposição crônica ao sol quando comparados aos que não tiveram exposição solar crônica.⁵⁵

O risco de desenvolver um MC em pacientes com nevos atípicos é dependente de vários fatores, incluindo o número total de nevos presentes (tanto nevos atípicos como de nevos comuns adquiridos) e uma história familiar positiva de nevos atípicos.⁵²

Gandini et al (2005) observaram que a presença de 5 nevos atípicos conferia o risco relativo para MC de 10,49 (IC 95% 5,05-21,76). Em 2007, Snoo et al conduziram um estudo em uma população holandesa de pacientes com cinco ou mais nevos atípicos em contexto esporádico e observaram um risco relativo para MC de 46,1 (IC 95% 21,0-87,5).⁵⁴ Mar et al (2011), por sua vez, conferem os seguintes riscos relativos relacionados à presença de nevos atípicos: 1 nevo atípico = 1,45; 2 nevos atípicos = 2,10; 3 nevos atípicos = 3,03; 4 nevos atípicos = 4,39; 5 ou mais nevos atípicos = 6,36.⁵³

Segundo Leest et al (2015), o risco dos pacientes que têm centenas de nevos comuns ou aqueles que têm mais do que cinco nevos atípicos (risco relativo agrupado 6,9 ou 6,4, respectivamente) para desenvolver um MC, é muito mais elevado do que outros fatores de risco conhecidos para MC como o aumento da exposição à RUV,

utilização câmaras de bronzamento, história familiar de MC, pele e cor dos cabelos claros, lesões pré-malignas e de CPNM, assim como, fotodano (risco relativo agrupados elevados entre 1,3 e 4,3), enfatizando a necessidade de prevenção secundária nesta população de pacientes.²

É estimado que em indivíduos com síndrome familiar de nevos atípicos o risco de MC é 500 vezes maior no cenário de um MC anterior em comparação com 150 vezes maior em pacientes com nevos atípicos, mas sem antecedente de MC.⁵²

O risco de MC ao longo da vida em indivíduos com síndrome familiar de nevos atípicos se aproxima de 100% até a idade de 70 anos. Estima-se que pacientes com nevos atípicos fora do contexto familiar tenham um risco maior, mas a uma proporção muito mais baixa, variando de 2-3 a 12-14, dependendo da contagem de nevos atípicos.⁵²

É importante notar que, embora os nevos atípicos sejam um fator de risco significativo, a maioria dos MC (43-77%) surge *de novo*, não se justificando a excisão profilática dos nevos atípicos,⁵¹ pois essa prática não elimina o risco de desenvolvimento de MC subsequente.⁵² Os nevos atípicos mais comumente representam um marcador de risco aumentado de MC em vez de um precursor e de MC. A remoção deve ser considerada para sinais clínicos de atipia acentuada e / ou MC inicial em um nevo atípico ou no contexto de mudança clínica suspeita.⁵²

O risco ao longo da vida de desenvolver um MC em nevos congênitos é dependente tanto da localização como do tamanho do nevo congênito. O risco de transformação maligna em pacientes com nevos congênitos gigantes (diâmetro em adulto maior que 20 cm) foi estimado em 5% a 15%. Aproximadamente, 60% dos MC que se desenvolvem em nevos congênitos gigantes o fazem durante a primeira década de vida, e a maioria surge a nível subcutâneo, ao invés da junção dermo-epidérmica.⁵²

Pacientes com nevos melanocíticos congênitos gigantes em uma localização axial posterior, especialmente quando associadas a múltiplos nevos melanocíticos satélites, tem um risco maior de desenvolver melanose neurocutânea. Aproximadamente, 40% a 50% dos pacientes com sintomas de melanose no sistema nervoso central (geralmente manifesto aos 2 anos de idade) progridem com melanoma leptomeningeo, que é inevitavelmente fatal.⁵²

A incidência de transformação maligna de nevo congênitos pequenos (menores de 2 cm) e médios (2-20 cm diâmetro) é extremamente baixa e pode não ser maior do que a de nevos adquiridos comuns. A grande maioria dos MC que surgem em nevos congênitos pequenos é originária da junção dermo-epidérmica. Ao contrário dos nevos congênitos grandes, a transformação maligna de nevos congênitos pequenos e médios ocorre após a puberdade. A remoção profilática dos nevos congênitos clinicamente estáveis, pequenos e médios geralmente não é indicada.⁵²

Sardas são mais comuns em crianças e pessoas ruivas e com pele clara. A presença de sardas na idade adulta é um fator de risco (risco relativo de 2,05) para MC. Estudos reportam riscos relativos ainda mais elevados na infância. A presença de sardas reflete a hiperatividade de melanócitos, como resultado da exposição à RUV. A densidade de sardas é maior com a proximidade ao equador, portanto, há uma correlação com a latitude. O risco de MC aumenta com a densidade das sardas, geralmente avaliada sobre os ombros e porção superior do dorso. Este risco é independente do risco associado com nevos, fenótipo e fototipo.^{51, 53}

Ruivos tem um risco quase três vezes maior de ter MC do que as pessoas com cabelos escuros. Pessoas com cabelos loiros ou cabelos claros têm 1,5 vezes o risco de desenvolver MC.⁵¹ O risco relativo de um indivíduo com cabelos ruivos ter um MC é de 2,86, do loiro de 1,65, do com cabelos castanhos claros de 1,34, enquanto o moreno não apresenta risco significativo, com um risco relativo de 1.⁵³

O risco de desenvolvimento de um segundo MC é da ordem de 0,5% por ano (ou 4,5% em 10 anos). O risco de um MC aumenta progressivamente com o aumento do número de MC primário. Após 2 MC primários o risco para um terceiro é da ordem de 3% ao ano. O risco de um segundo MC é maior em homens com mais de 70 anos. Há relatos que 10,5% das pessoas com múltiplos MC têm uma história familiar positiva.⁵¹ Um estudo australiano aponta o risco relativo de um MC subsequente em 7,28 para homens e de 7,24 para mulheres.⁵³

Fatores de risco propostos para melanoma pediátrico incluem nevos congênitos, nevos atípicos ou número aumentado de nevos; incapacidade para bronzear; olhos azuis; efélides na face; história familiar de melanoma; distúrbios da reparação do DNA, como xeroderma pigmentoso; imunossupressão adquirida ou congênita; e história

prévia de malignidade.⁴⁶

Vale destacar que o fator de risco ambiental mais importante é a exposição intermitente à RUV, especialmente durante a infância.³⁸ A exposição intensa à RUV, medida pelo número de queimaduras solares com bolhas (muitas vezes durante a infância), e o tempo reportado passado ao ar livre, confere um risco aumentado de duas a cinco vezes para MC em estudos de caso-controle em adultos.⁴⁶

Diferentes padrões de exposição solar têm diferentes efeitos no desenvolvimento de MC. A exposição solar crônica não se associa como fator de risco podendo até mesmo, relacionar-se à proteção contra o MC. Ao contrário, exposições solares intermitentes, àquelas relacionadas a exposições de alta intensidade durante curto período, como poucos dias de exposição nas férias de verão em indivíduos não habituados a expor-se ao sol, é a forma de exposição à RUV mais relacionada ao desenvolvimento de MC.²⁴

Os locais de aparecimento do MC também sugerem a participação de exposições intermitentes ao sol. MC ocorrem com menos frequência em áreas que são continuamente expostas à luz solar como face, mãos e braços. Pode ser mais comum em áreas desprotegidas, mas com exposição intermitente, como dorso, ombros e pescoço em homens, e dorso, ombros e braços em mulheres.²⁴

A influência da exposição UV sobre o desenvolvimento de MC, mais precisamente no seu impacto mutacional em genes relacionados à carcinogênese, tem sido sugerida a partir da comparação de MC oriundos de diferentes regiões do corpo, de acordo com seu grau de exposição solar. A partir de amostras de MC de áreas com exposição solar crônica, exposição solar não crônica/intermitente, MC acral, e melanomas de mucosas, se pode perceber que MC de áreas não expostas (acral e mucosa) apresentam maior decorrência de alterações cromossômicas, levando, a amplificação de genes, cujos produtos atuam no controle da proliferação celular, como ciclina D1 e CDK4. Já os MC de áreas exposição solar não crônica, apresentam maior porcentagem de amostras com mutações dos genes BRAF ou N-RAS, quando comparado aos três grupos de melanoma. Os resultados denotam haver padrões distintos de alterações genéticas nos quatro grupos de MC primários. Além disso, tais diferenças sugerem que esses tumores desenvolvem-se através de mecanismos

distintos e provavelmente respondem a diferentes pressões seletivas.²⁴

Alguns estudos anteriores indicaram um aumento do risco de MC em (de longo prazo) uso de contraceptivos orais, mas meta-análises não confirmaram esta associação.⁵⁶

A obesidade também figura em vários estudos como um fator de risco independente para MC primário espesso.⁵⁷

Uma grande meta-análise revisou a associação entre doença de Parkinson e MC e encontrou um risco relativo aumentado de 1,56 (IC 95%, 1,27-1,9).⁴⁴

Embora os estudos em agricultores demonstraram um risco excessivo de MC e CPNM, não está claro o quanto este aumento está relacionado à exposição ao sol em comparação com as demais exposições agrícolas. Lynch et al, 2010, encontraram associações significativas entre MC e diversos tipos de pesticidas, fornecendo suporte para a hipótese de que os produtos químicos agrícolas podem ser outra fonte importante de risco de MC, sendo necessária mais investigação sobre os produtos químicos e outros fatores ambientais que podem aumentar o risco de MC.⁵⁸

Em um estudo conduzido no sul do Brasil, Segatto e colaboradores observaram que indivíduos expostos a pesticidas tem o risco duas vezes maior para desenvolver MC (Odds Ratio (OR) 2.03, IC 95% 1.03-6.89). Quando os pesticidas foram usados em ambiente fechado por mais de 10 anos o risco aumentou ainda mais (OR 2.84, IC 95% 1.56-5.33). Uma alta frequência de uso de pesticida em ambiente fechado (quatro ou mais vezes por ano) foi associada com 44% aumento de risco para MC (OR 1.44, IC 95% 1.11-3.49). O uso doméstico de pesticidas em ambiente aberto não foi associado com aumento de risco. Indivíduos expostos a pesticidas em ambiente aberto durante o trabalho tiveram o risco quatro vezes maior do que sujeitos que a exposição não foi de modo ocupacional (OR 4.23, IC95% 1.94-6.31).⁵⁹

Um estudo italiano (2007) avaliou a associação entre MC e a exposição a inseticidas de uso residencial e encontrou um risco aumentado associado ao uso frequente (quatro ou mais vezes ao ano) comparado com o uso pouco frequente (uma vez ou menos por ano), com um OR de 2.18 (IC 95% 1,07-4,43). Indivíduos que foram expostos por mais de 10 anos tiveram um risco maior daqueles expostos por menos de 10 anos (OR 2.46, IC 95% 1,23-4,94).⁵⁹

Esses achados indicam que o uso de pesticidas em geral, particularmente em ambiente doméstico fechado, frequente e ao longo dos anos, pode ser um fator de risco ambiental para MC, porém, mais estudos precisam confirmar essa associação.⁵⁹

3.5.2 Epidemiologia

Embora o câncer da pele seja o mais frequente no Brasil e corresponda a 25% de todos os tumores malignos registrados no país, o MC representa apenas 4% das neoplasias malignas da pele.⁴⁵

No Brasil, o INCA estima a ocorrência de 5.890 novos casos de MC em 2014, sendo 2.960 casos novos em homens e 2.930 em mulheres, com as maiores taxas estimadas na região Sul (Tabela 01).^{8, 36}

TABELA 01 - Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária, no Brasil

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	68.800	70,42	17.540	82,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.120	56,09	19.170	80,67
Colo do Útero	-	-	-	-	15.590	15,33	4.530	19,20
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	16,79	4.000	18,93	10.930	10,75	3.080	13,06
Cólon e Reto	15.070	15,44	4.860	22,91	17.530	17,24	5.650	23,82
Estômago	12.870	13,19	2.770	13,07	7.520	7,41	2.010	8,44
Cavidade Oral	11.280	11,54	2.220	10,40	4.010	3,92	1.050	4,32
Laringe	6.870	7,03	1.460	6,99	770	0,75	370	1,26
Bexiga	6.750	6,89	1.910	8,91	2.190	2,15	730	2,97
Esôfago	8.010	8,18	1.460	6,76	2.770	2,70	540	0,00
Óvário	-	-	-	-	5.680	5,58	2.270	9,62
Linfoma de Hodgkin	1.300	1,28	410	5,72	880	0,83	420	8,64
Linfoma não Hodgkin	4.940	5,04	1.490	6,87	4.850	4,77	1.680	7,06
Glândula Tireoide	1.150	1,15	470	1,76	8.050	7,91	2.160	9,08
Sistema Nervoso Central	4.960	5,07	1.240	5,81	4.130	4,05	1.370	5,81
Leucemias	5.050	5,20	1.250	5,78	4.320	4,24	1.250	5,15
Corpo do Útero	-	-	-	-	5.900	5,79	2.690	11,24
Pele Melanoma	2.960	3,03	950	4,33	2.930	2,85	1.150	4,57
Outras Localizações	37.520	38,40	9.070	42,86	35.350	34,73	8.590	36,49
Subtotal	203.930	208,77	51.100	241,30	190.520	187,13	58.710	248,46
Pele não Melanoma	98.420	100,75	19.650	92,72	83.710	82,24	22.540	95,26
Todas as Neoplasias	302.350	309,53	70.750	334,08	274.230	269,35	81.250	343,85

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: INCA (2014)⁶

Na região Sul do Brasil, o MC é o décimo tumor mais frequente em mulheres e o décimo segundo em homens, excetuando-se os CPNM (Tabela 02).⁶⁰

TABELA 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014, na região Sul, por sexo, exceto CPNM

Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma* (Figura 30)

Localização primária	casos novos	%		Localização primária	casos novos	%
Próstata	12.830	19,3%	Homens	Mama Feminina	10.370	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	4.720	7,1%		Cólon e Reto	3.190	6,4%
Cólon e Reto	2.870	4,3%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	3.110	6,2%
Estômago	2.260	3,4%		Glândula Tireoide	2.360	4,7%
Esôfago	2.250	3,4%		Colo do Útero	2.320	4,7%
Cavidade Oral	2.140	3,2%		Estômago	1.230	2,5%
Laringe	1.290	1,9%		Ovário	960	1,9%
Bexiga	1.270	1,9%		Leucemias	920	1,8%
Sistema Nervoso Central	1.230	1,8%		Corpo do Útero	910	1,8%
Leucemias	1.140	1,7%		Pele Melanoma	880	1,8%

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Fonte: INCA (2014)⁶⁰

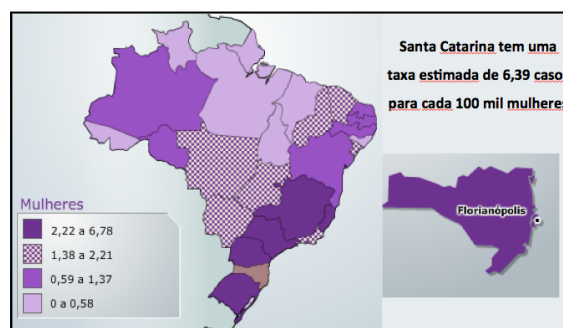
O estado do Rio Grande do Sul é o estado brasileiro com maior taxa bruta de incidência por 100.000 habitantes (7,42 casos para cada 100.000 homens e 6,78 para cada 100.000 mulheres),⁶¹ seguido pelo estado de Santa Catarina (7,4 casos para cada 100.000 homens e 6,39 para cada 100.000 mulheres)⁶² (Figuras 05 e 06).⁶⁰

FIGURA 05 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (MC)



Fonte: INCA (2014), modificado por Steglich⁶²

FIGURA 06 - Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014, segundo Unidade da Federação (MC)



Fonte: INCA (2014), modificado por Steglich⁶²

Aproximadamente, 80% dos pacientes com MC são caucasianos de pele clara.⁶³ As maiores taxas de incidência, 40 a 60 casos em 100.000 habitantes, encontram-se na Austrália e Nova Zelândia.^{43, 44}

A incidência do MC tem mostrado um aumento contínuo nas últimas décadas em

todo o mundo.⁴³ Existe uma tendência global de aumento da incidência de MC em pessoas de ascendência europeia.⁴⁴

A incidência de MC está aumentando a um ritmo mais rápido do que qualquer outro tumor nos EUA. Entre 1950 e 2007, as taxas de incidência aumentaram mais de 17 vezes nos homens (1,9-33,5 por 100.000) e mais de nove vezes nas mulheres (2,6 a 25,3 por 100 mil).⁴⁴

As revisões anteriores discutiam o aumento das taxas de incidência de MC em homens mais velhos, e esta tendência se agravou no período de 1983-2007, durante o qual homens com idades entre 60 a 64 anos tiveram um aumento de 2 vezes na incidência, enquanto que os homens aos 75 anos a 79 anos tiveram um aumento de 4 vezes.⁴⁴

Embora este aumento possa ser atribuído à maior quantidade de triagem de MC, o aumento na incidência é mais evidente em áreas de baixo nível socioeconômico, onde as pessoas são menos propensas a passarem por uma triagem, sugerindo que o aumento das taxas de incidência não é simplesmente um artefato de triagem.⁴⁴

3.5.3 Mortalidade

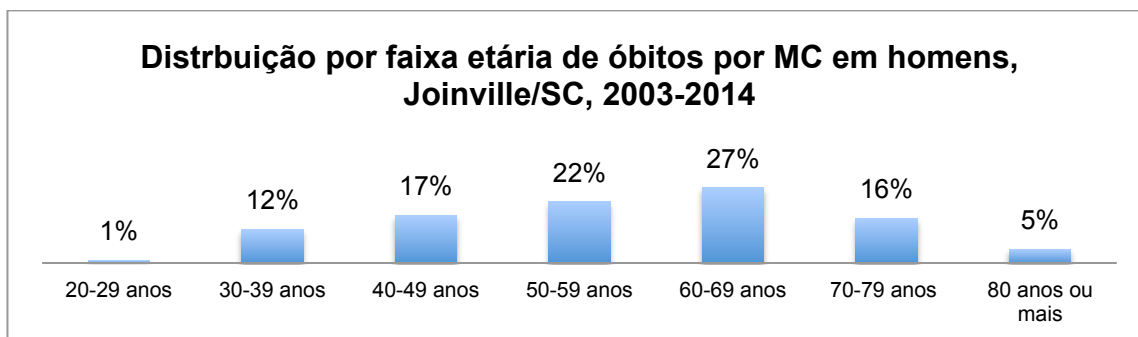
O MC é a forma mais letal entre as neoplasias cutâneas, devido à sua alta probabilidade de gerar metástase, sendo responsável por, aproximadamente, 75% de todas as mortes por câncer da pele.^{2, 64} O número de mortes registradas no Brasil por causa de MC, em 2013, foi de 1.559, sendo 910 homens e 649 mulheres.⁴⁵

Em Joinville, foram registrados 105 óbitos por melanoma cutâneo (CID C43 – Código Internacional de Doença) e 2 óbitos por MC *in situ* (CID D03) entre os anos de 2003 e 2014, correspondendo a 1,89% do total.³⁷

Entre os óbitos por MC (CID C43), a maioria (60,95%) ocorreu em homens, desses sessenta e três eram brancos e um era pardo. Entre as quarenta e uma mulheres registradas, quarenta eram brancas e uma parda. A distribuição dos óbitos, por faixa etária, em homens e em mulheres pode ser observada no Gráfico 02 e 03, respectivamente.³⁷

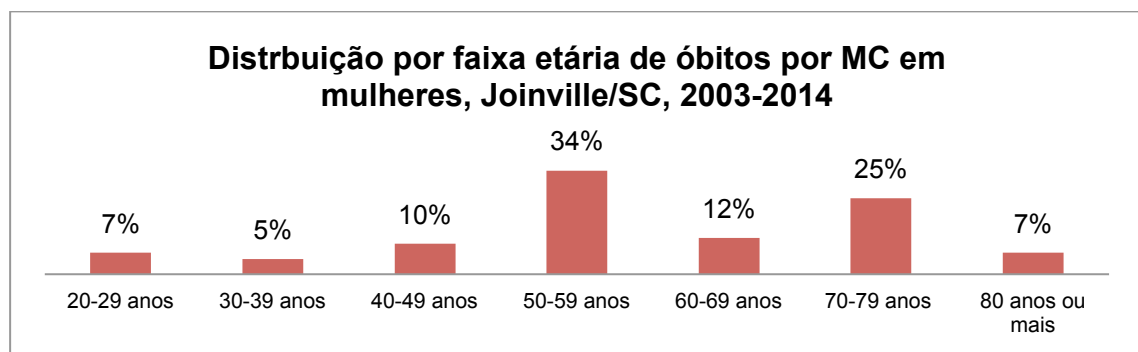
Observa-se menor quantidade de óbitos por melanoma maligno da pele (CID C43) em indivíduos com maior escolaridade em ambos os sexos (Gráfico 04).³⁷

GRÁFICO 02 - Distribuição por faixa etária de óbitos por MC em homens, Joinville/SC 2003-2014



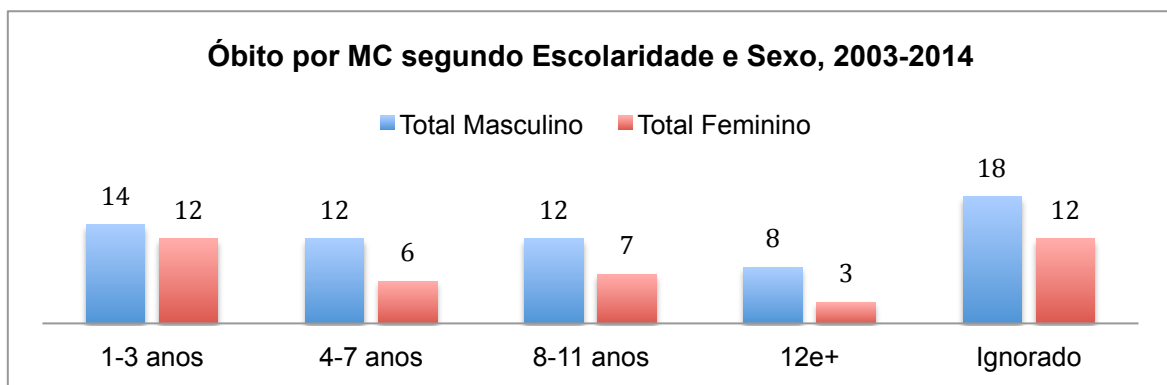
Fonte: DATASUS (2014), adaptado por Steglich³⁷

GRÁFICO 03 - Distribuição por faixa etária de óbitos por MC em mulheres, Joinville/SC, 2003-2014



Fonte: DATASUS (2014), adaptado por Steglich³⁷

GRÁFICO 04 - Óbito por MC segundo escolaridade e sexo, 2003-2014



Fonte: DATASUS (2014), adaptado por Steglich³⁷

Em 2008, mais de 20.000 óbitos por melanoma foram notificados na Europa, com a Europa Central e Oriental tendo a maior parte (35,5%) entre as regiões geográficas européias. A mortalidade por MC continua sendo mais alta na Austrália e na Nova Zelândia.⁴⁴

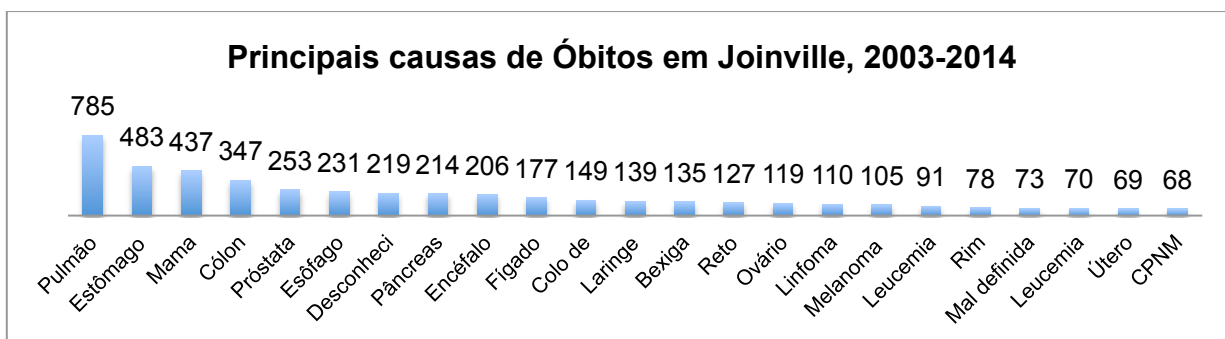
Nos últimos anos, houve melhora da sobrevida, provavelmente devido ao diagnóstico precoce. Dois terços dos MC diagnosticados nos EUA, entre 1985 e 1999, possuíam espessura tumoral inferior a 1 mm, enquanto a proporção dos MC com mais de 2 mm permaneceu estável.⁴³

Sem considerar os CPNM, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, com 91,24/ 100 mil no Sul, 88,06/ 100 mil no Sudeste, 62,55/ 100 mil no Centro-Oeste, 47,46/ 100 mil no Nordeste e 30,16/ 100 mil no Norte. A mortalidade por esse câncer apresenta um perfil ascendente semelhante ao da incidência no Brasil, embora sua magnitude seja mais baixa. Estimam-se 68.800 casos novos de câncer de próstata para o Brasil, no ano de 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de 70,42 casos novos a cada 100 mil homens.³⁶

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo. Cerca de 1,67 milhões de casos novos de câncer de mama foram esperados para o ano de 2012, em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres. Para o Brasil, em 2014, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os CPNM, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres das regiões Sudeste (71,1 / 100 mil), Sul (70,9 / 100 mil), Centro-Oeste (51,3 / 100 mil) e Nordeste (36,7/ 100 mil). Na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (21,3 / 100 mil).³⁶

No mesmo período do estudo, em Joinville, a principal causa de óbito por neoplasia maligna foi a de pulmão, seguida por estômago, mama, colon e próstata. O melanoma da pele foi a 17^a causa de óbito por neoplasia maligna e os CPNM a 23^a (Gráfico 05).³⁷

GRÁFICO 05 - Principais causas de óbitos por neoplasia maligna em Joinville, 2003-2014



Fonte: DATASUS (2014), adaptado por Steglich³⁷

3.5.4 Tipos Histológicos

A classificação modificada da OMS das variantes de tumores melanocíticos malignos da pele⁶⁵ inclui as seguintes:

- **Melanoma extensivo superficial**
- **Melanoma nodular**
- **Lentigo Maligno Melanoma**
- **Melanoma acrolentiginoso**
- **Melanoma lentiginoso da mucosa**
- **Melanoma desmoplásico / neurotrópico**
- **Melanoma originado de nevo azul**
- **Melanoma originado de um nevo congênito gigante**
- **Melanoma na infância**
- **Melanoma nevóide ou de desvio mínimo**
- **Melanoma persistente**
- **Melanoma, sem outras classificações**

A lista da OMS não é exaustiva, existindo vários outros tipos mais raros de MC, como por exemplo, melanoma metaplásico, melanoma spitzóide, melanoma mixóide, melanoma do tipo animal, melanoma em anel de sinete, melanoma de células balonizantes, melanoma dérmico primário, melanoma rabdóide.^{65, 66}

O melanoma pode estar localizado *in situ* (limitado à epiderme) ou pode ser invasivo (tumor que invade a derme).¹⁰ Melanoma invasivo pode ser tumorigênico ("fase de crescimento vertical") ou não tumorigênico ("fase de crescimento radial").

O **melanoma extensivo superficial** (MES) é o tipo mais comum de MC em indivíduos de pele clara, diagnosticados mais frequentemente nas idades de 30 a 60 anos. As principais características clínicas são: lesões pigmentadas discretamente elevadas, de coloração variável (negra, acastanhada, rósea e esbranquiçada), com crescimento assimétrico, bordas geográficas. Esse tipo de MC representa, aproximadamente, 70% dos MC. Pode estar associado a nevus melanocíticos em 30 a 40% dos casos ou iniciar *de novo*.⁴²

O tempo de evolução do MES pode ser de um a cinco anos, tendo uma fase inicial de crescimento radial em nível da epiderme e posteriormente apresentar crescimento vertical, denominado MES com componente papuloso ou nodular e também conter áreas de regressão.⁴²

Quanto ao tipo histológico, a literatura internacional menciona que, em indivíduos de cor branca, predomina o MES, variando de 37,7% no Chile, 43,6% na Argentina, 60% na Espanha, 62% na Suécia até 73,6% na Austrália.⁴³

O **melanoma nodular** (MN) é o segundo tipo de MC mais frequente, correspondendo a 15% dos casos. A idade média de aparecimento é aos 53 anos. Clinicamente, ele inicia com pápula ou nódulo pigmentado, de grande variabilidade clínica, com crescimento vertical, principalmente em áreas expostas à luz solar intermitente, porém pode ocorrer em qualquer parte do corpo, principalmente no tronco, cabeça e pescoço.⁴²

A evolução do MN pode ser de meses a um ou dois anos e apresenta somente a fase vertical, acreditando-se ser seu aparecimento *de novo*, conseqüentemente com diagnóstico tardio, maior espessura e pior prognóstico. A incidência do MN tem se mantido estável nas últimas décadas.⁴²

A maioria dos pacientes com **lentigo maligno melanoma** (LMM) apresenta-se com uma mancha pigmentada que cresce lentamente, geralmente na cabeça ou na região cervical, embora qualquer local anatômico com história de exposição crônica à RUV possa ser acometida. Lesões individuais são caracterizadas por assimetria, bordas

irregulares, variação de cores, diâmetro em crescimento e mudança na aparência ao longo do tempo. Áreas de regressão parcial no interior da lesão não são incomuns. A denominação lentigo maligno foi usada pela semelhança clínica da lesão a um lentigo solar e / ou por alguns autores se esquivarem de rotular essas lesões como um tumor maligno em si. Na verdade, lentigo maligno, também tem sido chamado de melanose de Hutchinson e melanose circunscrita precancerosa de Dubreuilh.⁶⁷

Lentigo maligno é um subtipo de MC *in situ*, e é definido histologicamente como a presença de melanócitos atípicos na camada basal com a presença de elastose solar na região.¹⁰

A idade média dos pacientes com LMM é de 65 anos. Ele representa 5% dos MC e de 10 a 26% deles localizam-se na cabeça e pescoço.⁴²

Outra variante clínica (felizmente rara) de LMM se apresenta como uma placa escamosa, em crescimento, hipopigmentadas ou eritematosas, assemelhando-se a eczema, doença de Bowen (CEC *in situ*), ou de um CBC superficial. Tais casos de melanoma amelanótico *in situ* carecem de características morfológicas clássicas e podem facilmente impedir o diagnóstico clínico. Lentigo maligno amelanótico pode se desenvolver espontaneamente ou pode surgir de um lentigo maligno pigmentado tratado anteriormente.⁶⁷

O termo **melanoma acrolentiginoso** (MAL), cunhado por Reed em 1976, aplica-se ao desenvolvimento de melanoma nas palmas, plantas, e aparelho ungueal, que apresenta diferenças clínicas e histológicas dos MC que se desenvolvem em outras partes do corpo.⁶⁸

MAL é uma entidade patológica com um quadro clínico bem definido: diâmetro maior que 0,7 mm, intensamente pigmentada, plana, mal definida, com bordas irregulares em locais acrais; e a presença de proliferações de células melanocíticas isoladas ao longo da junção dermo-epidérmica. Junto com alguns critérios adicionais, estes achados devem ser suficientes para permitir que o patologista faça o diagnóstico e recomende a excisão completa. Comunicação entre o médico assistente e o patologista facilitará o diagnóstico correto.⁶⁸

MAL é a apresentação clínica mais comum de MC em grupos étnicos não brancos, mas também ocorre em números significativos na América do Norte e Europa.

Apesar de um quadro clínico bem definido, achados histológicos observados em biópsias parciais podem ser muito sutis e confundir os patologistas que lidam com esses casos.⁶⁸

No Brasil, o MAL é o tipo de MC menos comum nos caucasianos (2 a 8%), porém é o mais frequente em indivíduos de negros e amarelos (12 a 22%).⁴²

A doença ocorre principalmente em pacientes idosos. Embora, inicialmente, acreditava-se ser rara em brancos, a diferença é mais uma questão de frequência relativa quando comparado com outros tipos de MC e ocorre em zonas continuamente ou intermitentemente expostas à luz solar. Quando a incidência de MAL é comparada entre as diferentes etnias, o número parece bastante similar. É a baixa frequência de MC em outras partes do corpo que faz MAL um assunto tão importante em populações não-brancas, em áreas tão diversas como a Ásia, América Latina, África e Oriente Médio. Populações latino-americanas parecem ter a maior proporção de MAL, quando comparado com outros tipos de MC.⁶⁸

Embora a maioria dos MC seja de cor marrom-escura devido à deposição de melanina, alguns variam entre a cor da pele até o rosa-avermelhado.⁴¹ Todas as quatro variantes principais de MC podem ser amelanóticas.⁴² Lesões de melanoma amelanótico (MMA) e melanoma hipomelanótico (MMH) representam, aproximadamente, 2 a 8 % de todos os MC, respectivamente. A escassez de pigmentação torna difícil a identificação deste tipo de tumor que podem ser confundidos com CBC, CEC, doença de Paget e lesões benignas como dermatites, granuloma piogênico e verrugas virais. MMA e MMH apresentam-se como MC primários, melanomas recorrentes ou metástases de melanomas primários pigmentados. Estas lesões podem ocorrer sem as características comumente vistas em outros MC, como assimetria e alteração da pigmentação, frequentemente levando ao diagnóstico errôneo e tratamento inadequado.⁶⁹

Sob inspeção dermatoscópica o MMA não tem nenhuma pigmentação melânica. O MMH pode se apresentar como lesão parcialmente pigmentada com áreas de pigmentação melânica em menos de 25% do total da área de superfície, ou como lesão de cor clara apenas com pigmentação marrom clara, azul clara, ou cinza clara que pode ocupar mais de 25% da área de superfície total – neste caso não se encontra

pigmentação marrom escura, azul profunda, ou preta.⁶⁹

Melanoma dérmico primário (MDP) é um subtipo de melanoma confinado à derme e / ou tecido celular subcutâneo sem um componente epidérmico, o qual pode ser impossível de distinguir morfológicamente do MC metastático. O diagnóstico de MDP requer excluir a possibilidade de metástase de um MC primário.⁷⁰

A literatura existente sugere uma sobrevida em longo prazo incrivelmente boa em comparação com MC convencionais com estadiamento semelhante. Diferenciar um MDP de um MC metastático tem implicações significativas para o estadiamento e a terapêutica. Embora a maioria dos pacientes com MDP, incluindo aqueles com Breslow maiores, têm excelente sobrevida a longo prazo (80% -100%), a presença de MC metastático indica o estágio da doença IIIC com cerca de 24% de sobrevida em 10 anos. Os pacientes com doença em estágio IIIC geralmente são candidatos para terapia adjuvante ou a protocolos mais agressivos. Para os pacientes com MDP a excisão com ou sem a pesquisa de linfonodo sentinela e seguimento clínico pode ser um tratamento adequado. A nível histológico esta distinção é às vezes impossível. A grande maioria dos casos pode ser seguramente diagnosticada com base nas conclusões da anamnese e exame clínico; no entanto, haverá uma proporção de casos em que, apesar da informação clínica adequada, pode não ser possível fazer essa diferenciação.⁷⁰

Melanoma de células claras é uma variante extremamente rara de MC que tem sido relatado na pele e em locais extracutâneos. O diagnóstico preciso de melanoma de células claras exige a integração dos achados imuno-histoquímicos e morfológicos, com estudos moleculares para descartar sarcoma de células claras. O diagnóstico diferencial inclui MC, carcinoma, tumor de células epitelióides perivascular, e sarcoma de células claras epidermotrópico. A rara morfologia de células claras pura ocorre devido ao acúmulo de glicogênio intracitoplasmático.⁷¹

O melanoma tipo de animal (MTA) é um subtipo raro de MC com melanócitos dérmicos epitelióides e fusiformes fortemente pigmentados. O termo "melanoma do tipo animal" foi proposto por Clark e Guerry em 1990, para descrever a entidade inicialmente descrita, em 1925, por Darier como "melanossarcoma". O MTA parece ter características clínicas, histológicas e prognósticas distintas das outras variantes de

MC. A sua classificação como um verdadeiro subtipo de MC é debatida. Alguns relatos sugerem que o MTA é menos agressivo do que as variantes comuns de MC; no entanto, MTA não está bem caracterizado. Ele parece afetar igualmente homens e mulheres, o que é diferente dos tipos mais comuns de MC, onde a incidência é maior em homens em comparação com as mulheres.⁷²

O diagnóstico histopatológico do MTA é um desafio por causa da sobreposição de funções com várias outras proliferações melanocíticas dérmicas e a falta de critérios diagnósticos histológicos universalmente aceitos. Alguns autores têm afirmado que os índices de positividade na pesquisa de linfonodo sentinela do MTA são mais elevados do que para os subtipos de MC mais comuns. O prognóstico do MTA parece ser melhor do que o MC convencional, com apenas 5 óbitos relatados em 190 casos; no entanto, a mediana de acompanhamento foi de apenas 36 meses.⁷²

3.5.5 Diagnóstico

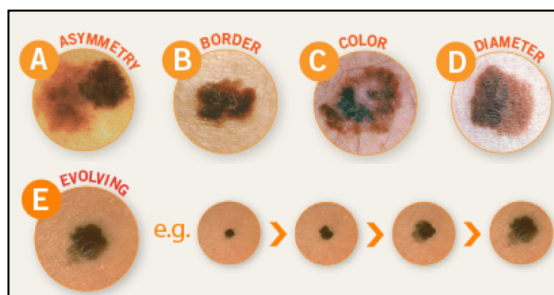
A incidência do MC continua a aumentar rapidamente, tornando o reconhecimento oportuno, avaliação e manejo uma importante prioridade de saúde pública.^{70, 73}

Ao contrário de outras doenças malignas como o câncer da mama e do cólon, o MC tem o potencial de ser detectado nos estágios iniciais por um exame físico não-invasivo, e detectado tanto pelo paciente como pelo médico.¹⁴

Antes de 1980, o diagnóstico do MC era muitas vezes feito por características macroscópicas grosseiras da lesão, como ulceração e sangramento. Como esses achados são geralmente encontrados em lesões avançadas, eles eram de pouca valia para o reconhecimento de lesões iniciais. Nessa época, novos estudos começaram a demonstrar que outras características, como mudança na cor e no tamanho, estariam mais associadas ao reconhecimento de MC iniciais.⁷⁴

Publicado originalmente em 1985, o acrônimo "ABCD" (assimetria, irregularidade da borda, variação de cores, e diâmetro maior de 6 mm) representa, até hoje, os critérios mais amplamente adotados e divulgados para a comunidade e para a educação médica para a detecção visual de MC (Figura 07).^{74, 75} Em 2004, a letra E (de evolução) foi adicionada como critério de reconhecimento.⁷⁴

FIGURA 07 - Critérios ABCDE para detecção de câncer da pele



Legenda: A = assimetria (*asymmetry*) – uma metade é diferente da outra. B = bordas (*border*) – irregulares, mal definidas. C = cor (*color*) – varia de uma área para outra, tons de marrom ou preto e até mesmo branco, vermelho ou azul. D = diâmetro (*diameter*) – melanomas geralmente têm mais de 6 mm (o tamanho de uma borracha de um lápis) quando diagnosticado, mas eles podem ser menores. E = evolução (*evolving*) – um nevo ou uma lesão da pele se parece diferente das demais ou está mudando em tamanho, forma ou cor.

Fonte: Tsao *et al* (2015), adaptado por Steglich⁷⁴

A intenção era ser um mnemônico simples e direto, porém, o acrônimo não abrange características de vários MC potencialmente fatais, como o MN, e não é assimilado facilmente pela comunidade.^{74, 76}

Já que a duração média de detecção do MN é estimada em apenas 5 meses, em comparação com 9 meses para o subtipo MES, alguns autores têm proposto um maior enfoque na evolução da lesão para melhorar a detecção precoce do subtipo MN. Críticas ao critério “D” (diâmetro > 6 mm) resultam de dados que mostram que quase um terço dos MC na prática dermatológica tinha um diâmetro inicial igual ou menor que 6 mm.⁴⁴

O conceito do sinal do “patinho feio” chama a atenção para a identificação de lesões individuais que diferem do fenótipo dos nevos do paciente, e tem sensibilidade de 89% para os dermatologistas gerais.⁴⁴

A confirmação do diagnóstico de MC requer a obtenção de uma biópsia de pele. No entanto, o MC pode ser difícil de distinguir de um nevo melanocítico, e a obtenção de grande quantidade de biópsias, o que frequentemente ocorre em pacientes com risco elevado de MC, está associada com alto custo e morbidade.⁷⁷

Métodos não invasivos podem facilitar o diagnóstico precoce de MC. A dermatoscopia é uma tecnologia que facilita o exame clínico e o diagnóstico de MC, ajudando a distinguir aquilo que o olho nu não é capaz de fazer. A dermatoscopia é

capaz de aumentar a confiança de que uma lesão é benigna ou maligna, e sua sensibilidade diagnóstica aumenta em profissionais experientes.⁷⁸

Após uma formação adequada, a dermatoscopia aumenta a sensibilidade média de diagnóstico de MC de 74% ("olho nu") para 90%, sem redução significativa da especificidade. A inspeção visual combinada ao exame dermatoscópico resulta em menor quantidade de realização de biópsias. A utilização de dermatoscopia diminuiu o número de lesões benignas excisadas em 63,5%.⁴⁴

Fotografias padronizadas de todo o corpo (TBP) pode completar a avaliação dermatoscópica para a detecção precoce e ajuda no autoexame da pele. MC encontrados através de TBP com dermatoscopia digital sequencial foram mais finos do que MC encontrados através de métodos de rastreio tradicionais. O "método 2 passos" em uma coorte maior de pacientes de alto risco demonstrou que após 10 anos de acompanhamento regular com dermatoscopia associado a TBP, quase 40% dos MC diagnosticados corresponde a lesões não sob vigilância dermatoscópica inicial, indicando que os métodos combinados aumentam a detecção de MC.⁴⁴

Uma biópsia excisional de toda a lesão clinicamente visível, com uma margem estreita de 1 a 2 mm de pele aparentemente normal adjacente, é a técnica de biópsia de escolha quando se suspeita de melanoma; as biópsias por *shaving* devem ser evitados. Uma biópsia por *shaving* profundo pode ser satisfatório quando a lesão é plana e a suspeita de melanoma não é alta.⁷⁸

A espessura máxima do tumor (Breslow) é medida com um micrômetro ocular calibrado em um ângulo reto com a pele normal adjacente. O ponto de referência é a camada granulosa superior da epiderme da pele ou, se a lesão estiver ulcerada, a base da úlcera. O ponto de referência mais baixo é o ponto mais profundo da invasão de tumor (isto é, o bordo de uma única massa ou um grupo isolado de células de profundidade para a massa principal).⁶⁵

Se o tumor estiver seccionado pela margem profunda da amostra, a profundidade pode ser indicada como "pelo menos ___ mm" com um comentário explicando a limitação de avaliação de espessura.⁶⁵

O nível anatômico do tumor (nível de Clark) é definido da seguinte forma: I Tumor intraepidérmico; II Tumor presente na derme papilar; III Tumor preenche e

expande a derme papilar; IV Tumor invade a derme reticular; V Tumor invade o tecido celular subcutâneo.⁶⁵

3.5.6 Classificação e Estadiamento

Todo paciente com diagnóstico de MC deve ser estadiado conforme o sistema preconizado pela AJCC (Comissão Americana Conjunta para Câncer). Esse sistema de estadiamento embasou-se na coleta de dados de pacientes acompanhados em múltiplas instituições de vários países e reflete fatores prognósticos consistentemente identificados e comprovados estatisticamente.⁷⁹

A classificação para a lesão primária (T), para os linfonodos regionais (N) e para metástases distantes (M) da sétima edição do manual de AJCC estão definidas no Quadro 01. Os grupos de estadiamento são definidos no Quadro 02.^{78, 79}

Após 40 anos fazendo parte do estadiamento do MC, o nível de Clark não é mais recomendado como critério de estadiamento, uma vez que não é um fator prognóstico independente quando a taxa mitótica é incluída na análise. A taxa de mitose substitui, portanto, o nível de invasão de Clark como principal critério para a definição de melanoma T1b. Portanto, o nível de invasão de Clark não é mais rotineiramente considerado na definição de melanomas T1, exceto em raras circunstâncias em que o nível de Clark IV ou V é referido como um critério terciário para casos T1b sem ulceração e quando a taxa de mitose não pode ser determinada com precisão.^{65, 78}

A distinção entre T1a e T1b é de importância clínica significativa, uma vez que a AJCC recomenda que a pesquisa do linfonodo sentinela seja considerada para MC estágio T1b e acima.⁶⁵

O comitê de Estadiamento de Melanoma da AJCC recomenda que a pesquisa de linfonodo sentinela seja realizada como um procedimento de estadiamento em pacientes para os quais as informações serão úteis no planejamento de tratamentos subsequentes e regimes de acompanhamento. Especificamente, o procedimento deve ser discutido com (e recomendado para) pacientes saudáveis que tem melanomas T2, T3, T4 e os linfonodos regionais clinicamente não envolvidos; o procedimento deve ser recomendado seletivamente para pacientes com melanomas T1b. Evidências sugerem que melanomas T1 com uma taxa de mitose de 1 / mm² e uma espessura de $\geq 0,76$ mm

estão associados com um risco de, aproximadamente, 10% de metástases ocultas em seus linfonodos sentinela.⁷⁸

QUADRO 04 - Classificação TNM para MC

CATEGORIA T	
Tis	Melanoma <i>in situ</i> (Clark nível I) (hiperplasia melanocítica atípica, displasia melanocítica importante, lesão maligna não invasiva)
T1a	Tumor com até 1 mm de espessura, sem ulceração e < 1 mitose/mm ²
T1b	Tumor com até 1 mm de espessura, com ulceração ou ≥ 1 mitose/mm ²
T2a	Tumor com mais de 1 mm porém com até 2 mm de espessura, sem ulceração
T2b	Tumor com mais de 1 mm porém com até 2 mm de espessura, com ulceração
T3a	Tumor com mais de 2 mm porém com até 4 mm de espessura, sem ulceração
T3b	Tumor com mais de 2 mm porém com até 4 mm de espessura, com ulceração
T4a	Tumor com mais de 4 mm de espessura, sem ulceração
T4b	Tumor com mais de 4 mm de espessura, com ulceração
CATEGORIA N	
N0	Ausência de metástases em linfonodo regional
N1a	Metástase microscópica ^a em apenas um linfonodo
N1b	Metástase macroscópica ^b em apenas um linfonodo
N2a	Metástase microscópica ^a em dois ou três linfonodos regionais
N2b	Metástase macroscópica ^b em dois ou três linfonodos regionais
N2c	Satélite* ou metástase em trânsito** sem metástase linfonodal regional
N3	Metástase em 4 ou mais linfonodos regionais, ou linfonodos coalescentes, ou satélite(s) / metástase(s) em trânsito com metástase(s) em linfonodo(s) regional
CATEGORIA M	
M0	Sem metástases distantes
M1a	Metástases distantes na pele, subcutâneo ou linfonodos não regionais e nível sérico de desidrogenase láctica normal (DHL)
M1b	Metástases no pulmão e nível sérico de DHL normal
M1c	Metástases em outros locais, ou qualquer local com aumento do nível sérico de DHL

Notas:

^aMetástases microscópicas são diagnosticadas após biópsia do linfonodo sentinela.

^b Metástase macroscópica são definidas como metástases linfonodais clinicamente detectáveis e confirmados histologicamente.

* Satélites são ninhos tumorais ou nódulos (micro ou macroscópicos) até 5 cm do tumor primário.

** Metástases em trânsito envolvem a pele e o tecido subcutâneo com distância superior a 5 cm do tumor primário mas não além dos linfonodos regionais.

Fonte: Balch (2009), Sanches (2014)^{78, 79}

QUADRO 05 - Estadiamento Clínico para MC (AJCC, 2009)

Estadiamento clínico do melanoma (AJCC, 2009)			
0	Tis	N0	M0
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
II A	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
II B	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
II C	T4b	N0	M0
III A	T1-4a	N1a, N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a, N2a	M0
	T1-4a	N1b, N2b, N2c	
III C	T1-4b	N1b, N2b, N2c, N3	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Balch (2009), Sanches (2014) ^{78, 79}

Estes critérios de estadiamento do MC primário devem ser utilizados para todos os padrões de crescimento de MC, mas não se aplicam aos melanomas oculares e de mucosa.⁷⁸

Um laudo de melanoma deve conter dados sobre: o tipo de procedimento, localização, subtipo histológico, espessura do tumor (Breslow) e nível anatômico (Clark), ulceração, margens, taxa de mitoses, microsatelitose, invasão vascular, invasão perineural, linfócitos infiltrando o tumor, regressão tumoral, padrão e fases de crescimento, linfonodos, agrupamento no TNM e estadiamento.⁶⁵

Após o diagnóstico o paciente deve ser submetido à anamnese criteriosa e exames dermatológicos e clínicos completos, com cuidadosa avaliação das cadeias linfonodais. Não há consenso sobre quais exames auxiliares de diagnóstico devem ser solicitados (Quadro 03).⁷⁹

QUADRO 06 - Avaliação inicial do paciente com MC

Avaliação inicial do paciente com melanoma	
Melanoma	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Estádio 0 <i>in situ</i>	- nenhum exame de rotina
Estádio IA ($\leq 0,75$ mm espessura, sem ulceração, < 1mitose/mm ²) Estádio IB ($\leq 0,75$ mm espessura, com ulceração,e/ou ≥ 1 mitose/mm ²)	- nenhum exame de rotina
Estádio IA (0,76 mm espessura, sem ulceração,< 1mitose/mm ²)	- Discutir e considerar BLNS - Exames de imagem e laboratoriais de rotina não são recomendados - Exames de imagem (TC, PET/CT, RM) apenas para avaliar sinais e sintomas específicos
Estádio IB, Estádio II 0,76-1mm de espessura, com ulceração ou ≥ 1 mitose/mm ² ou > 1 mm de espessura, qualquer característica, N0	- Discutir e oferecer BLNS - Exames de imagem e laboratoriais de rotina não são recomendados - Exames de imagem (TC, PET/CT, RM) apenas para avaliar sinais e sintomas específicos
Estádio III Linfonodo sentinela positivo	- Considerar realizar exames de imagem de base e para avaliar sinais e sintomas específicos (TC, PET/CT, RM)
Estádio III Linfonodos clinicamente positivos	- Prefere-se a aspiração por agulha fina, se possível, ou biópsia de linfonodo - Recomendar realizar exames de imagem de base e para avaliar sinais e sintomas específicos (TC, PET/CT, RM)
Estádio III Em trânsito	- Prefere-se a aspiração por agulha fina, se possível, ou biópsia - Recomendar realizar exames de imagem de base e para avaliar sinais e sintomas específicos (TC, PET/CT, RM)
Estádio IV Metastática	- Caso não tenha tecido arquivado para análise genética, prefere-se a biópsia em vez da aspiração por agulha fina - DHL - Recomendar TC (tórax, abdomen e pelve), RM do sistema nervoso central, e/ou PET/CT de base para avaliar sinais e sintomas

Notas: BLNS: biópsia de linfonodo sentinela; TC: tomografia computadorizada; RM: ressonância magnética; PET/TC: tomografia por emissão de pósitrons.

Fonte: Balch (2009), Sanches (2014) ^{78, 79}

3.5.7 Prognóstico

O prognóstico do MC depende significativamente do Breslow no momento do diagnóstico.⁷⁸ Fatores prognósticos adotados no melanoma em adultos incluem espessura primária da lesão, ulceração, mitoses, comprometimento dos

linfonodos, metástases em trânsito ou satélite, nível de lactato de hidrogenase sérica e metástases viscerais.⁴⁶

Muitos estudos relatam que as mulheres tem um prognóstico melhor quando comparadas aos homens, mesmo em pacientes com metástases regionais. A idade do paciente é outro fator prognóstico importante, já foi demonstrado que a cada aumento de 10 anos de idade há redução na taxa de sobrevida de 5 e de 10 anos. MC em extremidades tem um prognóstico melhor daqueles na cabeça, pescoço e tronco.⁸⁰

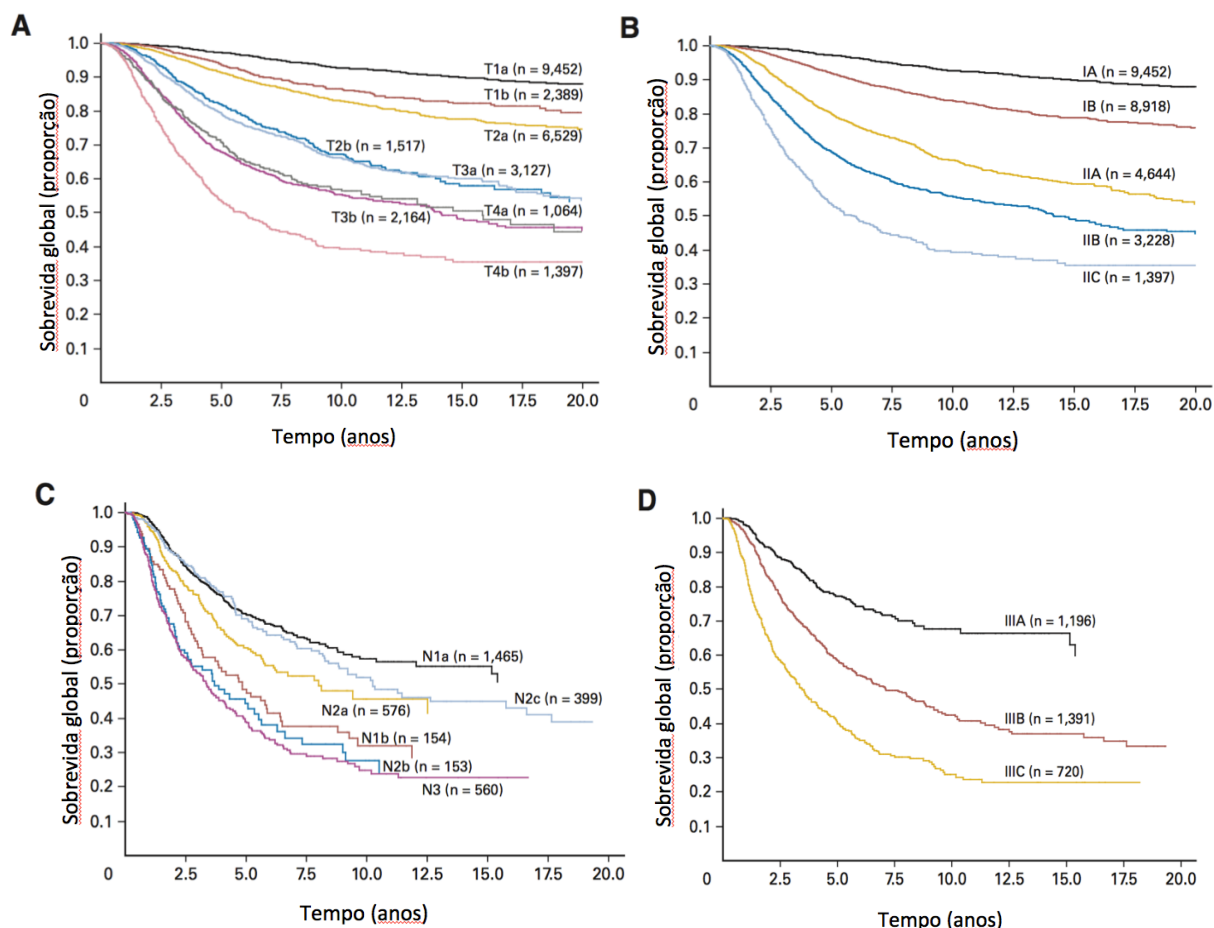
A presença de ulceração parece ser um marcador para a desregulação do sistema de replicação de DNA que está relacionada com a progressão do MC e, portanto, quando presente, representa um prognóstico pior.⁵⁶

As taxas de sobrevida em 5 anos e em 10 anos são baseadas na classificação TNM e variam de 97% a 93% para pacientes com melanomas T1aN0M0, a 53% e 39%, para pacientes com melanomas T4bN0M0 ($p<.0001$; Gráfico 06A). A taxa de sobrevida em 10 anos varia de 93% para estágio IA a 39% para melanoma estágio IIC ($p<.0001$; Gráfico 06B).⁷⁸

Entre os pacientes com melanomas T1 (≤ 1.00 mm de espessura), a taxa de sobrevida em 10 anos foi de 92%, enquanto foi de 80% nos pacientes com melanoma T2 (1.01 a 2.00 mm de espessura) e 63% nos pacientes com melanoma T3 (2.01 a 4.00 mm de espessura, e 50% nos pacientes com melanoma T4 (mais de 4.00 mm de espessura) ($p<.0001$).⁷⁸

A taxa de sobrevida em 5 anos variou de 70% em pacientes com melanomas T1-4N1aM0 a 39% em pacientes com melanomas T1-4N3M0 ($P<.0001$; Gráfico 06C). Na ausência de comprometimento linfonodal regional, pacientes com metástases em trânsito ou satélite (N2c) tem taxa de sobrevida de 5 e 10 anos de 69% e 52%, respectivamente (Gráfico 06C), enquanto aqueles com a combinação de metástase em trânsito ou satélite e com metástase em linfonodo regional (N3) tem taxas de sobrevida de 46% e 33%, respectivamente. A taxa de sobrevida com subcategorias do estágio III foi 78%, 59%, e 40% para pacientes com estágio IIIA, IIIB, e IIIC, respectivamente ($P<.0001$; Gráfico 06 D).⁷⁸

GRÁFICO 06 - Curvas de sobrevida de MC para as diferentes categorias T



Legenda: Curvas de sobrevida global comparando (A) as diferentes categorias T do estadiamento da AJCC, (B) grupos de estadiamento para os estádios I e II. Para os pacientes com estádios III, as curvas de sobrevida são comparadas e demonstradas (C) as diferentes categorias de N e (D) os subgrupos de pacientes com estágio III.

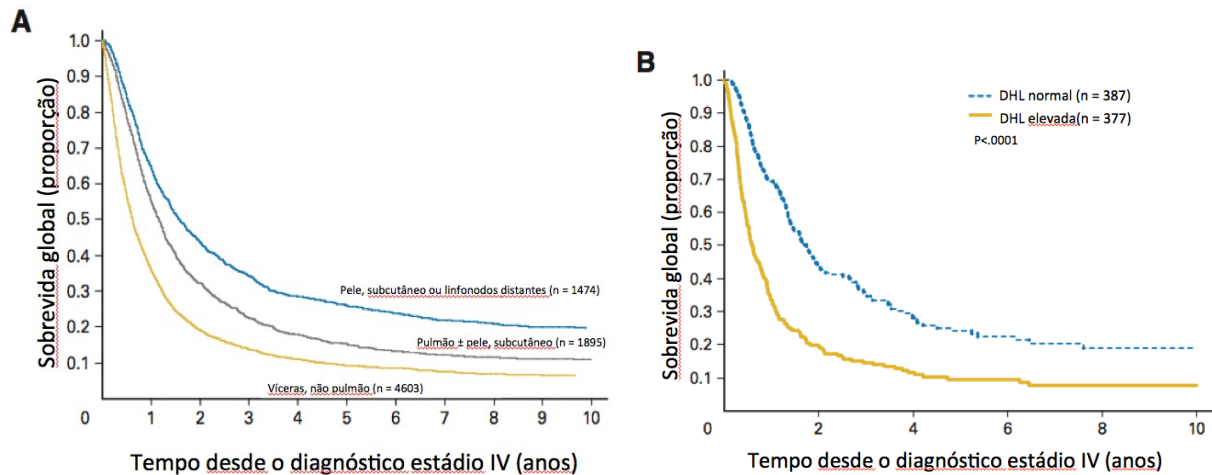
Fonte: Balch (2009) ⁷⁸

Pacientes com metástases distantes na pele, subcutâneo, ou metástase linfonodas não regionais e nível de DHL normal (M1a) tem um prognóstico relativamente melhor quando comparados com aqueles pacientes com metástases localizadas em qualquer outro sítio anatômico distante (Gráfico 07 A). Pacientes com metástase em pulmão (com uma combinação de metástase em pulmão e pele ou subcutâneo) e nível de DHL normal são categorizados como M1b e tem prognóstico intermediário. Aqueles pacientes com metástases em qualquer outro órgão ou em qualquer localização com nível elevado de DHL (M1c) tem o pior prognóstico (Gráfico

07 A e B).⁷⁸

O prognóstico e os fatores prognósticos em crianças são menos definidos. Em crianças, sexo masculino e lesões no tronco foram associados com pior prognóstico.⁴⁶

GRÁFICO 07 - Sobrevida global de acordo com a classificação do AJCC em M1a, M1b e M1c



Legenda: Curva de sobrevida de pacientes com MC metastáticos em sítios distantes (estádio IV) por subgrupo (A) e por sítio de doença metastática e nível de DHL (B). As curvas do gráfico (A) são baseadas unicamente no sítio das metástases. O número de pacientes está descrito entre parênteses.

Fonte: Balch (2009)⁷²

Após a definição da espessura do MC deve-se proceder à ampliação das margens de segurança. O principal tratamento para o MC é a excisão cirúrgica. Terapias adjuvantes sistêmicas e radioterapia podem ser consideradas para pacientes com melanomas de alto risco, incluindo aqueles com comprometimento de linfonodos e metástases à distância. No entanto, a maioria dos tratamentos sistêmicos não mostrou melhora da sobrevida, e a sobrevida é pobre para melanomas regionalmente avançados (estádio III) e metastáticos (estádio IV).⁶⁴

3.5.8 Risco de um segundo melanoma

A história de MC prévio está entre os preditores mais fortes para o desenvolvimento de um MC subsequente e, em menor medida para CBC ou CEC. Portanto, a prevenção secundária é fundamental em pacientes com um melanoma prévio e estes doentes devem ser bem informados sobre o risco de câncer da pele

subsequente e proteção solar.²

Com base em estimativas recentes, existem cerca de 750.000 sobreviventes de MC nos Estados Unidos. O papel da RUV no desenvolvimento de melanoma primário e subsequente tem sido bem estabelecido. Outros fatores, como nevos atípicos, história familiar ou pessoal de melanoma, pele clara, queimaduras graves com bolhas, e enfraquecimento do sistema imune também tem sido implicados no desenvolvimento de melanoma em vários estudos. Estudos anteriores mostraram que sobreviventes de MC tem maior risco de desenvolver cânceres primários subsequentes do esôfago, linfoma não-Hodgkin, sarcoma de tecido mole, melanoma subsequente, e tireoide, próstata, mama feminina, e tumores renais. É possível que alguns destes tumores primários coexistiam antes do diagnóstico de melanoma e/ou que tenham sido diagnosticados subsequentemente ou surgiram após o tratamento com radioterapia.⁸¹

Balamurugan *et al*, em 2011, publicaram um estudo que analisou os riscos e a magnitude de tumores primários subsequentes em um grande número de sobreviventes de MC *in situ* (n = 40.881) usando um registro de base populacional. Neste, 3004 homens foram diagnosticados com tumores primários subsequentes, demonstrando um aumento de risco de 32% para tumores de todos os locais; e 1448 mulheres tiveram tumores primários subsequentes, demonstrando um aumento de risco de tumores primários subsequentes de todos os locais de 35%.⁸¹

Durante o período analisado foi demonstrado um risco de 8 vezes em homens e de 12 vezes em mulheres para o diagnóstico de melanoma invasivo subsequente em todos os grupos etários com 15 anos de idade ou mais, confirmando que MC *in situ* é um forte fator de risco para o desenvolvimento posterior de um MC invasivo.⁸¹

Foi observado entre os homens e as mulheres com MC *in situ* um risco elevado de leucemia linfocítica crônica posterior, especialmente após o primeiro ano do diagnóstico do caso índice. É menos provável que esse achado seja resultado do aumento da vigilância médica, e o papel do estado imunológico deficiente do paciente deve ser considerado. Menos de 0,1% (n = 28) dos pacientes com MC *in situ* receberam radioterapia como uma forma de tratamento, sendo pouco provável que esta tenha contribuído para o aumento do risco. Além disso, o risco elevado de câncer de próstata entre os homens e de câncer de tireóide entre as mulheres, especialmente

após 12 meses do diagnóstico do caso índice, diminui a probabilidade que o viés de detecção seja o responsável por estes resultados, e sugerem que fatores de risco comuns, tais como exposições genéticas ou ambientais, sejam os responsáveis.⁸¹

Uma história positiva de MC está relacionada com um risco 10 vezes maior para desenvolver um MC subsequente. Estes tendem a serem mais finos do que os MC primários, provavelmente por causa da intensificação dos exames físicos durante o seguimento clínico.²

Após estratificar por sexo, as proporções combinadas de tumores de pele subsequente após um melanoma foram maiores para os homens em comparação às mulheres [homens: melanoma 3,9% (IC 95% 2,9-5,2), n = 15; CBC 4,9% (IC 95% 3,7-6,4), n = 2; CEC 1,2% (IC 95% 0,3-4,7), n = 2; e, as mulheres: 3,3% (IC 95% 2,5-4,4) de MC, n = 15; CBC 2,7% (IC 95% 1,5-4,7), n = 2; a CEC 0,6% (IC 95% 0,1-2,8), n = 2].²

O risco aumentado de desenvolver um MC, CBC ou CEC após o primeiro MC sugere uma etiologia parcialmente comum de campo de cancerização induzido pela RUV e predisposição genética entre estes três tipos de câncer da pele. O risco é duas vezes maior para se desenvolver um CBC do que um CEC após o melanoma. Uma explicação para este fenômeno poderia ser o fato de que o CBC e o melanoma compartilham a exposição intermitente à RUV e queimaduras solares como fator de risco comum, enquanto o desenvolvimento do CEC está associado à exposição cumulativa à RUV. Mais provavelmente, o risco aumentado de desenvolver um CEC após um melanoma pode ser impulsionado pelo subtipo de LMM, que é mais frequentemente localizado na face e também está associado com níveis crônicos e elevados de exposição à RUV.²

Portanto, pacientes com MC precisam ser informados sobre seu risco persistente futuro, devem ser motivados a realizar o autoexame e, se possível, terem toda a pele do corpo examinada anualmente, por pelo menos 5 anos ou mesmo ao longo de toda a vida (duração de follow-up continua a ser discutível e difere de país para país) por médicos treinados, a fim de detectar precocemente um segundo melanoma.²

3.5.9 Melanoma na infância

Melanomas que se desenvolvem em indivíduos antes do início da puberdade são denominados melanomas da infância e, a seguir, eles são designados como melanomas em adolescentes, com o limite de idade de 18 a 20 anos. Melanomas na infância podem ser sub-categorizados: 1) melanoma congênito (início intrauterino ao nascimento), 2) melanoma infantil (do nascimento até um ano de idade), e 3) o melanoma na infância (um ano até o início da puberdade).⁸²

Pacientes com menos de 20 anos de idade representam 2% de todos os melanomas relatados e os pré-púberes apenas 0,4%.⁷⁵ A incidência ajustada por idade de MC está aumentando rapidamente nos Estados Unidos. A taxa de aumento em todas as faixas etárias foi de 2,8% ao ano entre 1981 e 2001 e em crianças e adolescentes (idade < 20 anos) foi de 1,1% ao ano entre 1975 e 2001.⁴⁶

MC em crianças, especialmente as pré-púberes, são mais frequentemente amelanóticos, nodulares, e mais espessos no momento do diagnóstico do que melanomas em adultos.⁷⁵

Microscopicamente, proliferações melanocíticas duvidosas com potencial maligno indeterminado criam dilemas diagnósticos adicionais.⁷⁵

Foi demonstrado que o melanoma na infância muitas vezes se apresenta de forma não usual e os parâmetros clínicos convencionais amplamente utilizados para o diagnóstico (ABCD) não conseguem identificar um subconjunto significativo de MC. A inaplicabilidade dos subtipos de melanoma de adultos para a maioria dos melanomas da infância também contribui para o atraso no diagnóstico nessa população.⁷⁵

Um estudo americano descreveu que a maioria das crianças mais jovens teve melanomas amelanóticos, simétricos, com bordas regulares, cor uniforme, e diâmetros iguais ou inferiores a 6 mm. Já os MC em crianças mais velhas foram igualmente divididos entre a regra convencional do ABCD e características não usuais.⁷⁵

Fatores de risco para MC pediátrico incluem nevo melanocítico congênito gigante, nevos melanocíticos atípicos ou numerosos, fenótipo sensível ao sol, história familiar de melanoma, defeitos de reparo do DNA (xeroderma pigmentoso), imunossupressão, RUV, e história de doença maligna.⁷⁵

Com base nestes achados, foram sugeridos os seguintes critérios para serem

usados em crianças além dos critérios ABCDE existentes: A = amelanótico; B = sangramento; C = cor uniformidade; D = *de novo*, qualquer diâmetro; E = elevado; F = firme; G = crescimento progressivo há 1 mês.⁷⁵

A maioria dos casos de MC na infância se apresentou como MN, Spitzoides, ou melanomas inclassificáveis. É interessante ressaltar que a maioria dos MC resultou na morte dos pacientes e que 44% não foi passível de classificação por dermatopatologistas experientes usando os subtipos convencionais de adultos.⁷⁵

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho e local do estudo

Trata-se de estudo observacional, transversal, retrospectivo no qual se analisaram os casos de MC primário registrados entre os anos de 2003 e 2014 na população residente em Joinville, SC. Este recorte temporal foi definido em função da disponibilidade dos registros nas bases de dados dos laboratórios participantes do estudo.

Segundo dados do IBGE, o município de Joinville possuía cerca de 554 mil habitantes em 2014.²⁰ O SUS municipal conta com 55 unidades básicas de saúde, dezessete serviços de especialidades médicas e não médicas que fornecem retaguarda assistencial e de apoio diagnóstico para a rede de atenção primária, três unidades de Prontos Atendimentos 24 horas e uma rede hospitalar pública composta por dois hospitais públicos gerais, um hospital geral privado conveniado ao SUS, um hospital infantil regional gerido por uma organização social e uma maternidade pública regional. A rede privada de assistência conta com todas as especialidades médicas e não médicas atuando em consultórios e em dois hospitais gerais que atendem pacientes portadores de convênios com planos de saúde e seguros saúde e pacientes particulares.

Os três laboratórios de Anatomia Patológica que funcionam no município, Centro de Diagnósticos Anatomopatológicos (CEDAP), Centro Anatomo Patológico (CAPI) e Laboratório de Patologia do Hospital Dona Helena (HDH), são responsáveis pelo diagnóstico de todos os pacientes residentes em Joinville e na região.

Joinville é a cidade de referência em saúde no norte do estado de Santa Catarina. Algumas prefeituras de municípios vizinhos tem contrato de prestação de serviço com os laboratórios de Anatomia Patológica de Joinville, enviando parte dos seus exames anatomopatológicos para serem analisados em Joinville. A Prefeitura Municipal de Saúde de Joinville tem contrato de prestação de serviços com o laboratório CEDAP, para onde encaminha todos os exames anatomopatológicos originados nas instituições de saúde públicas de Joinville.

Pacientes com diagnóstico de câncer são atendidos pelo SUS no Centro de

Assistência de Alta Complexidade em Oncologia e também pelo sistema privado.

4.2 Procedimentos metodológicos

Por meio da revisão dos laudos emitidos, foram coletados os dados de todos os casos de MC primário diagnosticados histopatologicamente nos três laboratórios de Anatomia Patológica entre janeiro de 2003 e dezembro de 2014.

No laboratório CEDAP a coleta de dados foi realizada utilizando o descritor “melanoma” e “lentigo maligno” no campo diagnóstico e o descritor “pele e/ou cutâneo” no campo órgão acometido para identificar e selecionar todos os laudos de MC em seu banco de dados eletrônico.

No laboratório CAPI a coleta de dados foi realizada utilizando o termo “melanoma” para identificar todos os laudos que continham esta palavra no campo diagnóstico em seu banco de dados eletrônico.

O laboratório do HDH forneceu seus livros de registro de diagnósticos dos anos 2003 a 2007, nos quais foram selecionados os laudos de “melanoma”; a partir de 2008 a pesquisa foi feita em banco de dados eletrônico, utilizando o descritor “melanoma” e topografia “pele e/ou cutâneo”.

Nos três laboratórios da pesquisa a topografia da peça anatômica (pele ou cutâneo) é checada em 3 momentos (no cadastramento da peça, na macroscopia e na microscopia).

Os dados coletados dos laboratórios em forma digital e/ou manual foram armazenados em uma planilha Excel 2011.

Foram analisados 1548 laudos fornecidos pelos três laboratórios de Anatomia Patológica. O laboratório CEDAP forneceu 1171 laudos (75,6%), o CAPI 225 (14,5%) e o HDH 152 (9,8%) dos casos.

A cidade de residência dos pacientes não estava disponível em metade dos laudos, pois este é um dado que não faz parte do cabeçalho obrigatório dos laboratórios CAPI e CEDAP. Desta forma, procedemos à busca da confirmação da cidade de residência de cada paciente junto ao banco de dados do Hospital Municipal São José de Joinville, ao banco de dados do Centro Hospitalar Unimed de Joinville e ao local de origem da peça (ambulatório de especialidade do SUS e consultórios médicos

privados).

O nome completo dos pacientes e sua data de nascimento foram utilizados para confirmar o endereço dos sujeitos da pesquisa e para identificar a existência de múltiplos laudos de um mesmo melanoma (o que eventualmente ocorre quando o diagnóstico é produto de biópsia incisional seguido pela excisão ou ampliação de margens do melanoma), no mesmo e entre os laboratórios. Nos casos de pacientes que apresentaram laudos de melanoma resultantes de biópsia incisional e posterior excisão completa do tumor, foi considerado o laudo com maior espessura de Breslow, uma vez que este é um indicativo mais adequado para o estadiamento tumoral.

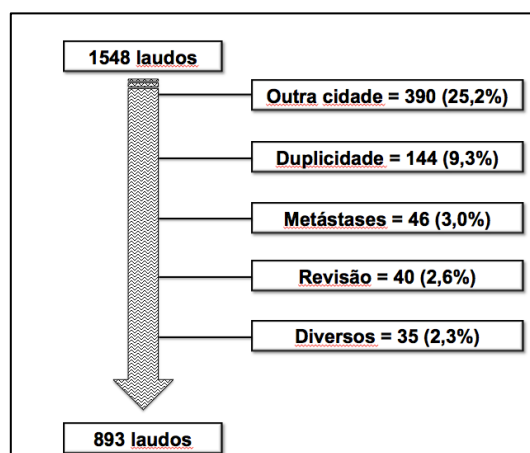
Os critérios de inclusão compreenderam: ser residente de Joinville e ter diagnóstico de MC primário no período do estudo.

Os critérios de exclusão foram: laudos de peças provenientes de outras cidades ou de outras secretarias de saúde e hospitais que não de Joinville; casos de MC de outros órgãos e tecidos; laudos de revisão de lâmina de patologia cirúrgica; laudos sugerindo melanoma, mas com diagnóstico inconclusivo; laudos de reexcisão alargada, neoplasia residual ou ampliação de margem cirúrgica.

Com estes procedimentos, acreditam-se terem sido incluídos na casuística todos os casos de melanomas de indivíduos residentes de Joinville. Não houve acesso ou consulta a prontuário médico ou ao paciente. Os preparados histológicos não foram revistos, assumindo-se os diagnósticos conforme encontrados nos laudos.

Após aplicarmos os critérios de inclusão e exclusão aos 1548 laudos existentes, foram excluídos 655 laudos (42,31%) (Figura 08). Foram excluídos do estudo 390 laudos de sujeitos residentes de outras cidades, 46 laudos de metástase de melanoma, 144 laudos duplicados (ampliação de margens, biópsia incisional seguida de laudo com excisão completa), 40 laudos de revisão de lâmina ou imunohistoquímica complementar, 35 laudos por motivos diversos (laudos inconclusivos, laudos de outros tipos de neoplasia que não melanoma ou de outro órgão que não a pele). Não foi possível verificar a procedência de 16 sujeitos.

FIGURA 08 - Seleção dos casos de MC primário em residentes de Joinville, no período de 12 anos



Fonte: Steglich (2015)

4.3 Variáveis do estudo

Os dados coletados no protocolo incluíram (vide Apêndice 2):

- Características dos pacientes:** nome completo, data de nascimento, idade no momento do diagnóstico (em anos completos), sexo (feminino e masculino), procedência (SUS e planos/seguros saúde), cidade de residência.
- Características do melanoma:** data do laudo, localização anatômica (cabeça e pescoço, tronco, membro superior, membro inferior, pele não especificada), tipo histológico (MES, MN, LMM, MLA, melanoma desmoplásico, melanoma originado em nevo azul, melanoma originado de nevo congênito gigante, melanoma nevíde, melanoma persistente, melanoma da infância, melanoma – sem outras especificações, outros: melanoma Sptizóide, outros: tipo equino / animal); tipo de produto de biópsia (incisional, excisional), estadiamento de invasão utilizando o nível de invasão segundo Clark e o índice de Breslow, descrição da microscopia da lesão.

O nível de Clark que descreve a invasão neoplásica em cinco níveis com relação

às camadas da pele foi categorizado em Nível I: o tumor envolve somente a epiderme; Nível II: o tumor envolve a epiderme e parte da derme papilar; Nível III: o tumor preenche a derme papilar; Nível IV: o tumor envolve a derme reticular; Nível V: o tumor invade a hipoderme. Também considerou-se a categoria 'não consta' quando não havia informação no laudo e 'comprometida' quando as margens cirúrgicas estavam comprometidas pela neoplasia.

O índice de Breslow que avalia a espessura do tumor em milímetros foi categorizado em: T1 ($\leq 1,0$ mm), T2 (1,01 – 2,0 mm), T3 (2,01 – 4,0 mm), T4 ($> 4,0$ mm) e não consta/comprometida.

Os indivíduos foram agrupados em jovens (menores de 60 anos de idade) ou idosos (60 anos de idade ou mais), conforme definição de idoso pela OMS.⁸³

4.4 Análise estatística

A análise dos dados foi feita com o pacote estatístico SPSS versão 18.0 e com a planilha eletrônica Microsoft Excel 2011.

Foram digitados os dados no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística. Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais e as quantitativas pela média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. Foram associadas as variáveis categóricas pelo teste de Qui-quadrado e a análise dos resíduos ajustados foi realizada para detectar as categorias com maior valor observado do que o esperado. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste de Análise de Variância (ANOVA) seguido do teste post hoc de Tukey. Para comparar variáveis quantitativas com distribuição assimétrica entre duas categorias foi utilizado o teste de Mann Whitney e entre três ou mais categorias o teste de Kruskal-Wallis. Para as comparações entre os coeficientes de incidência foi utilizado o teste de diferença entre proporções (Z), apresentado o intervalo de 95% de confiança, e foi considerado um nível de significância de 5%.

O coeficiente de incidência bruta para o município foi calculado a cada ano, usando-se a seguinte fórmula: número de casos novos a cada ano de MC dividido pela população de Joinville do mesmo ano estimada pelo IBGE e publicada no site do Datasus^{21, 84, 85} multiplicado por 100 mil habitantes.⁸⁶

A fim de permitir comparações entre localidades com composições etárias diferentes ou análise de séries temporais realizamos a padronização dos coeficientes.^{87,}

⁸⁸ A incidência bruta de Joinville (por sexo e grupo etário) foi ajustada para a população mundial (2010)⁸⁹ e para a população brasileira (Censo de 2010)⁹⁰ por faixa etária e por sexo.⁹¹

4.5 Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE com Parecer no 830.587 de 14 de outubro de 2014 (Apêndice 3). Por se tratar de base de dados secundária contendo dados epidemiológicos, não foi utilizado o termo de consentimento informado.

Este estudo não oferece maiores riscos aos sujeitos participantes a não ser aquele decorrente da quebra do sigilo e anonimato. Para evitar tal risco, todos os dados coletados, assim como a identidade dos pacientes, foram mantidos em sigilo e usados exclusivamente para os fins previstos e descritos nesta pesquisa. Os responsáveis pelos laboratórios de Anatomia Patológica forneceram Termos de Anuência.

Conforme preconiza a Resolução 466/2012, os dados serão guardados por cinco anos e após, serão deletados dos computadores usados na pesquisa. Não há dados registrados em papel.

5 RESULTADOS

No período estudado, identificou-se 819 pacientes com MC. Destes, 461 (56,3%) eram do sexo feminino e 358 (43,7%) do sexo masculino.

A seguir apresentamos os coeficientes de incidência de MC primário em residentes de Joinville, de 2003 a 2014 (Tabela 03). Observam-se oscilações (com pico em 2009 e 2010) e tendência de aumento da incidência no período estudado.

TABELA 03 - Distribuição dos casos novos de MC, população de Joinville, coeficiente de incidência bruto total, coeficiente de incidência ajustado para a população padrão brasileira e mundial a cada ano

Ano	Número de casos novos	População total Joinville	CI Bruto Joinville	CIA pela população Brasileira	CIA pela população Mundial
2003	39	461.578	8,5	12,5	12,8
2004	58	469.362	12,3	17,4	17,3
2005	40	487.047	8,2	10,5	10,5
2006	46	496.050	9,3	12,5	12,5
2007	70	504.983	13,8	15,5	15,4
2008	81	492.101	16,5	18,9	19,1
2009	109	497.329	21,8	23,9	24,0
2010	105	515.288	20,4	20,9	20,8
2011	77	520.905	14,8	15,2	15,2
2012	93	526.338	17,7	18,5	18,5
2013	87	546.981	15,9	16,8	16,7
2014	88	554.601	15,9	16,8	16,9

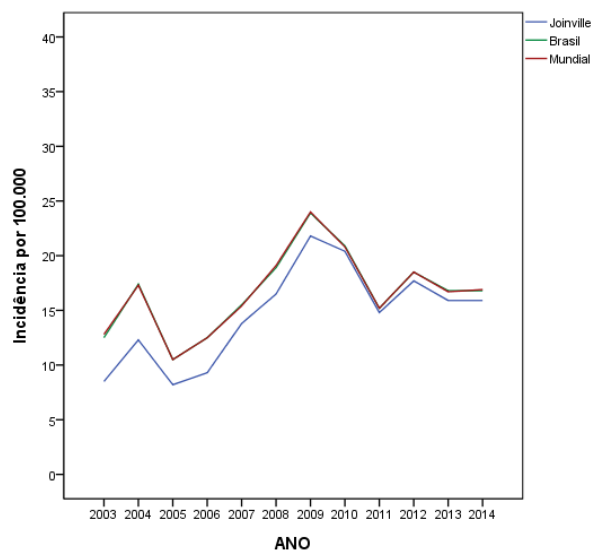
Nota: * Incidência calculada por 100 mil habitantes. CI= coeficiente de incidência, CIA= coeficiente de incidência ajustado por idade.

Fonte: Steglich (2015)

A comparação dos CIA pela população mundial de MC, por 100.000 habitantes, em Joinville, entre os períodos de 2003-06 (IC95%, 10,3-13,4) e 2011-14 (IC95%, 15,7-19,3), apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), com aumento de 48,3% entre o primeiro e o último quadriênio (partindo de 11,8 para 17,5).

Abaixo, mostra-se o gráfico das incidências de Joinville ao longo do tempo (Gráfico 08).

GRÁFICO 08 - Coeficiente de incidência bruto anual, incidência anual ajustada para a idade para a população padrão brasileira e mundial de MC primário, entre 2003 e 2014, em residentes de Joinville



Fonte: Steglich (2015)

A seguir apresentamos os coeficientes de incidência de MC primário em residentes de Joinville, de 2003 a 2014, segundo o gênero (Tabela 04).

TABELA 04 - Coeficientes de incidência feminino e masculino de MC a cada ano (bruto de Joinville, ajustado para a população padrão brasileira e para a mundial)

Ano	CI bruto Feminino Joinville	CIA Feminino População Brasileira	CIA Feminino População Mundial	CI bruto Masculino Joinville	CIA Masculino pela População Brasileira	CIA Masculino pela População Mundial
2003	8,2	12,3	12,5	8,7	12,6	13,1
2004	16,1	21,6	21,7	8,6	13,0	13,0
2005	8,2	9,9	9,8	8,3	11,0	11,1
2006	9,2	13,3	13,5	9,3	11,7	11,6
2007	18,0	20,1	20,1	9,6	10,7	10,8
2008	16,5	17,9	18,0	16,5	19,9	20,1
2009	27,8	29,5	29,4	15,9	18,1	18,6
2010	21,2	21,1	20,8	19,6	20,8	20,7
2011	17,9	17,5	17,2	11,6	12,8	13,2
2012	19,6	19,8	19,7	15,7	17,1	17,3
2013	20,7	21,3	21,1	11,0	12,1	12,3
2014	13,6	13,4	13,0	18,2	20,4	20,8

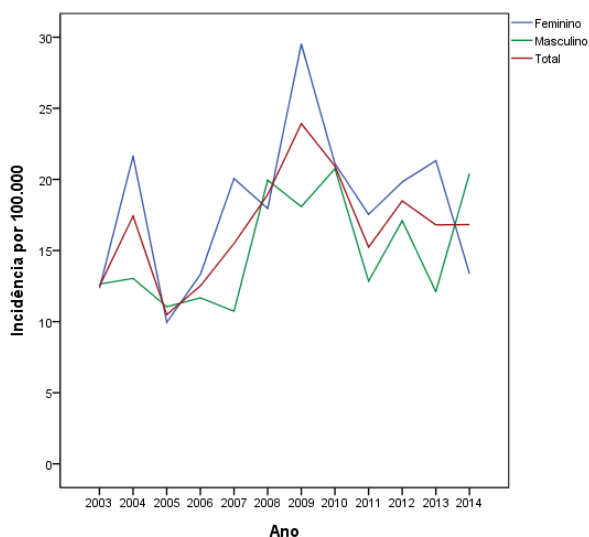
Nota: * Incidência calculada por 100 mil habitantes. CI= coeficiente de incidência, CIA= coeficiente de incidência ajustado por idade.

Fonte: Steglich (2015)

A comparação dos CIA pela população mundial de MC, segundo o gênero, por 100.000 habitantes, entre os períodos de 2003-06 e 2011-14, apresentou diferença estatisticamente significativa entre os homens (IC95%, 9,0-13,3 nos primeiros quatro anos; para IC95%, 13,6-18,5 nos últimos 4 anos) e entre as mulheres (IC95%, 10,3-14,8 no primeiro período; para IC95%, 16,3-21,6 no último). O aumento entre o primeiro e o último quadriênio foi de 44% entre os homens (de 11,1 para 16,0) e de 51,20% entre as mulheres (de 12,5 para 18,9).

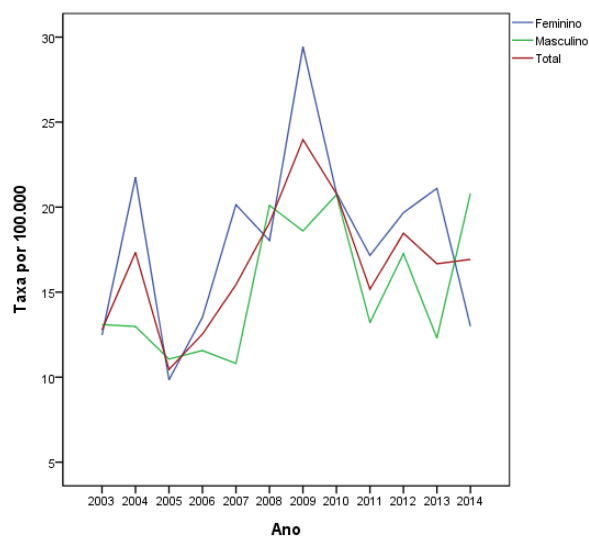
Abaixo, mostra-se o gráfico das incidências de Joinville, por gênero, ao longo do tempo (Gráficos 09 e 10).

GRÁFICO 09 - Coeficiente de incidência anual por sexo, ajustados por idade para a população padrão brasileira, de MC primário, entre 2003 e 2014, em residentes de Joinville



Fonte: Steglich (2015)

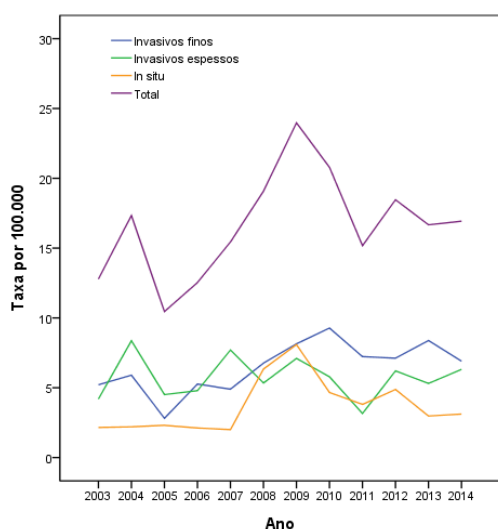
GRÁFICO 10 - Coeficientes de incidência anual por sexo, ajustado por idade para a população padrão mundial, de MC primário, entre 2003 e 2014, em residentes de Joinville



Fonte: Steglich (2015)

A seguir, apresentam-se os coeficientes de incidência dos MC ajustados por idade e agrupados segundo sua espessura ao longo dos anos para a população padrão mundial (Gráfico 11). A espessura dos MC foi separada da seguinte forma: melanoma *in situ* (Clark I), melanomas finos (T1), melanomas espessos (T2-T4) e o total de MC. Observa-se que nos anos mais recentes há aumento da incidência de MC, e esta se deve, predominantemente, a MC em estádios mais precoces em comparação com o início do período avaliado, quando havia predomínio de diagnóstico de MC espessos.

GRÁFICO 11 - Coeficientes de incidência ajustados por idade para a população padrão mundial ao longo dos anos, por espessura de MC



Fonte: Steglich (2015)

A comparação do CIA pela população mundial de MC segundo a espessura do tumor em indivíduos com menos de 60 anos de idade, por 100.000 habitantes, entre os períodos de 2003-06 e 2011-14, foi estatisticamente significativa para os MC *in situ* (de 0,8 para 2,7), MC invasivo fino T1 (de 2,9 para 5,5), e MC invasivo T1-T4 (de 5,0 para 8,2). O aumento entre os períodos avaliados foi maior entre os MC finos (237,5% para os MC *in situ* e de 89,7% para T1), existindo aumento, de 64% entre todos os MC invasivos.

No grupo de mulheres jovens (menos de 60 anos), a comparação do CIA pela população mundial de MC por espessura evidenciou diferença estatisticamente significativa para os MC *in situ* [de 0,8 (0,2-1,4) para 3,6 (2,4-4,8)]; para T1 [de 3,7 (2,4-

5,0) para 7,2 (5,5-8,9)]; e para T1-T4 [de 5,8 (4,3-7,5) para 10,1 (8,1-12,1)] entre o primeiro e último quadriênio do estudo, por 100.000 habitantes ($p < 0,05$). O aumento foi de 350% entre as mulheres jovens com MC *in situ*; de 94,6% entre as mulheres com MC invasivo fino T1, e de 74,1% entre os MC invasivos. Essa diferença não foi estatisticamente significativa nos MC invasivos espessos (T2-T4) entre mulheres jovens.

No grupo de homens jovens não se identificou diferença estatisticamente significativa para nenhuma espessura do MC entre os períodos de 2003-06 e 2011-14.

A comparação do CIA pela população mundial de MC em pessoas idosas (com 60 anos de idade e mais), por 100.000 habitantes, segundo a espessura entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em Joinville, não evidenciou diferença estatisticamente significativa considerando-se ambos os sexos. Entretanto, observou-se diferença significativa nos homens apenas para os MC invasivos finos T1 (de 13,0 para 37,8); representando um aumento de 190,8% entre o início e o final do período avaliado. As demais comparações no grupo de indivíduos mais velhos do sexo masculino não foram significativas, assim como todas as comparações no sexo feminino.

A média de idade foi de 54,6 anos com desvio padrão de 16,5 anos. Apenas 3 indivíduos tinham menos de 20 anos de idade (13, 16 e 19 anos) e o indivíduo mais idoso tinha 97 anos de idade.

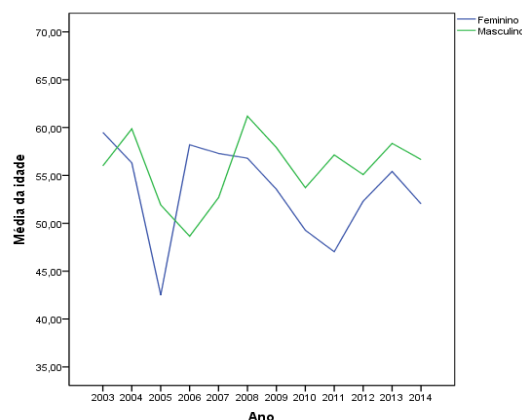
A comparação do CIA pela população mundial de MC, segundo a faixa etária, entre os períodos de 2003-06 e 2011-14, por 100.000 habitantes, mostrou diferença estatisticamente significativa entre os coeficientes de ambos os sexos somente para o grupo mais jovem (menor que 60 anos), e para as mulheres com menos de 60 anos de idade. O aumento entre o primeiro quadriênio e o último foi de 71,9% (de 6,4 para 11,0) entre os jovens de ambos os sexos, e de 93,0% entre as mulheres jovens (de 7,1 para 13,7). No grupo composto por pacientes idosos (60 anos ou mais), não se observou diferença significativa, mesmo ao se analisar cada sexo separadamente.

As comparações detalhadas entre os coeficientes de incidência podem ser verificadas no Apêndice 4 como parte dos Resultados Ampliados.

No gráfico a seguir (Gráfico 12), observamos a média de idade dos pacientes com MC invasivos ao longo dos anos, estratificado por gênero. No ano de 2011, a média de idade das mulheres foi significativamente inferior à dos homens ($p = 0,006$).

Nos demais anos, as diferenças não foram significativas. A média de idade para MC *in situ* em homens foi de 55,9 anos (desvio padrão 14,8) e em mulheres de 55,6 anos (desvio padrão 15,0) ($p=0,887$).

GRÁFICO 12 - Média da idade dos MC invasivos por ano estratificado por gênero



Fonte: Steglich (2015)

Dos 893 melanomas identificados, observou-se que as localizações mais frequentes foram o tronco e o membro superior, o tipo histológico que mais se apresentou foi o MES e o Breslow T1 foi o mais frequente. Já, o Clark mostrou as categorias III e IV como as mais frequentes (Tabela 05).

A comparação das características dos MC entre pacientes idosos e não idosos, evidenciou diferenças significativas com relação a todas as variáveis estudadas (Tabela 05). No grupo de idosos houve mais MC localizados na cabeça e pescoço e no grupo dos mais jovens predominaram os MC em tronco e membro superior. Com relação ao tipo histológico, houve predomínio do tipo MES entre os mais jovens e dos tipos MN e LMM entre os idosos. Quanto ao Breslow, predominou o T1 no grupo mais jovem e T3 e T4 nos mais idosos. Da mesma forma, o Clark III prevaleceu no grupo mais jovem e o Clark IV e V nos idosos. Entre os pacientes atendidos de forma particular predominaram os mais jovens. Os indivíduos com múltiplos MC ocorreram mais no grupo de idosos.

TABELA 05 - Distribuição dos casos de MC segundo faixa etária, em Joinville, 2003-2014

Características dos MC	Total (n=893) n (%)	0-59 anos de idade (n= 546) n (%)	60 anos ou mais (n=347) n (%)	Valor p
Localização				< 0,001
Cabeça/pescoço	176 (19,7)	65 (11,9)	111 (32,0)	
Membro inferior	166 (18,6)	102 (18,3)	64 (18,4)	
Membro superior	224 (25,1)	154 (28,2)	70 (20,2)	
Pele, SOE	14 (1,6)	9 (1,6)	5 (1,4)	
Tronco	313 (35,1)	216 (39,6)	97 (28,0)	
Tipo				< 0,001
MES	516 (57,9)	367 (67,3)	149 (43,1)	
MN	168 (18,9)	73 (13,4)	95 (27,5)	
LMM	91 (10,2)	37 (6,8)	54 (15,6)	
MLA	10 (1,1)	4 (0,7)	1 (0,3)	
MNV	9 (1,0)	7 (1,3)	2 (0,6)	
MD	5 (0,6)	4 (0,7)	1 (0,3)	
MONA	1 (0,1)	0(0,0)	1 (0,3)	
Melanoma, SOE	89 (10,0)	50 (9,2)	39 (11,3)	
Outros: MS	3 (0,3)	3 (0,6)	0 (0,0)	
Outros: MTA	1 (0,1)	0(0,0)	1 (0,3)	
Breslow (n=859)				< 0,001
<i>In situ</i>	203 (23,6)	125 (23,7)	78 (23,5)	
T1	369 (43,0)	254 (48,2)	115 (34,6)	
T2	112 (13,0)	72 (13,7)	40 (12,0)	
T3	81 (9,4)	37 (7,0)	44 (13,3)	
T4	94 (10,9)	39 (7,4)	55 (16,6)	
Clark (n=864)				< 0,001
I	203 (23,5)	125 (23,7)	78 (23,1)	
II	173 (20,0)	107 (20,3)	66 (19,6)	
III	232 (26,9)	167 (31,7)	65 (19,3)	
IV	216 (25,0)	114 (21,6)	102 (30,3)	
V	40 (4,6)	14 (2,7)	26 (7,7)	
Convênio				< 0,001
Particular	526 (58,9)	352 (64,5)	174 (50,1)	
SUS	367 (41,1)	194 (35,5)	173 (49,9)	
Múltiplos MC	127 (14,2)	61 (11,2)	66 (19,0)	0,002

Notas: LMM = lentigo maligno melanoma; MD= melanoma desmoplásico, MLA = melanoma lentiginoso acral, MNV = melanoma nevíde, MN = melanoma nodular, MONA= melanoma originado em nevo azul, MES = melanoma extensivo superficial, MS = melanoma Sptizóide, MTA = melanoma tipo equino / animal.
Fonte: Steglich (2015)

Foram comparadas as médias de idade entre as diferentes categorias de Breslow e encontrou-se diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). As diferenças

estão localizadas entre as categorias *In situ* e T1 ($p=0,039$), *In situ* e T4 ($p=0,003$), T1 e T3 ($p=0,003$), T1 e T4 ($p<0,001$), T2 e T4 ($p<0,001$) (Tabela 06).

Foram comparadas as médias de idade entre os diferentes tipos histológicos dos MC e verificou-se diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). As diferenças estão localizadas entre as categorias LMM e melanoma SOE e MES ($p=0,009$), MN com melanoma SOE ($p=0,018$), MN com MES ($p<0,001$), melanoma SOE com LMM ($p=0,009$) (Tabela 06).

Houve diferença estatisticamente significativa entre as idades, localizando-se entre os grupos I e III ($p=0,003$), I e V ($p=0,004$), II e III ($p=0,040$), II e V ($p=0,001$), III e IV ($p<0,001$) e III e V ($p<0,001$), IV e V ($p=0,046$) (Tabela 06).

TABELA 06 - Distribuição dos MC segundo média de idade, desvio padrão e diferentes categorias de Breslow, tipo histológico e categorias de Clark

Características do MC	N	Média	Desvio padrão	Valor p
Breslow				<0,001*
<i>In situ</i>	203	55,73	14,86	
T1	369	51,78	15,67	
T2	112	52,84	15,33	
T3	81	58,94	18,38	
T4	94	62,93	18,12	
Tipo histológico				<0,001*
LMM	91	62,24	15,53	
MD	5	50,8	26,59	
MLA	10	66	16,99	
MNV	9	51,78	18,14	
MN	168	60,81	17,37	
Melanoma SOE	89	53,98	18,05	
MES	516	51,58	14,79	
Clark				<0,001*
I	203	55,73	14,86	
II	173	54,32	15,31	
III	232	50	15,45	
IV	216	57,72	18,06	
V	40	65,35	16,72	

* Teste de Análise de Variância

Notas: LMM = lentigo maligno melanoma; MD= melanoma desmoplásico, MLA = melanoma lentiginoso acral, MNV = melanoma nevíide, MN = melanoma nodular, MES = melanoma extensivo superficial.

Fonte: Steglich (2015)

Houve predomínio dos casos de MC em mulheres (56,8%). Identificou-se diferença estatisticamente significativa entre MC pertencentes a homens e mulheres para a localização ($p < 0,0001$). Na análise dos resíduos ajustados podemos observar que nas mulheres há maior percentual do esperado no membro inferior, e nos homens na cabeça/pescoço e no tronco (Tabela 07).

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre MC pertencentes a homens e mulheres segundo o tipo histológico, Breslow, Clark, convênio dos pacientes e ocorrência de múltiplos MC. Entretanto, a comparação entre cada categoria do tipo histológico mostrou predomínio em homens do MN ($p = 0,0260$) e do MES ($p = 0,0335$) (Tabela 07).

A comparação entre a localização e o Clark mostrou haver associação estatisticamente significativa entre as variáveis ($p < 0,001$). Pela análise dos resíduos ajustados, as categorias que mais se associam são a cabeça e pescoço com o Clark I e Clark V, e no membro inferior o Clark IV e Clark V (Tabela 08).

Quando se compara o Breslow com a localização do MC, observa-se associação estatisticamente significativa ($p = 0,004$). Os resíduos ajustados apontam uma maior relação entre a localização cabeça/pescoço e melanoma *in situ*, membro inferior com Breslow T3 e membro superior com Breslow T1. Com relação ao tipo histológico, na cabeça e pescoço predominou o tipo LMM, no membro inferior o tipo MLA, no membro superior e tronco prevaleceu o tipo MES (Tabela 08).

TABELA 07 - Distribuição de MC segundo gênero em relação à localização, tipo histológico, Breslow e Clark (n=893)

Características dos MC	Total (n=893)	Gênero		Valor p*
		Feminino (n=507)	Masculino (n=386)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Localização				<0,0001
Cabeça/pescoço	176 (19,7)	84 (16,6)	92 (23,8)	
Membro inferior	166 (18,6)	127 (25,0)	39 (10,1)	
Membro superior	224 (25,1)	127 (25,0)	97 (25,1)	
Pele, SOE	14 (1,6)	9 (1,8)	5 (1,3)	
Tronco	313 (35,1)	160 (31,6)	153 (39,6)	
Tipo				0,341
MES	516 (57,8)	309 (60,9)	207 (53,9)	
MN	168 (18,8)	82 (16,2)	86 (22,4)	
LMM	91 (10,2)	53 (10,5)	38 (9,9)	
MLA	10 (1,1)	6 (1,2)	4 (1,0)	
MNV	9 (1,0)	4 (0,8)	5 (1,3)	
MD	5 (0,6)	3 (0,6)	2 (0,5)	
MONA	1 (0,1)	0(0,0)	1 (0,3)	
Melanoma, SOE	89 (10,0)	48 (9,5)	41 (10,7)	
Outros: MS	3 (0,3)	2(0,4)	1 (0,3)	
Outros: MTA	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	
Breslow (n=859)				0,069
<i>In situ</i>	203 (23,6)	117 (23,8)	86 (23,4)	
T1	369 (43,0)	223 (45,3)	146 (39,8)	
T2	112 (13,0)	65 (13,2)	47 (12,8)	
T3	81 (9,4)	46 (9,3)	35 (9,5)	
T4	94 (10,9)	41 (8,3)	53 (14,4)	
Clark (n=864)				0,663
I	203 (23,5)	117 (23,5)	86 (23,4)	
II	173 (20,0)	99 (19,9)	74 (20,2)	
III	232 (26,9)	142 (28,6)	90 (24,5)	
IV	216 (25,0)	117 (23,5)	99 (27,0)	
V	40 (4,6)	22 (4,4)	18 (4,9)	
Convênio				0,264
Particular	526 (58,9)	290 (57,2)	236 (61,1)	
SUS	367 (41,1)	217 (42,8)	150 (38,9)	
Múltiplos MC	127 (14,2)	76 (15,0)	51 (13,2)	0,511

Notas: LMM = lentigo maligno melanoma; MD= melanoma desmoplásico, MLA = melanoma lentiginoso acral, MNV = melanoma nevóide, MN = melanoma nodular, MONA= melanoma originado em nevo azul, MES = melanoma extensivo superficial, MS = melanoma Sptizóide, MTA = melanoma tipo equino / animal.
Fonte: Steglich (2015)

TABELA 08 - Distribuição dos MC segundo localização, Clark, Breslow e tipo histológico

Características dos MC	Localização					Valor p
	Cabeça/ Pescoço	Membro Inferior	Membro Superior	Pele, Soe	Tronco	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Clark						<0,001
I	52 (31,1)	26 (16,1)	48 (22,2)	4 (30,8)	73 (23,8)	
II	35 (21,0)	26 (16,1)	50 (23,1)	1 (7,7)	61 (19,9)	
III	30 (18,0)	44 (27,3)	66 (30,6)	3 (23,1)	89 (29,0)	
IV	36 (21,6)	50 (31,1)	50 (23,1)	4 (30,8)	76 (24,8)	
V	14 (8,4)	15 (9,3)	2 (0,9)	1 (7,7)	8 (2,6)	
Breslow						0,004
<i>In situ</i>	52 (31,9)	26 (16,5)	48 (21,9)	4 (30,8)	73 (23,9)	
T1	55 (33,7)	65 (41,1)	110 (50,2)	3 (23,1)	136 (44,4)	
T2	19 (11,7)	25 (15,8)	24 (11,0)	1 (7,7)	43 (14,1)	
T3	14 (8,6)	24 (15,2)	22 (10,0)	2 (15,4)	19 (6,2)	
T4	23 (14,1)	18 (11,8)	15 (6,8)	3 (23,1)	35 (11,4)	
Tipo Histológico						<0,001
LMM	41 (23,3)	12 (7,2)	18 (8,0)	0 (0)	20 (6,4)	
MLA	0	8 (4,8)	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	
MN	40 (22,7)	37 (22,3)	38 (17,0)	5 (35,7)	48 (15,3)	
MES	68 (38,6)	87 (52,4)	151 (67,4)	7 (50,0)	203 (64,9)	
SOE	21 (11,9)	17 (10,2)	14 (6,3)	2 (14,3)	35 (11,2)	
Outros	6 (3,4)	5 (3,0)	1 (0,5)	0 (0)	7 (2,2)	

Nota: LMM = lentigo maligno melanoma; MD= melanoma desmoplásico, MLA = melanoma lentiginoso acral, MNV =, MES = melanoma extensivo superficial, MN = melanoma nodular, SOE = sem outras especificações. Outros = melanoma originado em nevo azul, melanoma nevíde, melanoma Sptizóide, melanoma tipo equino / animal,
 Fonte: Steglich (2015)

Na tabela abaixo observa-se associação estatisticamente significativa entre o tipo de atendimento e o Breslow ($p < 0,001$). A análise de resíduos ajustados aponta que há maior associação de atendimento de forma privada com MC *in situ* e Breslow T1 e pelo SUS com Breslow T3 e T4 (Tabela 09).

TABELA 09 - Distribuição dos MC de pacientes atendidos de forma privada e pelo SUS

Breslow	Atendimento privado n (%)	Atendimento SUS n (%)
<i>In situ</i>	138 (27,1)	65 (18,6)
T1	250 (49,0)	119 (34,1)
T2	62 (12,2)	50 (14,3)
T3	28 (5,5)	53 (15,2)
T4	32 (6,3)	62 (17,8)

Nota: Valor p <0,001, teste de Qui-quadrado.

Fonte: Steglich (2015)

Na tabela 10, observamos uma diferença estatisticamente significativa quando analisamos o tipo histológico de MC e o tipo de atendimento, sendo o tipo histológico MES mais encontrado nos pacientes atendidos de forma particular, e o MN mais frequente nos pacientes atendidos pelo SUS.

TABELA 10 - Distribuição dos MC por tipo histológico de pacientes atendidos de forma privada e pelo SUS

Tipo de Melanoma	Privado		SUS		Valor p
	N	%	n	%	
LMN	57	62,6	34	37,4	0,444
MD	2	40,0	3	60,0	0,389
MLA	5	50,0	5	50,0	0,565
MNV	6	66,7	3	33,3	0,634
MN	63	37,5	105	62,5	<0,0001
Melanoma, SOE	46	53,5	40	46,5	0,283
MES	343	66,5	173	33,5	<0,0001

Nota: Valor p <0,0001, teste de Qui-quadrado. LMM = lentigo maligno melanoma; MD= melanoma desmoplásico, MLA = melanoma lentiginoso acral, MNV = melanoma nevíde, MN = melanoma nodular, MES = melanoma extensivo superficial, SOE = sem outras especificações.

Fonte: Steglich (2015)

Dos 819 pacientes, 53 (6,5%) tiveram mais de um MC primário (IC95%: 4,9%-8,4%). O tempo entre o primeiro e o segundo MC primário para os sujeitos com mais de um MC primário teve média de 2,22 anos, mediana de 0,92 anos, e desvio padrão de 2,71

anos. Houve 10 casos de MC sincrônicos e o tempo máximo entre múltiplos MC foi de 10,05 anos.

Em relação ao Breslow, os indivíduos com múltiplos MC tiveram mediana de 0,7 (percentil 50 = 0,4 e percentil 75 = 1,35) enquanto os indivíduos com único MC tiveram mediana de 0,9 (percentil 50 = 0,5 e percentil 75 = 2,34), havendo diferença significativa entre eles ($p=0,002$). Com relação à localização, encontramos mais múltiplos MC do que o esperado no membro superior ($p= 0,033$). Entre os que tiveram múltiplos MC, houve diferença estatística em relação ao tipo histológico ($p = 0,021$), encontrando-se mais MC múltiplos do tipo MES e menos do tipo MN. Em relação aos indivíduos com múltiplos MC, não houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes atendidos pelo SUS ou de forma privada.

Abaixo apresentamos as medidas descritivas do número de MC para os 53 pacientes que tiveram mais de um MC primário (Tabela 11).

TABELA 11 - Número de MC primário por paciente

Média	2,40
Mediana	2,00
Desvio padrão	1,044
Mínimo	2
Máximo	9

Fonte: Steglich (2015)

A maioria absoluta dos sujeitos com mais de um MC teve até 2 MC primários (39 sujeitos), seguido de 12 sujeitos com 3 MC primário. Apenas 1 sujeito teve 4 MC primários e 1 sujeito teve 9 MC primários.

A comparação entre o Breslow e as diversas características dos sujeitos mostrou diferença estatisticamente significativa com relação à idade, Clark, tipo histológico, período do diagnóstico e tipo de convênio (Tabela 12).

O período de 2011-2014 apresentou espessuras estatisticamente menores do que o período de 2003-2006. Os pacientes atendidos de forma particular tiveram MC com espessura mais fina do que os atendidos pelo SUS. A espessura entre os tipos histológicos foi estatisticamente diferente (MN > melanomas SOE > MES > LMM). Houve diferença estatística entre todos os níveis de Clark, com Clark I sendo o mais

fino e o Clark V o mais espesso. Os indivíduos com mais de 80 anos tiveram MC com medidas mais espessas e estatisticamente significativas do que o grupo de indivíduos entre 31 e 70 anos de idade.

TABELA 12 - Comparação do Breslow entre diferentes características dos sujeitos

Variáveis	N	Média	Mediana	Desvio padrão	P
Idade					<0,001
10-20 ^{a,b}	3	2,09	1,70	1,74	
21-30 ^{a,b}	43	2,07	0,80	5,29	
31-40 ^a	111	1,32	0,85	1,47	
41-50 ^a	129	1,34	0,76	1,82	
51-60 ^a	131	1,89	0,90	2,72	
61-70 ^a	115	1,85	0,87	2,22	
71-80 ^{a,b}	82	2,51	1,45	3,12	
>80 ^b	48	4,34	3,09	5,06	
Gênero					0,099
Feminino	379	1,67	0,85	2,33	
Masculino	283	2,31	1,00	3,59	
Clark					<0,001
II ^a	173	0,42	0,35	0,20	
III ^b	232	1,21	0,80	1,71	
IV ^c	214	3,00	2,20	2,38	
V ^d	37	7,71	5,50	7,17	
Tipo					<0,001*
LMM ^a	19	0,47	0,40	0,32	
MD	2	2,75	2,75	1,77	
MLA	7	2,86	2,30	2,57	
MNV	9	0,87	0,90	0,50	
MN ^b	164	4,81	3,70	4,46	
Melanoma SOE ^c	72	1,34	0,83	1,53	
MES ^d	385	0,89	0,60	1,04	
MS	2	3,35	3,35	2,33	
Ano					0,007
2003-2006 ^a	144	2,66	1,01	4,38	
2007-2010 ^{a,b}	256	1,75	0,90	2,15	
2011-2014 ^b	262	1,74	0,80	2,57	
Convênio					<0,001
Particular	376	1,35	0,75	1,84	
SUS	286	2,72	1,30	3,83	

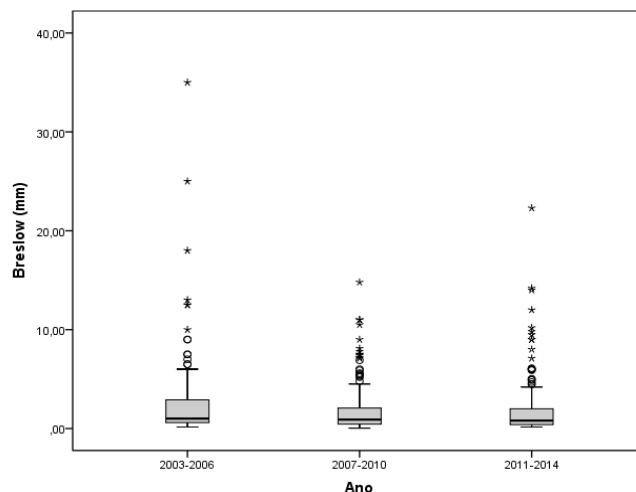
Notas: Dados comparados entre duas categorias pelo teste de Mann-Whitney e entre três ou mais pelo teste de Kruskal-Wallis. ^{a, b, c, d}Letras diferentes apresentam dados diferentes estatisticamente. * Incluímos nesta comparação os melanomas mais frequentes LMM, MN, melanoma SOE e MES.

LMM = lentigo maligno melanoma; MD= melanoma desmoplásico, MLA = melanoma lentiginoso acral, MNV = melanoma nevíde, MN = melanoma nodular, MONA= melanoma originado em nevo azul, MES =

melanoma extensivo superficial, MS = melanoma Sptizóide.
Fonte: Steglich (2015)

Abaixo mostramos um gráfico Boxplot que representa ao longo dos anos os valores de Breslow dos indivíduos (Gráfico 13). Nos últimos anos evidencia-se redução progressiva da média, a mediana e o desvio padrão do Breslow ao longo do período do estudo, sendo estatisticamente significativo entre os períodos 2003-2006 e 2011-2014 ($p=0,007$).

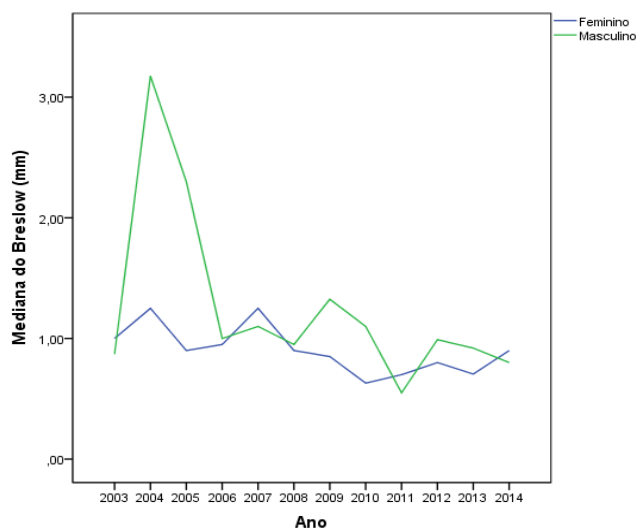
GRÁFICO 13 - Valores de Breslow ao longo dos anos agrupados



Fonte: Steglich (2015)

A seguir, observamos a mediana do Breslow para homens e mulheres ao longo dos anos. Verifica-se diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres no ano de 2004 ($p=0,043$), 2005 ($p=0,010$) e 2010 ($p=0,038$), sendo a mediana do Breslow entre as mulheres menor do que a dos homens nos referidos anos (Gráfico 14).

GRÁFICO 14 - Mediana de Breslow para homens e mulheres ao longo dos anos



Fonte: Steglich (2015)

6 DISCUSSÃO

6.1 Introdução

Este é o primeiro estudo a respeito do desenvolvimento de MC primário, com análise de dados clínicos e patológicos, na cidade de Joinville/SC. Nossa pesquisa utilizou somente casos de MC primário com o diagnóstico definitivo por exames histopatológicos, provenientes dos laboratórios de referência, em residentes de Joinville.

Observamos incidências elevadas (exatamente por virem diretamente dos laboratórios de referência) em comparação aos índices esperados para o Brasil. Além disso, nossos dados são recentes (2003-2014), um fator importante numa doença que tem sua incidência crescente no mundo todo. Outro fator que pode estar relacionado é a localização geográfica de Joinville, uma cidade habitada majoritariamente por população de pele clara (descendentes da Alemanha, Suíça e Noruega), com Índice de Desenvolvimento Humano muito alto (acima da média nacional), que vive próximo ao litoral onde muitas vezes tem atividades recreativas e exposição solar de modo intermitente, em uma área com relativa rarefação da camada de ozônio e alto Índice Ultravioleta.

Vale mencionar algumas limitações do presente estudo. A principal delas é relativa ao desenho adotado, que utilizou como fonte os dados secundários. Os procedimentos metodológicos, que incluíram a busca de todos os casos registrados de MC nos três únicos laboratórios de Patologia que atendem os pacientes do município e a revisão manual, caso a caso, do endereço de procedência dos pacientes visando excluir os não residentes no município de Joinville, permitiram obter uma casuística próxima à base populacional. Nossos dados podem estar subestimados, pois algumas peças de anatomia-patológica de MC podem ter sido encaminhadas a partir de consultórios privados para análise fora de Joinville, assim como, indivíduos residentes de Joinville podem ter buscado atendimento e diagnóstico de MC em outro município, ou aqueles que tiveram o diagnóstico no Serviço de Verificação de Óbito. Podem estar superestimados, uma vez que alguns usuários do SUS cadastram o endereço de parentes para ter acesso a serviços médicos em cidades que são referência em saúde, como Joinville. Entretanto, diante da magnitude da casuística do presente estudo,

acreditamos que algum possível viés possa ter sido minimizado sem ocasionar uma interferência maior nos resultados aqui apresentados. Outra limitação refere-se à não revisão das lâminas de patologia, sendo que a pesquisadora tomou como verdadeiras as informações dos laudos.

No Estado de Santa Catarina, através de decreto número 2.026, assinado pelo então governado Exmo. Sr Luiz Henrique da Silveira, em 16 de dezembro de 2008, foi regulamentada a lei número 12.989, de 01 de junho de 2004, que autoriza o Poder Executivo a instituir o Sistema Estadual de Registro de Câncer no Estado de Santa Catarina (SISCAN). O SISCAN tem por finalidade a notificação obrigatória dos casos confirmados de câncer à autoridade sanitária por intermédio da rede de Laboratórios de Citologia e Anátomo-Patologia localizados no território catarinense.⁹²

O banco de dados do SISCAN permite o acesso a informações referentes ao número total de cânceres diagnosticados por municípios do estado, totais por município por ano, totais por faixa etária, topografia por sexo, topografia por morfologia. Em relação ao município de Joinville, não há casos reportados antes de 2010. Nos anos seguintes os casos reportados de MC e MC *in situ* são: 2010 – 64 casos; 2011 – 26 casos; 2012 – 30 casos; 2013 – 36 casos; 2014 – 23 casos, havendo a distinção entre os sexos.⁹³ Frente a essas informações fica clara a subnotificação dos casos de MC e MC *in situ* em Joinville no SISCAN. Infelizmente, apesar da iniciativa pioneira, trata-se de um banco de dados incompleto, mas que tem potencial para ser uma ótima ferramenta se for alimentado adequadamente.

Dados sobre incidência detalhada, características demográficas e histológicas de MC em bases populacionais são escassos no Brasil.^{11, 17, 18} Em Joinville, ocorre o mesmo. Para mudar essa situação e melhorar as campanhas de detecção precoce, é essencial conhecer as características do doente e fatores comportamentais associados ao diagnóstico precoce ou tardio. Acreditamos que o conhecimento da realidade local, através da análise de dados locais, representa uma ferramenta essencial para o delineamento da melhor forma de enfrentamento desta doença e, assim, impactar na redução das taxas de MC em Joinville, já que a prevenção primária e secundária continua sendo a pedra angular para a redução da carga de MC.¹⁹

6.2 Incidência

A incidência mundial de MC tem aumentado de forma constante ao longo dos últimos anos.^{19, 58, 94} Durante as últimas 5 décadas, as taxas de incidência têm aumentado em populações de pele clara na América do Norte, Europa e Oceania. Evidências recentes sugerem que a incidência de MC pode ter estabilizado na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Noruega; no entanto, as taxas de incidência estão aumentando na Europa meridional e oriental.⁴⁸

Em 2003, o CIA pela população mundial de MC em residentes de Joinville foi de 12,8 casos para cada 100.000 habitantes. Evoluiu com oscilações e aumento nos anos seguintes, chegando a 16,9 casos para cada 100.000 habitantes em 2014. A média ponderada dos coeficientes de incidência brutos de Joinville nos 12 anos do estudado foi de 14,7 por 100.000 habitantes (16,5 em mulheres e 12,8 em homens).

Observamos que em Joinville a comparação dos CIA pela população mundial de MC aumentou de 11,8 para 17,5 casos por 100.000 habitantes, entre os períodos de 2003-06 e 2011-14, respectivamente, representando um aumento significativo de 48,3%.

Na Austrália, país reconhecido pelas maiores taxas de incidência de MC, é esperado 12.960 novos casos de MC (7.640 em homens e 5320 em mulheres), em 2015, correspondendo a 10,2% de todas as neoplasias diagnosticadas naquele país. A taxa de incidência padronizada por idade, em 2015, é estimada em 49 casos para cada 100.000 habitantes (60 para homens e 39 para mulheres). Neste país, o MC é o quarto tumor mais frequente, sendo que em 2015, o risco estimado de um indivíduo ser diagnosticado com MC aos 85 anos de idade será de 1 em 18 (1 em 14 homens e 1 em 23 mulheres).⁶³

A incidência ajustada por faixa etária aumentou de 27 casos em 1982 para 48 casos por 100.000 australianos, em 2011. Durante o período de 1968 a 2012 a taxa de mortalidade aumentou de 3,3 para 5,9 óbitos para cada 100.000 habitantes.⁶³

Nos EUA, o Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER), um programa do Instituto Nacional do Câncer (NCI) dos EUA, relatou um aumento de mais de 600% no diagnóstico de MC de 1950 a 2000.⁸⁰ As taxas de MC tem aumentado em média 1,4% a cada ano nos últimos 10 anos, enquanto a taxa de óbitos se manteve estável entre 2003 e 2012. Nos EUA, atualmente, o MC é o sexto tumor mais frequente,

sendo esperados 73.870 casos novos de MC, o que representa 4,5% de todos os casos de tumores malignos registrados.⁶

Baseados nos dados de 2008-2012, o número de casos novos de MC nos EUA é de 21,6 por 100.000 habitantes por ano (28,2 em homens e 16,8 em mulheres, por 100.000) e o número de óbitos é de 2,7 por 100.000 habitantes por ano. Aproximadamente, 2,1% dos americanos serão diagnosticados com MC em algum momento de sua vida, baseado em dados de 2010-2012.⁶

Segundo o banco de dados da EUCAN, (um banco de dados sobre neoplasias, administrado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer – OMS, criado em 2009 para fornecer estimativas relacionadas às neoplasias que possam ser comparáveis entre os países europeus), a incidência estimada de MC em ambos os sexos, em 2012, ajustada por faixa etária para a população padrão europeia, foi de 11,1 para 100.000 habitantes na Europa. A Suíça paira em primeiro lugar, com taxa de 25,8, seguida pela Noruega (25,3), Holanda (24,4), Dinamarca (24,1) Suécia (23,9), Eslovênia (20,6), Inglaterra (19,0) e Irlanda (18) por 100.000 habitantes.⁹⁵

Um segundo grupo de países, com incidência variando entre 16,8 e 13,1, em ordem decrescente, é composto pelos países Finlândia, República Tcheca, Bélgica, Groenlândia, Alemanha, Luxemburgo, Itália e Eslováquia.⁹⁵

O terceiro grupo, em ordem decrescente entre 13 e 11,8 é composto pelos países França, Áustria e Croácia. Abaixo destes índices, variando entre 8,6 e 5,4 casos por 100.000 habitantes, estão países como Espanha, Portugal, Letônia e Rússia.⁹⁵

Usando o banco de dados EUCAN para comparações dentro da Europa,⁹⁵ a incidência de MC observada em Joinville situa-se bem próxima aos dados da Europa Central (como Alemanha e Itália), um grupo de países com altas taxas de MC, ficando atrás apenas dos países nórdicos.

Em 2014, o INCA estimou no Brasil, uma taxa bruta de 4,3 casos em homens e 4,6 em mulheres, para cada 100.000 habitantes, estimando a ocorrência de 5.890 novos casos de MC (sendo 2.960 casos novos em homens e 2.930 em mulheres), com as maiores taxas estimadas para a região Sul.⁸

A distribuição fenotípica brasileira apresenta grande heterogeneidade ao longo das latitudes, chegando a 89% de população de pele clara nas áreas urbanas dos

estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul.⁵⁰ O estado de Santa Catarina, em 2014, foi o segundo estado brasileiro com maior taxa bruta de incidência por 100.000 habitantes (7,4 casos masculinos e 6,4 para cada 100.000 mulheres), ficando atrás apenas do Rio Grande do Sul.⁶² No período entre 2008 a 2010, Florianópolis teve o CIA (pela população mundial) de MC de 13,8 casos para cada 100.000 habitantes.⁹⁶

Joinville é geograficamente próxima a Blumenau, cidade onde a incidência geral de MC (ajustada para a população mundial) foi calculada entre 1980 e 2009. Blumenau apresentou coeficientes de 27,8 casos em 1985, 25,5 em 2001 e 23,1 em 2007, para 100.000 habitantes, valores próximos ao esperado para descendentes de alemães e italianos que colonizaram aquela região geográfica com alto IUV (UVB-Index entre 11,5 e 13,0).⁹⁷

No Rio Grande do Sul, dados estimativos do INCA (2005) demonstram que os MC mais que triplicaram sua incidência nas mulheres e quase dobraram nos homens, em menos de 20 anos. As capitais estaduais, em regra, evidenciam mais casos de MC do que as cidades do interior; as mulheres de Porto Alegre, em 2005, tiveram a incidência estimada de 10,32 casos por 100.000 habitantes, pouco abaixo das mulheres inglesas (11,2 casos por 100.000, em 2000), e das mulheres de Florianópolis onde em 2005 a incidência foi de 12,2 casos por 100.000 habitantes.⁹⁸

Sortino-Rachou et al (2006), em um estudo de base populacional que avaliou os casos registrados entre 1988 e 2000 na cidade de Goiânia, situada no Centro-Oeste brasileiro, composta por uma população miscigenada, relataram que a média dos coeficientes padronizados de incidência (pela população mundial de Segi de 1960) foi de 2,78 em mulheres e 3,49 em homens por 100.000 habitantes, e observaram aumento de 8,3% e 6,9% ao ano, respectivamente.⁸⁷

Em 2007, Bonilla e colaboradores, publicaram a incidência de neoplasias na cidade de Joinville, do ano de 2005.⁹⁹ Observou-se uma taxa bruta total de 482,5 casos de neoplasias para cada 100.000 habitantes, em Joinville, no ano de 2005. A maior incidência é o CPNM é o responsável pela maior incidência de neoplasias, seguido pelo câncer da próstata e da mama. A taxa bruta de CPNM foi de 184,0 por 100.000, seguida por 37,0 por 100.000 casos de câncer de próstata e 26,3 por 100.000 casos de câncer de mama feminina. A incidência bruta de MC observada em 2005 foi de 7,8 por

100.000. Esta taxa joinvilense de MC é próxima da incidência bruta encontrada no presente estudo no mesmo ano, uma vez que o trabalho de Bonilla et al (2007) não teve acesso aos dados do laboratório HDH, que na época, era responsável por 10,59% das biópsias realizadas em Joinville.⁹⁹

Em Joinville, observamos diferença estatisticamente significativa entre a média dos CIA (pela população mundial) de MC *in situ* de 2003-06 e 2011-14 apenas entre os indivíduos mais jovens (com menos de 60 anos), no qual o aumento foi de 237,5% (de 0,8 para 2,7 por 100.000). Nesse período o aumento também foi significativo para os MC invasivos finos (T1), porém, menos acentuado (89,7%).

Em Joinville, a média dos CIA (pela população mundial) de MC *in situ* foi de 2,7 casos (IC95%, 2-3,5) entre 2011-14. Um estudo de base populacional do INCA observou que, no período entre 2008 a 2010, Florianópolis teve o CIA (pela a população mundial) de MC *in situ* de 5,3 por 100.000.⁹⁶

Um estudo italiano de base populacional, conduzido entre 1998 e 2012, realizado na região alpina de Bolzano, descreve que a incidência de MC *in situ* (padronizada por idade pelo padrão europeu) aumentou de 7,05 casos por 100 000 habitantes no período 2003-2007, para 16,01 em 2008-2012. E que a incidência de MC invasivo aumentou de 22,03 por 100 000 habitantes em 2003-2007, para 22,88 em 2008-2012.¹¹

Em Joinville, entre 2003-06 e 2011-14 não observamos diferença estatisticamente significativa entre os MC invasivos espessos (≥ 1 mm). Ao considerar apenas MC invasivos, em Bolzano, a incidência de MC finos (<1 mm) aumentou a partir de 8,39 por 100.000 habitantes em 1998-2002 para 16,18 no período 2008-2012. Os MC espessos (≥ 1 mm) também aumentaram, mas a um ritmo menor de 4,30 em 1998-2002 para 6,70 em 2008-2012.¹¹

O aumento da incidência especialmente elevado em MC *in situ* e MC finos, já foi confirmado por numerosos estudos, já os resultados sobre lesões espessas foram variáveis. Relatos dos centros da Itália, França e Espanha destacam um aumento de MC finos, com níveis relativamente estáveis de MC espessos. Por outro lado, um grande estudo dos Países Baixos demonstrou o crescimento de ambos os MC finos e espessos, assim com outros relatos da Escócia, Espanha e do sul da Alemanha.¹⁰⁰ Em Queensland, na Austrália, a incidência de MC *in situ* entre 1982 e 2002 aumentou

10,6% nos homens e 8,5% nas mulheres, ao passo que a do MC invasivo aumentou 2,6% nos homens e 1,2% nas mulheres.¹⁰

Nos EUA, a variação percentual anual de MC *in situ* é a mais alta do que qualquer outro tumor registrado no banco de dados do SEER.⁴ A incidência combinada de MC *in situ* e MC invasivo tem aumentado em 2,6% ao ano na última década, com MC *in situ* constituindo a maior parte deste aumento.¹⁰

Alguns clínicos questionam se este aumento representa um verdadeiro aumento na carga tumoral ou um resultado do excesso de diagnósticos de MC *in situ* devido à sua complexa nuance histopatológica.^{10, 11} Foi observado que o aumento das taxas de biópsias da pele, entre 1968 e 2001, também foram associados com um aumento da incidência de MC, durante o mesmo período, alimentando ainda mais esta controvérsia.¹⁰

Ao mesmo tempo, duas meta-análises demonstraram que nos últimos anos houve uma melhora significativa da sensibilidade para a detecção precoce do MC pelo uso da dermatoscopia em comparação ao exame a olho nu.⁹⁴

É reconhecido que existe subjetividade na interpretação dos critérios diagnósticos de lesões melanocíticas, mesmo assim, a análise histológica permanece sendo o padrão ouro para o diagnóstico de MC.⁵ Um estudo demonstrou que o diagnóstico histológico de um grupo de lesões de MC foi reproduzido em apenas 65% deles. Outro grupo de pesquisadores demonstrou que a revisão de lâminas previamente diagnosticadas como de MC teve mudanças significativas na classificação do tumor em 19% dos casos e, por consequência, resultariam em mudanças no manejo de 18% destes pacientes (segundo os critérios da AJCC). Sendo importante lembrar a morbimortalidade relacionadas ao MC e suma importância de um diagnóstico acurado.⁵

Em Joinville, quando estratificada por sexo, a diferença entre o CIA (pela população mundial) foi estatisticamente significativa entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em ambos os sexos, com aumento de 44,1% entre os homens e de 51,2% entre as mulheres. Essa observação é diferente da tendência de aumento mais acentuada em homens que foi reportada na região sul do Brasil, em que o aumento relativo da incidência de MC entre 1979 e 1987 foi de 38% entre os homens e 11% entre as mulheres.³⁹ A tendência de aumento especialmente entre os homens também

foi reportada em outros países, como a Escócia (um aumento de 303% para os homens e 187% para as mulheres com mais de onze anos); e no estado de Queensland, Austrália (um aumento de mais de 50% em mulheres e mais do que o dobro em homens).³⁹

Já no estudo goiano de Sortino-Rachou et al (2006), em amostra composta por leve predominância masculina (50,4%), foi observado que nas mulheres a tendência dos CIA foi crescente na faixa etária de 0-59 anos ($p < 0,001$), com aumento de 15,9% ao ano; enquanto nos homens houve aumento de 9,9% ao ano na faixa etária de 60 anos ou mais ($p = 0,026$).⁸⁷

Em 2005, o CIA para a população padrão mundial em Joinville foi de 9,8 casos novos em mulheres e 11,1 casos novos em homens, para cada 100.000 habitantes. No mesmo ano, em uma região rural ao norte da França, a taxa de incidência padronizada foi estimada em 8,8 nas mulheres e 7,6 nos homens, por 100.000 habitantes.¹⁷

Nosso trabalho não permitiu a avaliação da cor da pele dos indivíduos que tiveram MC em vista do desenho do estudo. No entanto, acredita-se que as altas taxas observadas em Joinville, estejam em parte associadas à maior proporção de residentes de cor branca (86% da população local). Sabe-se que a maioria dos novos casos de MC ocorre em brancos em relação a outros grupos étnicos. Baseados nos dados do SEER, entre 2008 e 2012, o número de novos casos foi de 33,0 e 20,2 por 100.000 homens e mulheres brancas, respectivamente, enquanto entre os negros os índices foram muito mais baixos (1,2 e 1,0 casos por 100.000 homens e mulheres negras, respectivamente).⁶

Segundo Jemal et al (2011), nos EUA entre 1992 e 2006, os fatores que podem estar contribuindo para o aumento das taxas de incidência de MC em brancos “não hispânicos” incluem o aumento da exposição à RUV natural (solar) e artificial (cabines de bronzeamento), assim como o aumento da atenção e detecção precoce do câncer de pele. Também entre os europeus foi percebido um aumento nas taxas de MC entre populações de pele clara, sendo em parte provocadas pelo aumento da exposição solar recreacional intermitente.⁹

Diante destas considerações, ressaltamos que a incidência de MC observada em Joinville não se distribui de forma homogênea, mas apresenta variações nos subgrupos

que construíram a casuística estudada, tais como idade, sexo e também conforme a espessura do MC.

6.3 Grupos etários

A média de idade dos indivíduos com MC foi de 54,6 anos, com desvio padrão de 16,5 anos; a maioria (61%) tinha menos de 60 anos no momento do diagnóstico. Nos EUA, entre 2008 e 2012, a média de idade ao diagnóstico de MC foi de 63 anos, com a maioria dos pacientes sendo diagnosticados entre os 55 e 64 anos.⁹⁰ Em Aruba, o diagnóstico de MC ocorre em indivíduos ainda mais jovens, conforme mostra estudo, entre 1980 e 1995, a maioria dos casos ocorreu em pessoas com idades entre 20 ± 39 anos.¹⁰⁰

Entre 2003 e 2014, a média de idade dos homens com MC foi 55,92 anos, enquanto a das mulheres foi menor, de 53,86 anos ($p=0,065$). Entre 1998 e 2001, em um estudo de base populacional realizado na região norte da Alemanha, a média de idade dos homens também foi maior do que a de mulheres (56,6 vs. 54,9 anos, $p < 0,05$).¹⁰¹

Criado et al (1999) avaliaram a ocorrência de MC em um hospital de referência em São Paulo, e observaram que 39 mulheres (25,32%) tinham entre 50 a 59 anos, ($OR=1,76$; $IC95\% 0,8-3,95$; $p = 0,13$) e 17 homens (25%) apresentavam-se com idades entre 60 a 69 anos ($OR=1,09$; $IC95\% 0,53-2,23$; $p=0,79$), porém, esses achados não foram estatisticamente significativos.¹⁰²

No nosso estudo, observamos aumento significativo nas taxas de incidência nos últimos anos, apenas entre os indivíduos com menos de 60 anos de idade. Este se deve ao aumento estatisticamente significativo entre os CIA (pela população mundial) de MC no grupo das mulheres jovens entre o início (7,1 por 100.000) e o final do período avaliado (13,7 por 100.000), em que se observou aumento de 93%.

Nos EUA, os pacientes mais jovens (20-49 anos de idade) tem a mais rápida taxa de aumento do que os pacientes mais velhos.^{10, 103}

Um estudo populacional em adultos jovens (entre 18 e 39 anos de idade) em Olmsted (EUA) observou o aumento de 6 vezes na incidência de MC entre os adultos

jovens, num período de 40 anos (1970-2009). Revelou ainda que o aumento de 4 vezes na incidência em homens jovens foi menor do que o observado entre as mulheres jovens (aumento em mais de 8 vezes).¹⁰⁴ Os pesquisadores atribuíram esse achado a fatores comportamentais que levam a diferenças na forma de exposição à RUV (mulheres tendem a ter mais queimaduras solares e maior uso de câmaras de bronzeamento).^{9, 104}

Purdue et al (2008) pontuam que apesar da incidência de MC em americanos mais velhos (nascidos após 1945) ter aumentado por muitas décadas, há indícios que esteja se estabilizando. Por outro lado, avaliando os dados do SEER, nota-se aumento na incidência entre mulheres nascidas após 1960. Questiona-se se este achado reflete mudanças na qualidade dos dados, diagnóstico ou vigilância, pois mudanças nos padrões de triagem podem ter levado ao reconhecimento de MC mais precoces, havendo sim uma maior taxa encontrada entre tumores mais finos do que espessos e de doença metastática. Porém, pontuam que é improvável que uma mudança nos critérios diagnósticos do MC seria suficiente para explicar o aumento observado em indivíduos nascidos após 1965, pois dificilmente o efeito desta mudança ocorreria apenas nas mulheres.¹⁰³

Nos homens (jovens e idosos) apesar de observarmos aumento nos coeficientes de incidência no presente estudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa entre o início e o final do período do estudo.

Já nos EUA, foi demonstrado maior aumento de MC em homens no grupo com mais de 40 anos de idade, e este achado foi associado com diferenças históricas de exposição crônica ao sol, diferentes hábitos de proteção solar, consciência sobre câncer da pele, e uso de serviços de detecção precoce. Os homens são mais propensos do que mulheres a trabalharem ao ar livre e a terem queimaduras solares, além de serem menos propensos a realizar o autoexame da pele, a participarem de programas de triagem de MC e aderirem a práticas de proteção solar.⁹

No grupo de idosos (a partir dos 60 anos de idade) houve mais MC localizados na cabeça e pescoço. No grupo dos indivíduos jovens, predominaram os MC em tronco e membro superior.

Wu et al (2006) descrevem que nos EUA, entre 1999-2006, os MC na cabeça e pescoço ocorreram em indivíduos mais velhos do que aqueles com MC em outros locais da pele; enquanto os pacientes com MC no tronco eram mais jovens no momento do diagnóstico.¹⁰⁵ A predominância da localização na cabeça e pescoço também foi observada em idosos na Letônia e França.^{3,17}

Uma meta-análise demonstrou que MC no tronco, membros inferiores, e outras áreas da pele não expostas ao sol, é mais fortemente relacionado à susceptibilidade inerente do indivíduo do que os MC do membro superior e a cabeça/pescoço, como caracterizado pela maior quantidade de nevos ao invés de exposição solar de forma contínua.¹⁰⁵

No grupo de idosos houve predomínio dos tipos MN e LMM, assim como, dos níveis T3 e T4, e Clark IV e V. Entre os pacientes atendidos pelo SUS houve predomínio de pacientes idosos. Este grupo foi o que mais apresentou múltiplos MC primários. Da mesma forma, o grupo dos idosos foi caracterizado por uma fase mais avançada no momento do diagnóstico, com uma maior proporção de tumores ulcerados e com medidas de Breslow muito maiores em uma região rural ao norte da França (Champagne-Ardenne).¹⁷

Em Joinville, a população com mais de 60 anos de idade correspondia a 8,8% da população em 2014, e foi responsável por 37,5% dos casos de MC naquele ano. Já na região de Champagne-Ardenne, os idosos representam apenas 21% do toda a população, porém, eles representam a ampla maioria (57%) de todos os casos.¹⁷

A mediana do Breslow foi significativamente maior nos indivíduos com mais de 80 anos de idade (3,09 mm), enquanto nos indivíduos entre 20 e 60 anos de idade variou entre 0,76 e 0,90 mm. Interessante notar que os indivíduos com faixa etária entre 10 e 20 anos apresentaram mediana de 1,7, o que pode representar tumores mais agressivos, baixa suspeição ou diagnóstico atrasado nessa faixa etária.

No grupo dos indivíduos jovens (menores de 60 anos de idade), predominaram os MC do tipo MES, o nível T1 e Clark III, assim como este foi o grupo no qual predominou a forma de atendimento privado.

Dos 203 MC *in situ*, a média de idade dos indivíduos foi de 55,7 anos (desvio padrão 14,9), sendo a média nos homens 55,9 anos (42% dos casos) e nas mulheres

55,6 (58% dos casos). A média de idade do indivíduo com MC fino foi de 51,8 anos. Em Champagne-Ardenne, entre os 177 MC *in situ*, 112 (63,3%) ocorreram em mulheres e 65 (36,7%) em homens (razão de sexo mulheres / homens 1,72), com uma idade média de $65,8 \pm 14,9$ anos.¹⁷

6.4 Gênero

No período estudado, identificou-se que a maioria dos MC em Joinville (56%) ocorreu em mulheres. Estes achados vêm de acordo com a literatura,¹⁰¹ pois em regiões com menor incidência do MC, como a Europa e o Brasil, há predomínio do sexo feminino e, em oposição, nos locais de maior incidência, como Austrália, Nova Zelândia e EUA, há predomínio do sexo masculino ou igualdade entre os sexos.⁴³

Não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre MC pertencentes a homens e mulheres segundo o tipo histológico, Breslow, Clark, tipo de convênio dos pacientes e ocorrência de múltiplos MC. Entretanto, a comparação entre cada categoria do tipo histológico mostrou predomínio em homens do MN ($p=0,0260$) e do MES ($p=0,0335$).

Um estudo populacional em adultos jovens (entre 18 e 39 anos de idade) em uma cidade do estado americano de Minnesota, também não se observou diferença significativa segundo o subtipo histológico entre homens e mulheres.¹⁰⁴

Observamos que a média de idade dos pacientes com MC invasivos ao longo dos anos, estratificado por gênero, foi inferior nas mulheres em relação aos homens apenas no ano de 2011 ($p=0,006$). Na Alemanha, Katalinic et al (2003), observaram que a média de idade ao diagnóstico foi de 1,7 anos maior em homens do que mulheres (56,6 versus 54,9 anos, $p < 0,05$).¹⁰¹

Como citado anteriormente, o aumento na incidência entre mulheres mais jovens, também foi descrito em estudos que utilizaram os dados do Registro de Câncer da Califórnia. Esse revelou que o nível socioeconômico mais elevado está associado com aumento do risco de MC, especialmente em mulheres jovens. A taxa de incidência de MC em mulheres jovens aumentou bastante ao longo das últimas três décadas (de 8,1 em 1975 para 17,4 em 2008, 20-49 anos); enquanto a mesma taxa não aumentou tanto

em homens jovens (de 8,3 em 1.975 para 12,5 em 2008, 20-49 anos). Apesar disso, para todas as idades combinadas, a taxa de incidência ajustadas por idade é maior em homens do que em mulheres nos EUA.¹⁰⁶

Esse padrão bimodal para a diferença nas taxas de incidência de MC entre os gêneros sugere que fatores adicionais relacionados ao sexo desempenham um papel na etiologia do aparecimento de MC em indivíduos mais jovens. Liu et al (2012) propõem que para a população americana com menos de 45 anos os fatores relacionados com o sexo, tais como hormônios endógenos (mesmo advertindo que inúmeros estudos indicam não haver aumento de risco de MC pelo uso de anticoncepcional oral, terapia de reposição hormonal ou gestação), questões associadas à gravidez (tais como a supressão imunológica e espécies reativas de oxigênio) em combinação com a exposição à RUV devem estar associados com a etiologia do MC nesse grupo.¹⁰⁶

As mulheres têm mais a pelos velos e pelos intermediários, que são mais finos, mais claros e mais superficiais (deixando suas células-tronco mais suscetíveis aos efeitos da RUV) do que os homens, cujos pelos são geralmente mais espessos, mais escuros e profundos. Os hormônios são implicados no risco e na progressão de várias neoplasias, tais como câncer de mama e de próstata. Há evidências consideráveis que documentam que os melanócitos são sensíveis aos sinais neuroendócrinos e a hormônios sexuais. Além disso, a melanina desempenha papel crucial na proteção da pele contra a RUV, e foi demonstrado que ela é regulada por hormônios. Além disso, os melanócitos e a pele humana produzem e metabolizam esteroides, incluindo hormônios sexuais. Portanto, é uma hipótese razoável incluir hormônios relacionados ao sexo como fatores que contribuem para a patogênese do MC.¹⁰⁶

Esses autores descrevem que somente após a idade de 45-49 anos, os danos cumulativos da RUV na pele passariam a contribuir mais para o nexo causal. Isto é consistente com as observações de que as mutações decorrentes da exposição à RUV necessitam de tempo para se acumular e exercerem seus efeitos. Em um modelo de ratos de laboratório, a exposição neonatal à RUV causou MC aos 6 meses de idade, o que corresponde à idade humana de aproximadamente 20 anos. Calculou-se que, nos EUA, apenas 25% da exposição à RUV na vida de uma pessoa é obtida antes dos 18

anos, portanto, é improvável que o pico de incidência de MC aos 20-24 idade seja causado pela RUV cumulativa.¹⁰⁶

Liu et al (2012), portanto, advogam que a RUV desempenha um papel menos significativo nos MC de indivíduos mais jovens, e que seriam os fatores relacionados ao sexo que desempenhariam um papel mais importante nesse grupo.¹⁰⁶

6.5 Localização

Em nosso estudo, a localização mais frequente dos MC primários foi o tronco (35,1%) seguido pelo membro superior (25,1%), cabeça e pescoço (19,7%) e a localização menos frequente foi o membro inferior (18,6%).

Entre 1980 e 1995, em Aruba, a localização mais frequente de MC, foram as pernas (33,3%), seguida pelo dorso (25,9%) e face (18,5%).¹⁰⁰

Em um estudo na região norte da França, onde a população é predominantemente rural, a localização anatômica mais frequente foi a cabeça e pescoço (59,3%), seguida pelos membros inferiores (17%), tronco (12,4%), e membros superiores (11,3%).¹⁷

Identificou-se diferença estatisticamente significativa entre os MC incidentes em homens e mulheres para a localização ($p < 0,0001$), sendo que nas mulheres há maior predomínio de MC no membro inferior, e nos homens na cabeça/pescoço ou no tronco. A diferença anatômica observada entre os gêneros no nosso estudo, com o membro inferior como localização primária em mulheres e o tronco nos homens, está de acordo com a literatura.^{3, 17, 39, 47, 101} Esta diferença clássica entre os sexos foi relatada há mais de 30 anos, em várias populações e persistiu em alguns estudos recentes, sendo geralmente atribuída a variações no comportamento entre os sexos em termos de vestimenta e exposição ao sol.¹⁷

No estado do Rio Grande do Sul/Brasil, estudos identificam as mesmas localizações de tumores mais frequentes como o dorso dos homens (49,5%) e os membros inferiores de mulheres (33,1%).³⁹

Em Londrina, Gon et al (2001) também verificaram que houve diferença significativa ($p = 0,017$) da localização em relação ao sexo, com maior número de

tumores no tronco nos homens em relação às mulheres, nas quais predominou a localização nos membros inferiores.¹⁰⁷

Criado et al. (1999) observaram um risco 2,26 vezes mais alto para os homens de desenvolver MC na região posterior do tronco, enquanto que a probabilidade de que a doença ocorra nos membros inferiores foi de 2,4 vezes maior no sexo feminino. Esses resultados confirmam a relação de MC com a radiação solar, como a incidência de MC maior nas áreas que foram mais expostas ao sol resultou em uma incidência da doença em locais diferentes em homens e mulheres, de acordo com os seus hábitos e vestimentas.³⁹

No entanto, dados recentes sugerem que estas diferenças podem estar desaparecendo gradualmente. Um estudo realizado na região francesa de Bas-Rhin mostrou que MC localizados no membro inferior foram apenas 1,5 vezes mais frequentes em mulheres do que aqueles localizados no tronco durante o período 2000-2004, em comparação quatro vezes mais frequentes 20 anos atrás. Outro estudo, dos Estados Unidos, informou que o tronco tinha se tornado a localização mais frequente em mulheres, bem como em homens.¹⁷

Quando se compara o Breslow com a localização do MC, observa-se associação estatisticamente significativa ($p=0,004$). Os resíduos ajustados apontam uma maior relação entre a localização cabeça/pescoço e MC *in situ*, membro inferior com Breslow T3 e membro superior com Breslow T1.

6.6 Espessura do tumor

No nosso grupo de mulheres com menos de 60 anos, a comparação do CIA de MC por espessura evidenciou diferença estatisticamente significativa para os MC *in situ* e MC invasivo fino (T1) entre o primeiro e último quadriênio do estudo. O aumento foi de três vezes e meia entre as mulheres jovens com MC *in situ* e quase uma vez maior entre as mulheres com MC invasivo fino. No grupo de homens jovens não se identificou diferença estatisticamente significativa para nenhuma espessura do MC entre o início e o final do período do estudo.

Um estudo alemão mostrou que existe associação significativa entre ser jovem e ter MC mais finos. As mulheres jovens apresentaram MC significativamente mais finos do que as mulheres mais velhas ou homens jovens. Esta observação está de acordo com estudos anteriores que mostram que as mulheres jovens estão observando mais sua pele e estão mais conscientes sobre a doença, estando mais propensas a realizarem o autoexame da pele e procurar por avaliação médica para suas lesões cutâneas.⁹⁴

A comparação dos CIA de MC em idosos de ambos os sexos, segundo a espessura do tumor, entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em Joinville, não evidenciou diferença estatisticamente significativa. Entretanto, observou-se diferença significativa nos homens apenas para os MC invasivos finos T1, onde houve um aumento de quase duas vezes entre o período inicial e final do estudo.

Em relação à espessura do tumor, o Breslow T1 foi o mais frequente, assim como, as categorias III e IV do nível de Clark. A espessura média de Breslow no diagnóstico foi 1,94 mm, variando de 0,04 a 35 mm, com uma mediana de 0,9 mm.

Battisti *et al* (2009) em um estudo conduzido em Florianópolis (SC), observaram a média de Breslow de 2,63 mm e mediana de 1,25 mm.¹⁰⁸

Na região de Bolzano, Itália, entre 1998 e 2012, a média do Breslow foi de 1,34 e a mediana encontrada foi de 0,62 mm. Países como a Nova Zelândia, onde a incidência de MC está entre as mais altas do mundo, é descrito uma mediana de 0,80 mm. Em Viena, foi documentado mediana de 0,70 mm.¹¹

No Egito, Hussein *et al* (2006) observaram que, entre 1989 e 2004, em um hospital universitário, os MC foram mais comuns em homens e que a média de idade ao diagnóstico era de 54 anos, a maioria ocorrendo nos membros inferiores, com espessura média de Breslow de 6 mm (+/-0,5).¹⁰⁹ Já na Etiópia, Legesse TB e Schneider J (2011) observaram que entre 1999-2005, em um hospital universitário, foram diagnosticados 50 MC, dos quais 96% eram do tipo MN, predominância do nível de Clark V (72%), com espessura média de Breslow de 6,02mm, em pacientes com média de 51,6 anos de idade.¹¹⁰

Em Joinville, observamos que os níveis de Breslow são maiores do que países com alta incidência de MC, porém, muito menores do que em países em desenvolvimento, com Egito e Etiópia.

A comparação entre a localização e o Clark mostrou haver associação estatisticamente significativa entre as variáveis ($p < 0,001$). As categorias que mais se associaram são a cabeça e pescoço com os Clark I e Clark V, e o membro inferior com os Clark IV e Clark V.

A evolução temporal da medida da espessura dos MC diagnosticados em Joinville demonstra uma média e uma mediana de espessura de Breslow significativamente menor nos anos mais recentes.

O período de 2011-2014 apresentou espessuras estatisticamente menores do que o período de 2003-2006. Os pacientes atendidos de forma privada tiveram espessura mais fina do que os atendidos pelo SUS. A espessura entre os tipos histológicos foi estatisticamente diferente ($MN > \text{melanomas SOE} > \text{MES} > \text{LMM}$). Os indivíduos com mais de 80 anos tiveram medidas mais espessas e estatisticamente diferentes do que o grupo de indivíduos entre 31 e 70 anos de idade.

A mediana da espessura do Breslow das mulheres foi menor do que a dos homens, sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa nos anos de 2004, 2005 e 2010. Este achado também foi observado em estudos conduzidos na Letônia (2013) e França (2012), nos quais a espessura de Breslow foi maior no sexo masculino em comparação com o feminino.^{3, 17} Estas diferenças em espessura e nível de Clark de acordo com o sexo foram observadas anteriormente em outras populações e contribuem fortemente para o pior prognóstico de MC em homens, em adição ao já bem estabelecido efeito do fator prognóstico adverso independente do sexo masculino.¹⁷

Nos EUA, entre 1992 e 2006, a incidência de MC aumentou para todas as espessuras de tumor entre os brancos não hispânicos, embora as taxas de crescimento variaram por sexo e idade. Entre os homens, as taxas de incidência aumentaram para todas as categorias de espessura para aqueles com 65 anos ou mais, mas apenas para tumores finos entre os homens mais jovens. Em contrapartida, entre as mulheres, as taxas de incidência aumentaram para todas as categorias de espessura do tumor para todas as idades com duas exceções: tumores grandes (>2 mm) entre as mulheres com

idades entre 40 e 64 anos e tumores com espessura de 2,01-4,0 mm entre mulheres com menos de 40 anos. Notavelmente, para homens e mulheres idosos (≥ 65 anos), as taxas de tumores espessos aumentaram quase tanto como para tumores finos. A maior taxa de incidência em mulheres do que em homens com idades entre 15 a 39 anos foi encontrada apenas para lesões finas. Por outro lado, as taxas para lesões espessas foram duas vezes mais altas tanto em homens como em mulheres neste intervalo de idade.⁹

O MC primário espesso está associado com vários fatores, entre eles: idade mais avançada, sexo masculino, ser solteiro (separado, divorciado ou viúvo), baixo nível de escolaridade, obesidade, autodetecção ou detecção por médico generalista, MC dos tipos NM e MAL, e MC da cabeça-pescoço e membros inferiores.⁵⁷

Essa variação do grau de invasão observada no momento do diagnóstico, tanto entre subgrupos de nossa casuística (idade, sexo, tipo de convênio) quanto ao se comparar com países com elevada, tais como a Austrália, mostra um potencial de melhoria na qualidade assistencial que precisa ser enfrentado em nossa realidade com programas que atinjam especialmente estes grupos que estão perdendo a oportunidade de um diagnóstico oportuno.

6.7 Tipo histológico

O tipo histológico que mais se apresentou no presente estudo foi o MES (58%). O mesmo achado foi encontrado em um estudo alemão, no qual o MES foi o tipo histológico mais frequente (39,1%),¹⁰¹ como no estudo catarinense (53,5%).¹⁰⁸

Com relação ao tipo histológico e localização anatômica, na cabeça e pescoço predominou o tipo LMM, no membro inferior o tipo MLA, no membro superior e tronco prevaleceu o tipo MES. Da mesma forma, em Londrina/PR, também houve predomínio de LMM na cabeça e no pescoço e de MES no tronco.¹⁰⁷

Em relação ao tipo histológico e ao Breslow, houve diferença estatisticamente significativa. O LMM foi o que apresentou menor mediana (0,4 mm), seguido pelo MES (0,6 mm). O MN apresentou valores muito expressivos de Breslow, com mediana de 3,7 mm, média de 4,81 mm e desvio padrão de 4,46 mm. Também merecem atenção os

tipos histológicos MLA e MS que apresentaram média, mediana e desvio padrão acima de 2,0 mm.

Similarmente, em um estudo francês o índice de Breslow variou significativamente de acordo com os tipos histológicos. Os MN, MLA e melanomas SOE formam um grupo de melanomas espessos (média de Breslow de 4,37 mm, variando de 0,40-25,0 mm, com mediana de 3,2 mm), enquanto MES e LMM foram significativamente mais finos (média de 1,33 mm, variando entre 0,10-12,0 mm, com mediana de 0,80 mm) ($p < 0,0001$).¹⁷ Esses achados também foram descritos em um estudo realizado em Florianópolis/SC, os tipos histológicos LMM e MES apresentaram no conjunto a média de Breslow de 1,82 mm; já os MN e MLA apresentaram a média de 5,03 mm ($p < 0,0001$).¹¹¹

Chama a atenção o fato dos MN e do MLA representarem juntos 20% dos MC diagnosticados no período do estudo em Joinville. Estes tipos histológicos que formam o grupo de MC espessos podem fazê-lo tanto por terem um comportamento mais agressivo, como podem ser resultado do reconhecimento tardio de tais tumores, que são muitas vezes amelanóticos ou tem aspecto clínico atípico. Estas formas de MC são particularmente propensas a não serem reconhecidas através de ideias clássicas relativas ao MC, como a regra do ABCD. Outras campanhas destinadas a melhorar o diagnóstico precoce e reduzir a mortalidade devem visar particularmente esses tipos mais graves de MC.¹⁷

Ao comparar os MC diagnosticados no século 21 com os MC diagnosticados entre 1972 e 1982, houve melhorias na detecção precoce do MES, mas não do MN. O MES é tipicamente diagnosticado quando ainda é fino e tem menores índices de ulceração, em oposição ao MN. Dados anteriores estabeleceram que o MN é frequentemente detectado com 2 mm ou mais, e um estudo sobre o registro de câncer em Queensland (2009), Austrália, classifica ainda quem são aqueles com maior risco de ter MN espessos: homens, indivíduos mais velhos, e aqueles que não foram examinados por um médico nos últimos 3 anos.⁴⁴

6.8 Fatores associados ao diagnóstico

No nosso estudo, a maioria (59%) dos indivíduos com MC foi atendida de forma privada (planos de saúde, particular, seguros de saúde), enquanto, 41% foram atendidos pelo SUS. A predominância de pacientes do setor privado não corresponde à cobertura de planos de saúde observada em Joinville. Segundo a Agência Nacional de Saúde Suplementar, em dezembro de 2014, havia 226.322 beneficiários de planos de saúde (com leve predominância feminina – 50,4%), sendo que 84,5% correspondem a planos do tipo coletivo empresarial.¹¹² A cobertura de, aproximadamente, 41% da população joinvilense por planos de saúde é cerca de 15,3% maior do que a média nacional,¹¹³ ainda assim, a maioria dos habitantes de Joinville são usuários do SUS. Uma possível explicação para o predomínio de pacientes do setor privado com MC é a existência de dificuldades no acesso aos níveis secundários de atenção que se observa no SUS. Se por um lado, isto pode adiar o diagnóstico resultando em MC mais espessos ao diagnóstico ou resultar em óbito, por outro, pode levar o paciente do SUS a conseguir acesso ao exame patológico mediante pagamento, como se fosse oriundo do sistema privado.

Segundo o IBGE, observa-se uma associação positiva entre cobertura de plano de saúde e renda familiar: a cobertura é de 2,6% na classe de renda familiar inferior a um salário mínimo, cresce para 4,8% entre pessoas cuja renda familiar está entre 1 e 2 salários mínimos, e passa a crescer com maior intensidade nas demais classes de renda: 9,4% (2 a 3 salários mínimos), 18,0% (3 a 5 salários mínimos), 34,7% (5 a 10 salários mínimos) e 76% (20 salários mínimos e mais).¹¹³ A *renda per capita* média de Joinville cresceu 41,52% no período entre 2000 e 2010, sendo atualmente R\$ 1.126,74, acima da média nacional. A extrema pobreza corresponde a 0,3% da população. O IDH de Joinville é 0,809, em 2010, sendo situado na faixa de desenvolvimento humano muito alto (IDH entre 0,8 e 1). Entre 2000 e 2010, a dimensão que mais cresceu em termos absolutos foi educação (com crescimento de 0,189), seguido por renda e depois longevidade.¹¹⁴ Além disso, a cobertura de planos de saúde é expressivamente maior (29,2%) nas áreas urbanas do que nas áreas rurais (5,8%).¹¹³ Em 2013, 96,6% da população joinvilense vivia em área urbana.¹¹⁴ Estas três características socioeconômicas de Joinville, renda, IDH e urbanização, indicam que se trata de uma

população com renda relativamente boa, se considerarmos a média nacional, constituída em sua maioria de trabalhadores urbanos que recebem benefícios trabalhistas por meio de seu vínculo formal de trabalho.

Observamos também associação estatisticamente significativa entre o tipo de atendimento e o Breslow ($p < 0,001$). A análise de resíduos ajustados aponta que há maior associação de atendimento privado com MC *in situ* e nível T1 e de SUS com Breslow nível T3 e T4. Da mesma forma, a mediana do Breslow do indivíduo atendido pelo SUS foi significativamente maior que a do indivíduo atendido de forma particular. Estes achados coincidem com os demonstrados por Mayer et al (2014) nos quais pacientes latino-americanos de baixo nível socioeconômico apresentaram maior risco de tumores espessos (>2 mm) do que pacientes latino-americanos de alto nível socioeconômico.⁴⁴

Observamos uma diferença estatisticamente significativa quando analisamos o tipo histológico de MC e o tipo de atendimento, sendo o tipo histológico MES mais encontrado nos pacientes atendidos de forma particular, e o MN mais frequente nos pacientes atendidos pelo SUS. Tais resultados assemelham-se ao encontrados em estudo realizado na Califórnia, de 1988-2007, no qual pacientes com baixo nível socioeconômico tiveram maiores taxas do subtipo nodular. Em termos de subtipos histológicos de MC, o subtipo nodular representou naquela população apenas 14% de todos os MC, mas compreendeu uma alta porcentagem (37%) de casos fatais. Baseado nos dados do SEER, de 1992 a 2004, os MC com Breslow T4 aumentaram 3,86% ao ano, com indivíduos nos grupos socioeconômicos mais baixos e aqueles com mais de 65 anos de idade sendo responsáveis pelos maiores aumentos percentuais nesses tumores espessos.⁴⁴

A escolaridade da população adulta joinvilense é um importante indicador de acesso a conhecimento. Em 2010, 70,9% da população de 18 anos ou mais de idade tinha completado o ensino fundamental e 51,4% o ensino médio. Em Santa Catarina, 58,9% e 40,4% respectivamente.¹¹⁰

Haenssle et al (2015) observaram que o maior nível de educação foi protetor para MC de graus avançados.⁹³ Apesar da incidência de MC mostrar ser especificamente maior em pacientes com alto grau de educação e alta renda, um

resultado pior, avaliado em uma série de estudos de base populacional, foi associado aos pacientes com um baixo nível socioeconômico, baixo nível de escolaridade, e desemprego.^{94, 115}

O desenho do nosso estudo não permite identificar o motivo pelo qual a maioria dos pacientes com MC diagnosticados em Joinville, nesse período, foi atendida de forma privada. É conhecido que a trajetória dos pacientes pelo sistema de saúde pode mesclar diferentes formas de atendimento, público e privado, na medida em que haja dificuldades no acesso aos níveis especializados de atenção em cada um deles. Em nossa casuística é possível que isto tenha ocorrido, sendo que para elucidar melhor este aspecto seria necessário contatar cada paciente, o que acarretaria nova pesquisa com objetivos diferentes dos que foram aqui propostos. Além disso, assim como foi observado por Hoey (2007) com relação a pacientes com CPNM, é possível que pacientes dos grupos socioeconômicos mais baixos não busquem assistência médica e isso pode resultar em sub-notificação.¹¹⁶

A observação de que pacientes de grupos socioeconômicos mais baixos (possivelmente aqueles pacientes atendidos pelo SUS) tenham diagnóstico do MC em graus mais avançados e, assim, com pior prognóstico, é preocupante, pois revela a inequidade do sistema de saúde. Da mesma forma que foi observado por Haenssle *et al* (2015), com resultados semelhantes, avalia-se que é especialmente preocupante dentro de um cenário do sistema nacional de saúde, com ênfase na igualdade de acesso a cuidados médicos. Os mecanismos exatos explicando os nossos resultados ainda não estão claros, mas o conhecimento geral sobre MC, menor disposição para participar de programas de rastreio e outros fatores de estilo de vida não reconhecidos podem ter contribuído para um diagnóstico tardio.⁹⁴

Uma vez que o MC pode ser detectado pelo próprio paciente em fase mais precoce e curável, educar os pacientes e proporcionar-lhes acesso a um dermatologista para avaliação de lesões suspeitas pode ter um papel importante na melhoria da detecção precoce do MC.¹⁴

A Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) realiza anualmente, sempre no último sábado de novembro, o Dia C, Dia Nacional de Combate ao Câncer da Pele (DNCCP), para reforçar as ações da instituição contra essa doença. Na ação,

especialistas realizam consultas simultâneas para análise, diagnóstico e posterior tratamento da doença em hospitais públicos credenciados, postos de saúde e tendas montadas em pontos de grande circulação em várias cidades brasileiras. Nos postos, também ocorrem atividades educativas, como aulas expositivas sobre fotoproteção e sobre como suspeitar do câncer da pele.¹³

Alguns dermatologistas joinvilenses aderiram a alguns episódios dessa campanha, momento em que realizam exame dermatológico gratuito à comunidade que comparece ao DNCCP, realizam anúncios através de panfletos, cartazes e entrevistas em televisão e rádio, chamando a atenção para a importância das neoplasias da pele e fornecendo orientações sobre fotoproteção, MC e CPNM.

Entre 2009 e 2014 (excetuando-se 2010 e 2011, anos em que Joinville não aderiu ao DNCCP), 1.168 indivíduos foram examinados em busca de neoplasias da pele no DNCCP. Houve o diagnóstico clínico de 23 MC (2% dos examinados), 171 CBC (15%) e 45 CEC (4%).¹¹⁷ Infelizmente, os dados das campanhas dos anos de 2005, 2006, 2007 e 2008 não estão disponíveis para consulta na SBD regional Santa Catarina ou no departamento de dermatologia da Sociedade Joinvillense de Medicina.¹¹⁷

Atividade similar ao DNCCP da SBD é exercida pelo Euromelanoma. Criado em 1999 na Bélgica, é hoje formado por uma rede de dermatologistas de 33 países europeus que promovem e compartilham conhecimento sobre câncer da pele, sua prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. Até o momento, mais de 450.000 pessoas receberam exame dermatológico gratuito durante o “Euromelanoma screening day”, o que refletiu na identificação de número significativo de MC e CPNM, no aconselhamento principalmente aos indivíduos de alto risco, e na promoção do conhecimento sobre os fatores de risco e sinais de alerta. A implementação do Euromelanoma influenciou positivamente as atitudes de saúde pública no sentido de exame regular dos nevus e a aplicação de medidas preventivas contra o câncer da pele.^{12, 19}

Em um estudo realizado a fim de fornecer uma estimativa do impacto da campanha Euromelanoma sobre as atitudes públicas e abordagens médicas para o MC e sobre os esforços nacionais de prevenção do câncer da pele após dez anos de campanhas anuais (2000-2010), a maioria dos dermatologistas entrevistados

concordaram com o sucesso da campanha ao aumentar a conscientização da população sobre o risco do câncer da pele e suas formas de prevenção, no fortalecimento do papel de dermatologistas no manejo das neoplasias da pele e por terem estimulado o envolvimento da mídia de massa nos esforços educacionais e preventivos.¹⁹

No nosso estudo, observamos que nos anos de 2008 a 2010, a incidência de MC em Joinville apresentou os índices mais elevados, atingindo 24 casos para cada 100.000 habitantes em 2009 (aumento de 87,5% em relação ao primeiro ano do estudo). É possível que o incremento nas campanhas realizadas a nível nacional e municipal, com o aumento da divulgação sobre o câncer da pele, esteja associado com esse achado, porém, nosso desenho de estudo não permite chegar a esta conclusão.

Conforme mencionado, enquanto por um lado, os fatores de risco do MC têm sido extensivamente estudados e o conhecimento gerado tem sido bem absorvido pelos profissionais de saúde e, como resultado, vemos muitos pacientes com maior risco sendo selecionados para programas de triagem especializados (auxílio de dermoscópio ou dermoscopia digital sequencial) muitas vezes levando a um diagnóstico de MC em fases muito precoces e curáveis. Por outro lado, o papel dos diversos fatores sociodemográficos, clínicos e comportamentais associados com uma maior espessura de Breslow tem sido elucidado. Outros estudos analisaram as causas relacionadas ao atraso no diagnóstico de MC tanto pelos prestadores de cuidados de saúde ou como pelo paciente. Estes estudos encontraram uma maior demora no diagnóstico e uma espessura de MC significativamente maior em pacientes mais idosos, no sexo masculino e em indivíduos de menor escolaridade.⁹⁴

Embora existam evidências de que MC detectados durante o exame de triagem sejam mais finos do que os encontrados incidentalmente, a eficácia dos programas de rastreio em massa permanece incerta.⁵³ Apesar da Força-Tarefa de Serviço de Prevenção dos EUA afirmar que as evidências são insuficientes para recomendar a triagem por médicos de atenção primária ou o autoexame pelos pacientes e não fazer nenhum comentário sobre o exame com um dermatologista, um grande estudo não randomizado sugere fortemente que programas de triagem em grande escala teriam potencial para reduzir a mortalidade por MC. Além disso, vários estudos tem mostrado

que os MC detectados por médicos geralmente são mais finos do que MC detectados pelo paciente, e que o fato de ter realizado um exame da pele recente está associado a MC mais finos no momento do diagnóstico.¹⁴

Residir em uma área com alta densidade de dermatologistas é um fator independente associado com MC fino.¹⁷ Enquanto residir numa região com uma baixa densidade de dermatologistas e ter um MC diagnosticado por um não dermatologista são dois fatores distintos associados com o aumento da mortalidade por MC.¹⁴ Os pacientes que foram consultados com um dermatologista também são mais propensos a realizarem o autoexame da pele.¹⁴

Lebsa-Weber *et al* (2007) observou-se que os dermatologistas diagnosticaram MC em estágios mais precoces que as demais especialidades ($p = 0,037$) em Florianópolis/SC, entre 1999 e 2004, fato que sugere o papel fundamental da dermatologia para o prognóstico dos pacientes com MC primário.¹¹⁸

Outro estudo verificou que os pacientes que haviam consultado com um dermatologista e, particularmente, os pacientes que realizaram uma biópsia em uma consulta anterior, eram mais propensos a realizar o autoexame do corpo inteiro do que os pacientes que nunca tinham consultado com um dermatologista.¹⁴

Um grande estudo epidemiológico não mostrou associação positiva entre a espessura e o tempo para o diagnóstico de MC, concluindo que é o crescimento de um tumor agressivo em vez do atraso no diagnóstico o responsável pelo desenvolvimento de MC espessos.⁵⁶

Nos EUA, mesmo os pacientes que reconhecem uma lesão preocupante podem não conseguir serem examinados de imediato. O tempo de espera para ver um dermatologista (apesar de haver grandes variações) foi estimado em 33,2 dias para pacientes novos e 19,5 dias para pacientes que já tem um dermatologista estabelecido. Até um tempo relativamente curto de espera por consulta poderia fazer a diferença em certos subtipos de MC, principalmente o MN, que têm uma taxa de crescimento médio de 0,49 mm/mês. No entanto, o tempo de espera de 30 dias, não foi associado com MC invasivo ou espesso no momento do diagnóstico em um estudo realizado na Pensilvânia (EUA). Isso pode ser porque a maioria (66,5%) dos MC naquele estudo era do subtipo MES. Por outro lado, os pacientes com lesões de crescimento rápido podem

ter sido mais persistentes para serem atendidos de forma rápida, pois 9 dos 10 MN auto-detectados na amostra foram diagnosticados em consultas programadas com um tempo de espera de até 30 dias.¹⁴

Várias formas de abordagem, que inclui a TBP, dermatoscopia e dermatoscopia digital sequencial comprovaram melhorar o diagnóstico precoce em indivíduos de alto risco, mas estas técnicas tem de ser devidamente direcionadas ao grupo de alto risco para serem eficazes.⁵³

A participação em programas de rastreio especializados em dermatoscopia foi o fator mais fortemente associado com diagnóstico de MC finos. Os indivíduos que fazem parte destes programas usualmente tem risco aumentado de MC, pertencem a um grupo mais jovem no momento do diagnóstico e seu nível de educação é mais elevado. Estas observações são apoiadas por um estudo de base populacional francês, que relatou que os pacientes acompanhados por terem nevus, tem diagnóstico de MC mais finos, bem como ausência de ulceração e / ou tumores espessos (no caso > 3 mm).⁹⁴

Vários estudos apontam que os MC detectados por dermatologistas tem Breslow significativamente mais finos do que diagnosticados por médicos de família ou de qualquer outra especialidade (cirurgiões e médicos generalistas). Eles mostram que os dermatologistas, como se espera, devido à sua formação na avaliação de lesões cutâneas com ou sem o uso de dermatoscópio, são mais aptos a diagnosticar e manejar adequadamente as lesões pigmentadas do que quaisquer outros especialistas médicos. Um estudo recente de base populacional, que avaliou dados de mais de 2.000 pacientes do Medicare, forneceu resultados que provam que o diagnóstico de MC em fases iniciais e, até mesmo a melhora da sobrevida, estão associadas com a detecção de MC por dermatologistas.⁹⁴

6.9 Múltiplos melanomas cutâneos

No período do estudo 6,5% dos indivíduos tiveram mais de um MC primário. A frequência que encontramos de indivíduos com múltiplos MC está de acordo com a literatura, que relata a taxa de incidência de múltiplos MC primário entre 0,5 e 8,6%.^{3, 119}

Observamos que a média de tempo entre eles foi de, aproximadamente, 2 anos.

Em um estudo na Letônia, o próximo MC primário desenvolve-se durante o primeiro ano após o diagnóstico inicial em 29-59% dos casos.³

A maioria dos sujeitos (74%) teve até 2 MC primários. Nos indivíduos com múltiplos MC é interessante observar que o Breslow do novo tumor foi significativamente mais fino do que o grupo com único MC ($p=0,002$), e que houve menos tumores do tipo histológico nodular e mais do tipo MES ($p = 0,021$). O novo MC ocorreu mais no membro superior ($p= 0,033$). Este fato pode ser atribuído à maior vigilância do paciente e/ou do médico assistente após o diagnóstico inicial, propiciando o reconhecendo com maior agilidade de novas lesões suspeitas.

Savoia et al (2012), em um banco de dados de uma única instituição, entre 4.938 pacientes com diagnóstico de MC, observaram as características de 270 pacientes (com 639 múltiplos MC primários), ao longo de 34 anos. Assim como nós, a maioria (76,7%) teve apenas 1 nova lesão. Assim como observado em nosso estudo, a espessura média de Breslow foi significativamente menor na nova lesão ($p<0,001$). Da mesma forma, o número de MN foi significativamente menor. Interessante ressaltar que o prognóstico de quem teve múltiplos MC mostrou-se melhor de quem teve um único MC.¹¹⁹

6.10 Sobrevida

O risco de desenvolver um melanoma metastático e de morrer por MC está diretamente relacionada com a fase da doença no momento do diagnóstico, que por sua vez é baseada na espessura do tumor primário, na presença de ulceração ou de doença metastática distante ou linfonodal.¹²⁰

Em Joinville, o MC foi responsável por 1,86% de todas as causas de óbito registradas no período entre 2003 e 2014, ocupando a décima sétima posição entre as causas de óbito por neoplasia na cidade. Nos EUA, são esperados 9.940 óbitos por MC para o ano de 2015, o que corresponde a 1,7% de todos os óbitos relacionados com neoplasias.⁶

A porcentagem de óbitos por MC é maior entre pessoas com 75-84 anos de idade, a maioria ocorre em homens brancos (4,6 por 100.000), e a média de idade do óbito é 69 anos.⁶

Na Austrália, a sobrevida em 5 anos dos pacientes diagnosticados entre 1982 a 1986 comparadas aos que foram diagnosticados entre 2007 a 2011 aumentou de 85% para 90%. Para qualquer estágio de MC e em todas as idades, os homens tiveram pior sobrevida do que as mulheres, havendo fatores genéticos e comportamentais propostos para explicar estes achados. Baixo nível de escolaridade e baixo nível socioeconômico também estão associados com a diminuição da sobrevida.⁴⁴

Segundo Vries et al (2008), existe um risco relativo excesso ajustado de morrer de 2,70 [IC 95% 2,38-3,06] para os homens em comparação com as mulheres. A maior sobrevida das mulheres em comparação com os homens persistiu mesmo após o ajuste para múltiplas variáveis de confusão, indicando que outros fatores além do estadiamento no momento do diagnóstico e da localização reduzam o risco de mortalidade em mulheres com MC.⁵⁶

As estimativas tradicionais (Kaplan-Meier) de sobrevivência em 5 anos para pacientes com MC que se apresentam com em fase I, II, III e IV da AJCC foram estimados em 93%, 68%, 45% e 11%, respectivamente. Porém, a medida da sobrevivência condicional (CS) (que representa a probabilidade de que um paciente com tumor sobreviver anos adicionais, uma vez que o paciente já tenha sobrevivido a um determinado número de anos) emerge como uma medida clinicamente mais relevante de prognóstico para pacientes que tenham sobrevivido vários anos além do diagnóstico e tratamento do tumor.¹²⁰

Xing et al (2010) observaram que o CS de cinco anos para os pacientes com doença de fase I permaneceu em 97% ao ano, enquanto que para os doentes com estádios II, III, e IV, o CS em 5 anos estima que do tempo 0 (diagnóstico) a 5 anos houve melhora de 72% a 86%, 51% a 87%, e 19% a 84%, respectivamente. Estimativas de CS do MC melhoraram drasticamente ao longo do tempo para os sobreviventes com estágios avançados da doença. Estes dados prognósticos são essenciais para os pacientes, tanto para decisões quanto ao tratamento e como da vida pessoal.¹²⁰

7 CONCLUSÃO

Este estudo epidemiológico, que revisou os casos de melanoma cutâneo ocorridos em Joinville, no período entre 2003 e 2014, permitiu as seguintes conclusões:

- Em Joinville, os coeficientes de incidência de melanoma cutâneo primário, entre janeiro de 2003 e dezembro de 2014, são elevados e evidenciam uma tendência ascendente, especialmente entre as mulheres com menos de 60 anos de idade. Os casos diagnosticados mais recentemente apresentam espessura mais fina do que no início do período do estudo, demonstrando que o diagnóstico está ocorrendo em fase mais precoce.
- A média dos coeficientes de incidência ajustados para a população padrão mundial no início do estudo (2003-06) foi de 11,8 casos por 100.000 habitantes (IC95%, 10,3-13,4), evoluindo para 17,5 casos (IC95%, 15,7-19,3) nos últimos anos avaliados (2011-14), sendo a diferença entre os coeficientes estatisticamente significativa ($p=0,05$). No período entre 2011-14 o coeficiente de incidência ajustado por idade pela população padrão mundial foi de 18,9 casos em mulheres (IC95%, 16,3-21,6) e de 16,0 casos em homens (IC95%, 13,6-18,5), por 100.000 habitantes.
- A média de idade dos indivíduos diagnosticados com melanoma cutâneo foi de 54,6 anos (desvio padrão de 16,5 anos), e as mulheres (56,8%) são as mais acometidas do que os homens.
- No presente estudo, as características mais frequentes dos melanomas foram: tipo histológico MES, Breslow T1, Clark categorias III e IV, localização no tronco e o membro superior. Nas mulheres há maior percentual de MC no membro inferior, e nos homens na cabeça/pescoço e no tronco. Há associação entre a localização cabeça/pescoço e melanoma *in situ*, membro inferior com Breslow nível T3 e membro superior com Breslow nível T1. Com relação ao tipo histológico, na cabeça e pescoço predominou o tipo LMM, no membro inferior o tipo MLA, no membro superior e tronco prevaleceu o tipo MES.

- Observa-se associação estatisticamente significativa entre o tipo de atendimento e o índice de Breslow ($p < 0,001$), havendo maior associação de atendimento privado com melanomas cutâneos finos (melanoma *in situ* e Breslow nível T1) e de atendimento pelo SUS com melanomas cutâneos espessos (Breslow nível T3 e T4).
- A proporção de indivíduos com mais de um melanoma cutâneo primário é de 6,5% (IC95%: 4,9%-8,4%). Entre eles, 74% tiveram mais um melanoma diagnosticado, em média, 2,2 anos após o primeiro.

8 BIBLIOGRAFIA

1. Cavarsan F. Epidemiologia do melanoma no Brasil. In: Wainstein A, Belfort F. Melanoma: prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p.11-22.
2. Leest RJT, Flohil SC, Arends LR, Vries E, Nijsten T. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1053-62.
3. Azarjana K, Ozola A, Ruklisa D, Cema I, Rivosh A, Azaryan A, et al. Melanoma epidemiology, prognosis and trends in Latvia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1352-9.
4. Australian Cancer Incidence and Mortality [Internet]. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare [atualizado 8 jan 2015; acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://www.aihw.gov.au/acim-books/>.
5. Patrawala S, Maley A, Greskovich C, Stuart L, Parker D, Swerlick R, et al. Discordance of histopathologic parameters in cutaneous melanoma: clinical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):75-80.
6. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Melanoma of the skin [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>.
7. Ekwueme DU, Guy GP, Li C, Rim SH, Parelkar P, Chen SC. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5 Suppl 1): S1 33-43.
8. Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=BR>.
9. Jemal A, Saraiya M, Patel P, Cherala SS, Barnholtz-Sloan J, Kim J. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. *J Am Dermatol*. 2011;65(5):17-25.
10. Higgins II HW, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:181-90.
11. Ambrosini-Spaltro A, Dal Cappello T, Deluca J, Carriere C, Mazzoleni G, Eisendle K. Melanoma incidence and Breslow tumour thickness development in the central Alpine region of South Tyrol from 1998 to 2012: a population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:243-8.

12. About Euromelanoma [Internet]. Bruxelas: Euromelanoma [acesso 14 nov 2015]. Disponível em: <http://www.euromelanoma.org/intl/node/68>.
13. Dia C do combate ao câncer de pele [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/acoes/dia-de-combate-ao-cancer-da-pele/>.
14. Cheng MY, Moreau JF, McGuire ST, Ho J, Ferris LK. Melanoma depth in patients with an established dermatologist. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):841-6.
15. Souza RJSP, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa MP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo – Brasil. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):237-43.
16. Stang A, Stausberg J, Boedeker W, Bodden HK, Jöckel KH. Nationwide hospitalization costs of skin melanoma and non-melanoma skin cancer in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(1):65-72.
17. Barbe C, Hibon E, Vitry F, Clainche AL, Grange F. Clinical and pathological characteristics of melanoma: a population-based study in a French regional population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(2):159-64.
18. Chiba FB, Schettini APM, Delfino ACG, Chirano CA, Damasceno SAS. Perfil clínico epidemiológico dos melanomas cutâneos em duas instituições de referência na cidade de Manaus, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(6):1239-41.
19. Stratigos AJ, Forsea AM, Leest RJT, Vries E, Nagore E, Bulliard JL et. al. Euromelanoma: a dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol*. 2012;167:99-104.
20. Cidades.ibge.gov.br. IBGE | Cidades | Santa Catarina | Joinville | Histórico [Internet]. 2016 [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/painel/historico.php?lang=&codmun=420910&search=santa-catarina|joinville|infograficos:-historico>
21. Secretaria Municipal da Saúde de Joinville. População residente por unidade de saúde, por bairro, faixa etária e sexo. Joinville: Secretaria Municipal da Saúde; 2014.
22. Rünger TM. Luz ultravioleta. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editores. *Dermatologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 1455-65.
23. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:1-12.

24. Tortelli JR TC, Francisco G, Chammas R. Etiopatogenia: do melanócito ao melanoma. In: Wainstein A, Belfort F, editores. Melanoma: prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 23-33.
25. Conteúdo do ozônio diário 2015-11-09 [Internet]. Brasília: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://satelite.cptec.inpe.br/uv/>.
26. Ozone Hole Watch [Internet]. Washington: National Aeronautics and Space Administration. [atualizado 18 nov 2009; acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://ozonewatch.gsfc.nasa.gov/facts/ozone.html>.
27. Sun protection. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme [Internet]. World Health Organization [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: http://www.who.int/uv/sun_protection/en/.
28. Evento no CPTEC/INPE discute radiação solar e efeitos à saúde [Internet]. Brasília: Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais [atualizado 25 abr 2008; acesso 09 nov 2015]. Disponível em: http://www.inpe.br/noticias/noticia.php?Cod_Noticia=1415.
29. Índice de Radiação Ultra Violeta [Internet]. Cachoeira Paulista: Centro de Previsão do Tempo e Pesquisas Espaciais [acesso 17 ago 2015]. Disponível em: <http://satelite.cptec.inpe.br/acervo/loop/?id=4002&top=6>.
30. McGrath JA, Uitto J. Anatomy and organization of human skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editores. Rook's Textbook of Dermatology. 8. ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 3.1-3.53.
31. Kamibepu L, Valente NYS, Sotto M. A Pele: estruturas, fisiologia e embriologia. In: Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de Dermatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2014. p. 3-23.
32. Bolognia JL, Orlow SJ. Biologia dos melanócitos. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 1011-22.
33. Vandergriff TW, Bergstresser. Anatomia e fisiologia. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p. 43-54.
34. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. [acesso 29 ago 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/Comentarios/P460-461.pdf>.
35. Tipos de câncer: pele não melanoma [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. [acesso 29 ago 2015]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_ao_melanoma.

36. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Síntese de resultados e comentários [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
37. Informações em Saúde (TABNET) Estatísticas vitais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso 23 ago 2015]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt09>.
38. Melanocytic tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editores. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics, skin tumours. 3. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006. p 49-120.
39. Anger M, Friedhofer H, Fukutaki MF, Ferreira MC, Landman G. Primary cutaneous melanoma: an 18-year study. Clinics. 2010;65(3):257-63.
40. Juzeniene A, Micu E, Porojnicu AC, Moan J. Malignant melanomas on head/neck and foot: differences in time and latitudinal trends in Norway. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(7):821-7.
41. Garbe C, J Bauer. Melanoma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editores. Dermatologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 1885-914.
42. Almeida FA, Belfort FA, Hirata SH. Melanoma maligno. In: Belda Junior W, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de Dermatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2014. p. 2015-24.
43. Brandão FV, Pereira AFJR, Gontijo B, Bittencourt FV. Aspectos epidemiológicos do melanoma em serviço de dermatologia de hospital universitário em um período de 20 anos. An Bras Dermatol. 2013;88(3):348-57.
44. Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions. J Am Acad Dermatol. 2014;71(4):599. e1-12.
45. Tipos de câncer: pele melanoma [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. [acesso 29 ago 2015]. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma.
46. Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA, Wayne AS. Pediatric Melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. J Clin Oncol. 2005;23(21):4735-41.
47. Kocarnik JM, Park SL, Han J, Dumitrescu L, Cheng I, Wilkens LR, et al. Replication of associations between GWAS SNPs and melanoma risk in the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. J Invest Dermatol. 2014;134(7):2049-52.

48. Colantonio S, Bracken MB, Beecker J. The association of indoor tanning and melanoma in adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5):847-57.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 56, de 9 de novembro de 2009. Proíbe em todo território nacional o uso dos equipamentos para bronzeamento artificial, com finalidade estética, baseada na emissão da radiação ultravioleta (UV) [Internet]. Diário Oficial da União 11 mar 2009; Seção 1.
50. Fabris MR, Durães ESM, Martignago BCF, Blanco LFO, Fabris TR. Avaliação do conhecimento quanto à prevenção do câncer de pele e sua relação com os hábitos da exposição solar e fotoproteção em praticantes de academia de ginástica do sul de Santa Catarina, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2012;87(1):36-43.
51. Risk calculator for health professionals [Internet]. Prahran:Victorian Melanoma Service. [acesso em 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.victorianmelanomaservice.org/calculator/?page=calculator&type=healthprofessional#references>.
52. Kanzler MH, Swetter SM. Malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5):780-783.
53. Mar V, Wolfe R, Kelly JW. Predicting melanoma risk for the Australian population. *Australas J Dermatol*. 2011;52(2):109-16.
54. Snoo FA, Kroon MW, Bergman W, Huurne JAC, Houwing-Duistermaat JJ, van Mourik L, et al. From sporadic atypical nevi to familial melanoma: risk analysis for melanoma in sporadic atypical nevus patients. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(5):748-52.
55. Rezze G, Casagrande J. Nevo displásico. In: Wainstein A, Belfort F, editores. *Melanoma: prevenção, diagnóstico, tratamento e acompanhamento*. São Paulo: Atheneu; 2014. p.97-105.
56. Vries E, Nijsten TEC, Visser O, Bastiaannet E, Hattem S, Janssen-Heijnen ML, et al. Superior survival of females among 10.538 Dutch melanoma patients is independent of Breslow thickness, histologic type and tumor site. *Ann Oncol*. 2008;19:583-9.
57. Skowron F, Bérard F, Balme B, Maucourt-Boulch D. Role of obesity on the thickness of primary cutaneous melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):262-9.
58. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):812-7.
59. Segatto MM, Bonamigo RR, Hohmann CB, Muller KR, Bakos L, Mastroeni S, et al. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: a case-control study conducted in the south of Brazil. *Int J Dermatol*.

2015;54(12): e527-38.

60. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. [acesso 23 jun 2014]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaregiones.asp?ID=5>
61. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp?UF=RS>
62. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/mapa.asp?ID=10>
63. Melanoma of the skin statistics [Internet]. Surry Hills: Australian Government, Cancer Australia [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <https://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/melanoma-skin/melanoma-skin-statistics>.
64. Collins KK, Fields RC, Baptiste D, Liu Y, Moley J, Jeffe DB. Racial Differences in survival after surgical treatment for melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(10):2925-36.
65. Frishberg DP, Balch C, Balzer BL, Crowson AN, Didolkar M, McNiff JM, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(10):1560-7.
66. Paek SC, Sober AJ, Tsao HT, Mihm MC, Johnson TM. Cutaneous melanoma. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editores. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. New York: Mc Graw Hill; 2008. p.1134-57.
67. Reed JA, Chea CR. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:838-42.
68. Puccio FB, Chian C. Acral junctional nevus versus acral lentiginous melanoma in situ – a differential diagnosis that should be based on clinicopathologic correlation. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(7):847-52.
69. Steglich RB, Meotti CD, Ferreira MS, Lovatto L, Carvalho AVE, Castro CGC. Dermoscopic clues in the diagnosis of amelanotic and hypomelanotic malignant melanoma. *An Bras Dermatol*. 2012;87(6):920-3.
70. Sidiropoulos M, Obregon R, Cooper C, Sholl LM, Guitart J, Gerami P. Primary dermal melanoma: a unique subtype of melanoma to be distinguished from cutaneous metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1083-92.
71. Pletneva MA, Anda A, Palanisamy N, Betz BL, Carskadon S, Min Wang, et al. Clear cell melanoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(10):1328-36.

72. Vyas R, Keller JJ, Honda K, Cooper KD, Gerstenblith MR. A systematic review and meta-analysis of animal-type melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(6):1031-9.
73. Krige JE, Isaacs S, Hudson DA, King HS, Strover RM, Johnson CA. Delay in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma: a prospective study in 250 patients. *Cancer*. 1991;68(9):2064-8.
74. Tsao H, Olazagasti JM, Cordero KM, Brewer JD, Taylor SC, Bordeaux JS, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4):717-23.
75. Cordero KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, Kashani-Sabet M. Pediatric melanoma: results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(6):913-25.
76. Girardi S, Gaudy C, Gouvernet J, Teston J, Richard MA, Grob JJ. Superiority of a cognitive education with photographs over ABCD criteria in the education of the general population to the early detection of melanoma: a randomized study. *Int J Cancer*. 2006;118(9):2276-80.
77. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):929-41.
78. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-06.
79. Sanches Júnior JA, Siqueira ACL. Estadiamento inicial. In: Wainstein A, Belfort F, editores. *Melanoma*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2014. p.197-2001.
80. Homsí J, Kashani-Sabet M, Messina JL, Daud A. Cutaneous melanoma: prognostic factors. *Cancer Control*. 2005;12(4):223-9.
81. Balamurugan A, Rees JR, Kosary C, Rim SH, Li J, Stewart SL. Subsequent primary cancers among men and women with in situ and invasive melanoma of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):69-77.
82. Barnhill RL. Childhood melanoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editores. *World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of skin tumours*. 3.ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2006. p.84-5.
83. Definition of an older or elderly person [Internet]. World Health Organization [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
84. DATASUS – População residente no Brasil - DataSUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. [acesso 10 set 2015]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>

85. Secretaria Municipal de Saúde de Joinville. População residente por unidade de saúde, por bairro, faixa etária e sexo. Joinville: Secretaria Municipal da Saúde; 2013
86. Jekel JS, Elmore JG, Katz DL. Epidemiologia, Bioestatística e Medicina Preventiva. 2. ed. Porto Alegre: ArtMed; 2005.
87. Sortino-Rachou AM, Curado MP, Latorre MRDO. Melanoma cutâneo: estudo de base populacional em Goiânia, Brasil, 1988 - 2000. An Bras Dermatol. 2006;81:449-55.
88. Ahmad OB, Pinto CB, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard [Internet]. Geneva: World Health Organization. [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
89. World population by age and sex [Internet]. Washington: United States Census Bureau. [acesso 9 nov 2015]. Disponível em: http://www.census.gov/population/international/data/worldpop/tool_population.php.
90. População residente no Brasil por sexo segundo faixa etária detalhada – DataSUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. [acesso em 2015]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>.
91. World (2000-2025) Standard [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [acesso em 15 nov 2015]. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/stdpopulations/world.who.html>.
92. Santa Catarina. Decreto nº 2.026, de 16 de dezembro de 2008. Regulamenta a Lei no 12.989, de 01 de junho de 2004, que autoriza o Poder Executivo a instituir o Sistema Estadual de Registro de Câncer no Estado de Santa Catarina. [acesso 23 jan 2016]. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/Legislacao/Decreto_N_2026_2008_Registro_do_Cancer.pdf
93. Vigilantes [Internet]. Florianópolis: Diretoria de vigilância epidemiológica. [acesso 15 dez 2015] Disponível em: <http://vigilantes.dive.sc.gov.br/vigilantes3/>
94. Haenssle HA, Hoffmann S, Holzkamp S, Samhaber K, Lockmann A, Fliesser M, et al. Melanoma thickness: the role of patients' characteristics, risk indicators and patterns of diagnosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(1):102-8.
95. Malignant melanoma of skin [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer – EUCAN. [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://eco.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=20#block-map-a>
96. RCBP Florianópolis Taxas de incidência segundo localização do câncer primário [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. [acesso 15 nov 2015].

Disponível em: <http://basepop.incendencia.inca.gov.br/BasePopIncidencias/Home.action>

97. Nasser N. Melanoma cutâneo – estudo epidemiológico de 30 anos em cidade do Sul do Brasil, de 1980-2009. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):932-41.

98. Bakos L. Melanoma cutâneo: estudos de base populacional no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):402.

99. Bonilla NMF. Registro da incidência de câncer na cidade de Joinville e uso da técnica de geoprocessamento [Dissertação]. Joinville: Universidade da Região de Joinville; 2007.

100. Kennedy C, Bajdik CD. Descriptive epidemiology of skin cancer on Aruba: 1980-1995. *Int J Dermatol*. 2001;40(3),169-74.

101. Katalinic A, Kunze U, Fer TS. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1200-6.

102. Criado PR, Vasconcelos C, Sittart JAS, Valente NYS, Moura BPS, Barbosa GL, et al. Melanoma maligno cutâneo primário: Estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. *Rev Ass Méd Brasil*. 1999;45(2):157-62.

103. Purdue MP, Freeman LEB, Anderson WF, Tucker MA. Recent trends in incidence of cutaneous melanoma among us caucasian young adults. *J Invest Dermatol* 2008;128:2905-8.

104. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing Incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):328-34.

105. Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):S26-37.

106. Liu F, Bessonova L, Taylor TH, Ziogas A, Meyskens FL, Anton-Culver H. A unique gender difference in early onset melanoma implies that in addition to ultraviolet light exposure other causative factors are important. *Pigment Cell Melanoma Res* 2013;26(1):128-35.

107. Gon AS, Minelli L, Guembarovski AL. Melanoma cutâneo primário em Londrina. *An bras Dermatol*. 2001;76(4):413-426.

108. Battisti R, Nunes DH, Lebsa-Weber A, Schweitzer LC, Sgrott I. Avaliação do perfil epidemiológico e da mortalidade dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo

primário no município de Florianópolis - SC, Brasil. An Bras Dermatol. 2009;84(4):335-42.

109. Hussein MR, Elasers DA, Fadel SA, Omar AE. Clinicopathological features of melanocytic skin lesions in Egypt. Eur J Cancer Prev. 2006;15(1):64-8.

110. Legesse TB, Schneider J. Primary cutaneous malignant melanoma in Ethiopian patients histopathologic study of 50 cases from Tikur Anbessa Hos- pital. Ethiop Med J. 2011;49(4):313-22.

111. Lebsa-Weber A, Nunes DH, Souza Filho JJ, Carvalho-Pinto CJ. Avaliação de 496 laudos anatomopatológicos de melanoma diagnosticados no município de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. An Bras Dermatol. 2007;82(3):227-32.

112. Informações em saúde suplementar – TabNet [Internet]. Rio de Janeiro: Agência nacional de saúde suplementar [acesso 16 nov 2015]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def

113. Pesquisa nacional por amostra de domicílios [Internet]. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/trabalhoerendimento/pnad98/saude/analise.shtm>

114. Secretaria Municipal da Saúde de Joinville. Plano Municipal de Saúde 2014-2017 [acesso 15 nov 2015]. Joinville: Secretaria Municipal de Saúde de Joinville [Internet]. Disponível em: <https://saude.joinville.sc.gov.br/public/portalsaudeadm/imagens/conteudo/PMS2014-17versaoPUBLICACAO04dez2013.pdf>.

115. Singh SD, Ajani UA, Johnson CJ, Roland KB, Eide M, Jemal A, et al. Association of cutaneous melanoma incidence with area-based socioeconomic indicators – United States, 2004-2006. J Am Acad Dermatol. 2011;65(5):S58-68.

116. Hoey SEH, Devereux CEJ, Murray L, Catney D, Gavin A, Kumar S, et al. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. Br J Dermatol. 2007;156(6):1301-7.

117. Programa Nacional de Combate ao Câncer da pele – Relatórios [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia. [acesso 15 nov 2015]. Disponível em: <http://sbd.tempsite.ws/capele/gestao/relatorios.asp>

118. Lebsa-Weber A, Nunes DH, Souza Filho JJ, Carvalho-Pinto CJ. Comparação dos casos de melanoma cutâneo diagnosticados por diferentes especialistas. An Bras Dermatol 2007;82(4):311-5.

119. Savoia P, Osella-Abate S, Deboil T, Marengo F, Stroppiana E, Novelli M, et.al. Clinical and prognostic reports from 270 patients with multiple primary melanomas: a 34-

year single-institution study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):882-8.

120. Xing Y; Chang GJ, Hu CY, Askew RL, Ross MI, Gershenwald JE, et al. Conditional survival estimates improve over time for patients with advanced melanoma results from a population-based analysis. *Cancer*. 2010;116(9):2234-41.

121. Geller AC, Cantor M, Miller DR, Kenausis K, Rosseel K, Rutsch L, Brooks DR, Zhang Z, Demierre MF. The Environmental Protection Agency's National SunWise School Program: Sun protection education in US schools (1999-2000). *J Am Acad Dermatol* 2002;46:683-9.

APÊNDICE 1

Considerações finais:

As evidências apontam para maior necessidade de implementações de ações de saúde em indivíduos que tem demonstrado maior demora no diagnóstico de MC ou uma espessura significativamente maior, são eles: pacientes mais idosos, sexo masculino, indivíduos de menor escolaridade, e aqueles que não foram examinados por um médico nos últimos 3 anos.

A compreensão da relação entre MC e fatores socioeconômicos, em Joinville, ainda precisa ser elucidada. Ampliar o conhecimento desta associação é necessário para melhorar a detecção precoce e eliminar as disparidades.

No presente estudo, por motivo de grande variabilidade na forma de descrição dos laudos dos patologistas, havendo nítida variação temporal e entre os diferentes patologistas, a variedade das características avaliadas foi reduzida ao mínimo obrigatório. Os laudos nem sempre são padronizados, e informações como o índice mitótico, infiltração linfocitária, entre outras, muitas vezes não estão presentes. A padronização dos laudos, seguindo as recomendações do Colégio Americano de Patologistas, por exemplo, associada à revisão dos critérios de classificação, poderia resolver essa deficiência.

Contatar todos os principais geradores de biópsias de pele de Joinville (dermatologistas e cirurgiões oncológicos), a fim de melhorar as informações do paciente (preenchendo completamente o cabeçalho, e fornecendo informações clínicas relevantes, como cor de pele/ancestralidade, escolaridade, profissão) nas requisições de exame das lesões melanocíticas ampliaria o conhecimento a cerca das características demográficas do MC e dos nevos displásicos, fornecendo subsídios para pesquisa nessa área.

Desenvolver a nossa compreensão sobre os resultados de saúde (incidência de câncer, mortalidade, sobrevivência e suas variações sociais), tanto a nível individual como comunitário, tem melhorado a detecção precoce e tratamento de vários tipos de câncer em países onde existe um banco de registro central pois suas informações ajudam a implantar medidas com o objetivo de reduzir as desigualdades que são

apontadas. Portanto, devemos buscar pelo aprimoramento dos sistemas de notificação compulsória de neoplasias existentes (como o SISCAN em Santa Catarina) e implementação nas demais localidades. Esse ajudaria a formar uma base de dados confiável, e seria de fundamental importância no direcionamento de intervenções bem sucedidas sobre os aspectos comportamentais da população e na mudança de políticas de saúde pública.

Reconhecendo que a exposição das crianças à RUV aumenta o risco de câncer da pele na vida adulta, começar hábitos de proteção solar precocemente pode ser a chave para reduzir a incidência desse tumor. Nos EUA, demonstrou-se que acrescentar ao programa escolar aulas breves e padronizadas sobre proteção solar é eficiente e resulta em forte melhoria no conhecimento, e modestas alterações das crianças na percepção sobre a insalubridade de um bronzado infantil e na promoção de intenções positivas para a proteção do sol.¹²¹

Assim como um dia o hábito de fumar esteve associado à saúde e beleza, e a implementação de ações de saúde pública consistentes fizeram com que hoje sejamos beneficiados com a redução das neoplasias de pulmão, o mesmo pode ser feito em relação ao CPNM e ao MC! Pois eles são tumores altamente frequentes, com expressiva morbimortalidade associada, e representam do ponto de vista econômico, alto custo e muitos anos de vida perdidos.

APÊNDICE 2

Formulário de coleta de dados:

[illegible]

APÊNDICE 3

Parecer consubstanciado do CEP.

	UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE UNIVILLE	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Aspectos epidemiológicos e histopatológicos do melanoma cutâneo primário em residentes de Joinville-SC, 1998-2014		
Pesquisador: Selma Cristina Franco		
Área Temática:		
Versão: 2		
CAAE: 35028814.2.0000.5366		
Instituição Proponente: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DA REGIÃO DE JOINVILLE		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 830.587		
Data da Relatoria: 29/09/2014		
Apresentação do Projeto:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Objetivo da Pesquisa:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Avaliação dos Riscos e Benefícios:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Recomendações:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:		
Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 788515		
Situação do Parecer:		
Aprovado		
Endereço: Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 17.		
Bairro: Zona Industrial CEP: 89.219-710		
UF: SC Município: JOINVILLE		
Telefone: (47)3461-9235 E-mail: comitetica@univille.br		



UNIVERSIDADE DA REGIÃO
DE JOINVILLE UNIVILLE



Continuação do Parecer: 830.587

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

JOINVILLE, 14 de Outubro de 2014

Assinado por:
Eleide Abril Gordon Findlay
(Coordenador)

Endereço: Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 17.
Bairro: Zona Industrial **CEP:** 89.219-710
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-8235 **E-mail:** comitetica@univille.br

Página 02 de 02

APÊNDICE 4

Resultados ampliados– Comparações dos coeficientes de incidência.

Para todas as comparações foi utilizado o teste de diferença entre proporções (Z) para $p=0,05$.

1. Comparação do coeficiente de incidência de melanoma cutâneo (todas as espessuras) padronizado pela a população mundial, por 100.000 habitantes, segundo o sexo entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em Joinville (entre parênteses os intervalos de confiança)

	2003-06	2011-14	análise
ambos os sexos	11,8 (10,3-13,4)	17,5 (15,7-19,3)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
Homens	11,1 (9,0-13,3)	16,0 (13,6-18,5)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
Mulheres	12,5 (10,3-14,8)	18,9 (16,3-21,6)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$

2. Comparação do coeficiente de incidência de melanoma cutâneo (todas as espessuras) padronizado pela a população mundial, por 100.000 habitantes, segundo a faixa etária entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em Joinville (entre parênteses os intervalos de confiança)

2.1 ambos os sexos

	2003-06	2011-14	análise
menor de 60 anos	6,4 (5,2-7,6)	11,0 (9,5-12,5)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
60 anos e mais	55,1 (42,1-68,1)	68,8 (57,0-80,7)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

2.2 sexo masculino

	2003-06	2011-14	análise
menor de 60 anos	5,7 (4,1-7,3)	8,3 (6,5-10,2)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
60 anos e mais	59,3 (38,8-79,9)	84,2 (64,4-104,1)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

2.3 sexo feminino

	2003-06	2011-14	análise
menor de 60 anos	7,1 (5,3-8,9)	13,7 (11,4-16,1)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
60 anos e mais	51,5 (34,9-68,1)	55,9 (41,8-70,1)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

3. Comparação do coeficiente de incidência de melanoma cutâneo em pessoas com menos de 60 anos de idade, padronizado para a população pela a população mundial, por 100.000 habitantes, segundo a espessura entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em Joinville (entre parênteses os intervalos de confiança para $p=0,05$)

3.1 ambos os sexos

	2003-06	2011-14	análise
IN SITU	0,8 (0,4-1,3)	2,7 (2,0-3,5)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1	2,9 (2,1-3,7)	5,5 (4,5-6,6)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T2-T3-T4	2,1 (1,4-2,9)	2,7 (2-3,5)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1-T4	5,0 (4,0-6,1)	8,2 (6,9-9,5)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$

3.2 sexo masculino

	2003-06	2011-14	análise
IN SITU	0,9 (0,3-1,6)	1,8 (1,0-2,7)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1	2,1 (1,2-3,1)	3,9 (2,6-5,1)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T2-T3-T4	2,1 (1,2-3,1)	2,5 (1,5-3,6)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1-T4	4,2 (2,9-5,6)	6,4 (4,8-8,0)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

3.3 sexo feminino

	2003-06	2011-14	análise
IN SITU	0,8 (0,2-1,4)	3,6 (2,4-4,8)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1	3,7 (2,4-5,0)	7,2 (5,5-8,9)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T2-T3-T4	2,1 (1,2-3,1)	2,9 (1,8-4,0)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1-T4	5,8 (4,3-7,5)	10,1 (8,1-12,1)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$

4. Comparação do coeficiente de incidência de melanoma cutâneo em pessoas com 60 anos de idade e mais, padronizado para a população pela a população mundial, por 100.000 habitantes, segundo a espessura entre os períodos de 2003-06 e 2011-14 em Joinville (entre parênteses os intervalos de confiança para $p=0,05$)

4.1 ambos os sexos

	2003-06	2011-14	análise
IN SITU	10,6 (4,9-16,3)	13,3 (8,1-18,5)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1	15 (8,2-21,8)	26,9 (19,5-34,3)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T2-T3-T4	27,1 (18,0-36,2)	25,5 (18,3-32,8)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1-T4	42,1 (30,7-53,4)	52,4 (42,1-62,8)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

4.2 sexo masculino

	2003-06	2011-14	análise
IN SITU	14,8 (4,6-25,2)	14,6 (6,4-23)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1	13 (3,4-22,6)	37,8 (24,5-51,2)	diferença entre os coeficientes é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T2-T3-T4	27,8 (13,7-41,9)	29,3 (17,6-41,1)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1-T4	40,8 (23,7-57,9)	67,1 (49,4-84,9)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

4.3 sexo feminino

	2003-06	2011-14	análise
IN SITU	7,0 (0,9-13,1)	12,1 (5,5-18,8)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1	16,7 (7,3-26,2)	17,7 (9,7-25,7)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T2-T3-T4	26,4 (14,6-38,4)	22,4 (13,4-31,4)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$
T1-T4	43,1 (28-58,4)	40,1 (28,1-52,1)	diferença entre os coeficientes NÃO é estatisticamente significativa para $p=0,05$

Resultados ampliados – Coeficientes de incidência por espessura do tumor.

COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA AJUSTADO PELA POPULAÇÃO MUNDIAL - MASCULINO												
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
TOTAL	13,1	13	11,1	11,6	10,8	20,1	18,6	20,7	13,2	17,3	12,3	20,8
IN SITU	3,1	0,8	2,9	2,8	1,9	5,7	6	4,5	3,7	2,6	2,7	3,3
T1	5,5	4	1	4,2	3,2	7,6	5,1	7,5	7,1	7,4	5	8,6
T2-T3-T4	4	6,9	5,6	4,2	5,3	5,6	6,2	7,3	1,8	7,2	4,5	8,1
DESCONHECIDO	0,4	1,3	1,6	0,3	0,4	1,2	1,3	1,5	0,6	0	0	0,8
T1-T4	9,5	10,9	6,6	8,4	8,5	13,2	11,3	14,8	8,9	14,6	9,6	16,7

COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA AJUSTADO PELA POPULAÇÃO MUNDIAL - FEMININO												
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
TOTAL	12,5	21,7	9,8	13,5	20,1	18	29,4	20,8	17,2	19,7	21,1	13
IN SITU	1,2	3,6	1,7	1,5	2,1	7	10,2	4,9	3,9	7,2	3,2	2,9
T1	4,9	7,8	4,7	6,3	6,6	5,9	11,3	11,1	7,4	6,8	11,8	5,2
T2-T3-T4	4,3	9,9	3,4	5,4	10,2	5,1	8	4,3	4,5	5,2	6,1	4,5
DESCONHECIDO	2,1	0,4	0	0,4	1,3	0	0	0,6	1,3	0,5	0	0,4
T1-T4	9,3	17,7	8,1	11,7	16,8	11	19,3	15,3	11,9	12	17,9	9,7

COEFICIENTE DE INCIDÊNCIA AJUSTADO PELA POPULAÇÃO MUNDIAL - TOTAL												
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
TOTAL	12,8	17,3	10,5	12,5	15,4	19,1	24	20,8	15,2	18,5	16,7	16,9
IN SITU	2,2	2,2	2,3	2,1	2	6,3	8,1	4,7	3,8	4,9	3	3,1
T1	5,2	5,9	2,8	5,3	4,9	6,8	8,1	9,3	7,2	7,1	8,4	6,9
T2-T3-T4	4,2	8,4	4,5	4,8	7,7	5,3	7,1	5,8	3,2	6,2	5,3	6,3
DESCONHECIDO	1,2	0,9	0,8	0,4	0,8	0,6	0,6	1,1	1	0,3	0	0,6
T1-T4	9,4	14,3	7,3	10,1	12,6	12,1	15,2	15,1	10,4	13,3	13,7	13,2

Resultados ampliados – Coeficientes de incidência por faixa etária.

COEFICIENTES INDICÊNCIA BRUTO JOINVILLE - MASCULINO												
Faixa Etária (anos)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0 a 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 a 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 a 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 a 19	4,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 a 24	0	0	0	0	4,13	8,57	0	8,06	0	3,94	0	3,78
25 a 29	4,96	4,88	0	4,62	0	0	8,51	8,02	3,97	3,93	0	3,76
30 a 34	0	14,37	9,23	9,06	4,72	4,76	9,26	13,14	0	21,45	8,23	8,13
35 a 39	0	5,13	14,82	14,55	4,99	5,21	10,42	14,82	14,66	33,86	9,28	27,5
40 a 44	6,08	0	11,53	11,32	15,76	5,38	15,99	35,41	15,01	4,95	14,27	14,07
45 a 49	7,5	22,13	0	34,89	30,33	18,38	0	34,09	22,48	33,38	21,4	21,11
50 a 54	61,98	10,16	19,58	9,61	30,05	67,9	7,31	20,32	6,7	0	0	31,41
55 a 59	15,64	15,38	59,29	43,66	10,06	19,8	84,87	79,47	34,94	25,93	41,62	32,86
60 a 64	0	40,72	78,49	38,54	45,61	88,05	54,8	26,2	38,88	64,13	74,08	48,8
65 a 69	58,22	28,63	55,17	81,26	22,66	45,56	174,9	41,9	82,9	41,03	0	116,85
70 a 74	132,98	87,18	0	0	0	132,45	95,24	177,73	29,3	87,01	112,04	166,2
75 a 79	283,49	139,47	0	0	165,75	218,7	208,99	48,45	239,69	237,19	90,7	224,52
80 e +	0	274,47	88,11	86,58	61,54	304,32	58	221,36	54,73	108,34	104,17	154,88
Total	8,72	8,57	8,26	9,33	9,62	16,47	15,9	19,55	11,6	15,69	11,04	18,16

COEFICIENTES INDICÊNCIA BRUTO JOINVILLE - FEMININO												
Faixa Etária (anos)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0 a 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 a 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 a 14	0	0	0	0	0	0	0	0	4,76	0	0	0
15 a 19	0	0	4,15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 a 24	0	4,58	4,42	0	4,2	4,36	4,38	8,54	0	0	0	0
25 a 29	0	4,78	18,42	9,04	13,02	0	8,62	0	8,21	8,13	7,86	0
30 a 34	4,86	0	9,21	9,04	27,92	9,5	32,67	26,58	17,53	21,68	24,96	20,54
35 a 39	0	4,98	9,6	0	9,69	15,03	24,91	48,25	28,64	14,17	13,57	17,86
40 a 44	6,04	23,75	5,72	16,85	35,31	20,78	41,29	4,94	24,44	19,35	23,32	9,19
45 a 49	7,34	43,29	0	13,65	17,42	34,86	22,52	48,19	42,38	36,69	20,23	14,95
50 a 54	20,19	69,49	28,7	9,39	14,29	35,9	55,62	39,56	39,13	45,18	43,5	61,3
55 a 59	106,95	75,12	0	28,43	27,78	9,06	42,97	48,87	32,22	55,82	53,81	37,93
60 a 64	18,09	53,38	0	16,84	27,27	78,09	120,28	46,29	45,79	56,64	98,21	53,91
65 a 69	47,23	69,65	22,38	43,95	55,51	56,53	91,37	52,45	34,58	51,34	82,39	16,28
70 a 74	30,15	29,65	57,13	0	168,67	95,47	68,49	88,48	65,65	21,65	41,7	20,62
75 a 79	0	185,36	44,64	87,68	102,35	68,89	100,23	62,72	31,02	153,47	29,34	0
80 e +	140,85	92,34	89,01	262,12	127,59	124,77	265,49	54,36	26,89	79,83	154,36	50,99
Total	8,18	16,1	8,16	9,22	18	16,45	27,77	21,19	17,91	19,62	20,7	13,61