



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS FERREIRA DUARTE

FATORES DE RISCO DE MELANOMA MALIGNO:

INTRÍNSECOS OU EXTRÍNSECOS?

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO MANUEL DA COSTA FIGUEIREDO

MARÇO 2017

Fatores de risco de melanoma maligno: intrínsecos ou extrínsecos?

Artigo de Revisão

Inês Ferreira Duarte¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(ines_duarte12@hotmail.com)

Trabalho final do 6.º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina.

Área científica: Dermatologia

Orientador: Professor Doutor Américo Manuel da Costa Figueiredo, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Coimbra. Março de 2017

Índice

Lista de Tabelas e Figuras	3
1. Resumo	4
2. Abstract	6
3. Introdução	8
4. Materiais e Métodos	9
5. Melanoma Maligno	10
5.1. Epidemiologia	12
5.2. Fatores de Risco	14
5.2.1. Fatores Endógenos	14
a) Genética	14
• Genes de Alto Risco	14
• Genes de Risco Moderado	16
• Genes de Baixo Risco	17
• Mutações Somáticas	17
b) Fotótipo	19
c) Nevos Melanocíticos	21
5.2.2. Fatores Exógenos	23
a) Radiação Solar	23
• Vitamina D	27
• Proteção Solar – A controvérsia	29
b) Exposição Radiação Artificial	31
c) Outros	33
5.2.3. Patologias/ Condições Relacionadas	35
6. Discussão e conclusão	37
7. Agradecimentos	41
8. Referências Bibliográficas	42

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1 – Fotótipos segundo classificação Fitzpatrick.

Figura 1 – Taxas de incidência de MM entre 1975-2013, por 100 mil habitantes, ajustadas à idade e de acordo com o género.

Figura 2 – Via de sinalização celular controlada pelo *loci* CDKN2A.

Figura 3 – Representação esquemática da distribuição de melanina na epiderme da pele humana. Comparação entre pele pouco pigmentada e muito pigmentada.

Figura 4 – Nevo melanocítico atípico com 16mm de diâmetro, cor heterogénea, bordos irregulares e espessura aumentada.

Figura 5 – Esquema ilustrativo do metabolismo da Vitamina D.

1. Resumo

Introdução: O Melanoma Maligno é uma neoplasia cutânea com elevada agressividade e mortalidade que pode afetar todas as idades. A sua incidência a nível mundial tem aumentado a uma taxa de 3% por ano, tornando-se um dos tumores sólidos com maior crescimento nas últimas décadas. Os meios preventivos adotados pela população em geral parecem não ser suficientes para contrariar esta tendência. Os fatores de risco conhecidos são questionáveis e novos fatores ambientais, individuais e genéticos emergem enquanto predisponentes para o aumento da incidência do melanoma maligno.

Materiais e Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica através da plataforma *Pubmed* para a redação deste trabalho. Os artigos obtidos contemplam artigos de revisão e científicos. Após análise crítica e seletiva, elaborou-se esta revisão da literatura.

Resultados: Verificou-se que a etiologia do melanoma maligno é complexa e multifatorial. Nos fatores endógenos, enumeram-se vários genes implicados no aumento de risco, com maior penetrância do CDKN2A e CDK4. Outros, com menor penetrância, também conferem uma maior suscetibilidade individual e são o alvo mais recente de estudo pela sua implicância noutras vias fisiopatológicas. Disfunções nas vias de sinalização celular melanocíticas, frequentemente causadas por mutações somáticas, estão na base duma proliferação celular aumentada que origina o tumor. O genótipo está associado a um fenótipo de risco representado por pessoas com pele clara, fotótipo I,II ou III; olhos azuis/verdes; cabelo loiro/ruivo; presença de efélides e elevado número de nevos melanocíticos. O principal fator exógeno é a radiação ultravioleta sob a forma solar ou artificial. Estas duas formas de

radiação provocam danos no ADN, sendo o padrão de exposição que mais determina o risco. O padrão de exposição de risco intermitente, em conjugação com o uso inadequado de proteção solar pode contribuir de forma importante para o desenvolvimento do tumor. Infelizmente, a evicção da exposição solar promove déficit de vitamina D com consequências igualmente nefastas. Constatou-se que diversas doenças estão relacionadas com o melanoma maligno e que pode existir um denominador comum genético e/ou ambiental. Um estilo de vida saudável com dieta rica em legumes e frutas confere um efeito protetor.

Conclusão: A combinação dos vários fatores exógenos e endógenos e a sua potencialização mútua conferem aumento de risco para o aparecimento e desenvolvimento de melanoma maligno. O reconhecimento de uma população de risco e a deteção precoce de lesões suspeitas contribuem para um diagnóstico atempado com tratamento eficaz e curativo.

Palavras-chave: melanoma maligno cutâneo, fatores de risco, radiação ultravioleta, genética, epidemiologia, diagnóstico e prevenção.

2. Abstract

Introduction: Malignant Melanoma is a malignant cutaneous neoplasm with high aggressiveness and mortality that can affect all ages. Its worldwide incidence has increased at a rate of 3% per year, being one of the solid tumors with the greatest growth in the last decades. The preventive measures adopted by the general population do not seem to be sufficient to counter this tendency. Known risk factors are questionable and new environmental, host and genetic factors emerge as predisposing factors for the increased incidence of malignant melanoma.

Materials and Methods: A bibliographic search was done through the *Pubmed* platform to write this work. The obtained articles include reviews and scientific articles. After a critical and selective analysis, this review article was elaborated.

Results: The etiology of malignant melanoma is complex and multifactorial. Endogenous factors include several genes implicated in increased risk, with higher penetrance of CDKN2A and CDK4, are enumerated. Others have lower penetrance but also confer greater individual susceptibility and are the most recent study target due to their implication in more pathophysiological pathways. Dysfunction in melanocytic cell signaling pathways, most often caused by somatic mutations, are the onset of increased cell proliferation that causes this tumor. The genotype is associated with a risk phenotype represented by people with fair skin, phototype I, II or III; blue/green eyes; blonde hair; presence of freckles and numerous melanocytic nevi. The ultraviolet radiation in solar or artificial form is the main exogenous factor. Both radiation forms cause DNA damage, and it's the exposure pattern that most

determines the risk. The intermittent pattern exposure, coupled with the use of inadequate sun protection may contribute in a large-scale to tumor development. Unfortunately, avoiding sun exposure promotes vitamin D deficiency with equally harmful consequences. It has been found that several diseases are related to malignant melanoma and that there may be a common genetic and/or environmental factor. A healthy lifestyle with a diet rich in vegetables and fruits is protective.

Conclusion: The combination of the exogenous and endogenous factors and their mutual potentiation confer an increased risk of onset and development of malignant melanoma. Recognition of a population at risk and the early detection of suspicious lesions contribute to increased diagnosis with effective and curative treatment.

Key-words: malignant cutaneous melanoma, risk factors, ultraviolet radiation, genetics, epidemiology, diagnosis and prevention.

3. Introdução

O Melanoma Maligno (MM) é o tipo de carcinoma cutâneo mais agressivo e a principal causa de morte por doença cutânea, podendo afetar qualquer faixa etária.(1) É o quinto tumor maligno mais frequente no gênero masculino, e o sexto mais comum no gênero feminino, representando menos de 5% de todos os tumores cutâneos diagnosticados.(2) A incidência tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas, em particular entre as populações caucasianas, tornando-se, cada vez mais, um sério problema de saúde pública.(1,3)

A etiologia do MM é multifatorial, com um envolvimento claro do fator ambiental no aumento do risco. É de conhecimento geral o papel da radiação UV como muito importante no aparecimento e desenvolvimento do tumor. No entanto, e apesar dos esforços preventivos, nomeadamente o uso de proteção solar, a incidência continua a aumentar, o que leva a considerar outros fatores que tornam o indivíduo mais predisposto.(1-4)

O potencial genético inerente ao melanoma é altamente complexo e está intimamente relacionado com um fenótipo de risco.(3,4) Desta forma, foram realizados vários estudos que analisam as condições genéticas e a sua interação com fatores ambientais como a dieta, e a existência de patologias concomitantes.

Com este artigo de revisão, pretende-se transmitir o conhecimento dos fatores que predis põem a um risco aumentado de MM. A compreensão da relação entre fatores endógenos e exógenos torna-se fundamental para identificar uma população de alto risco e potenciar a deteção e diagnóstico precoces da neoplasia, por clínicos e pelos próprios pacientes, com vista a uma conseqüente diminuição da taxa de crescimento do melanoma a nível mundial.

4. Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho de revisão, foram consultados artigos científicos, artigos de revisão e relatos de casos clínicos, obtidos com recurso à plataforma *PubMed*. Para a pesquisa utilizaram-se os termos “*Cutaneous Malignant Melanoma*”, “*risk factors*”, “*UV radiation*”, “*epidemiology*”, “*genetic*” e “*diagnosis and prevention*”. Restringiu-se a pesquisa a artigos em língua inglesa e portuguesa e a artigos publicados nos últimos 11 anos, sendo também consideradas publicações de relevância científica referenciadas nos artigos selecionados.

Foram analisadas 42 referências bibliográficas, 6 referências proporcionaram uma visão geral sobre o tema, 4 foram relativas à epidemiologia, 3 referentes à patogénia e biologia molecular e celular, 13 analisaram fatores endógenos e, por último, 15 relativas a fatores exógenos.

Foi também consultado 1 livros da área científica de Dermatologia para melhor compreensão do tema na sua generalidade.

Após análise cuidada e crítica das referências selecionadas, elaborou-se esta revisão da literatura.

5. Melanoma Maligno

O MM é uma neoplasia maligna que deriva dos melanócitos, células produtoras de pigmento, a melanina. Os melanócitos têm origem na neuroectoderme e podem ser primariamente encontrados na pele.(5) Existem duas vias que dão origem a células precursoras de melanócitos: a via dorso-lateral que gera melanoblastos que colonizam a epiderme, mucosa e folículos pilosos; e a segunda via, em que células da crista neural dão origem a percussores de células de Schwann e de melanócitos que, através de migração ventromedial, atingem a pele.(6)

Uma vez completa a migração, a maioria dos melanócitos irá localizar-se na camada basal da epiderme da pele, onde desempenham um papel importante na pigmentação cutânea e na proteção solar. Podem ainda encontrar-se na derme, leptomeninges, ouvido interno, úvea e menos significativamente em vários outros tecidos de órgãos internos, com uma função ainda mal esclarecida.(6)

À semelhança de outras neoplasias, o MM desenvolve-se a partir de uma proliferação celular descontrolada, neste caso de melanócitos. Poderá localizar-se nos vários tecidos onde estejam presentes estas células mas, com maior prevalência na pele. A proliferação deve-se a disfunções em vias de sinalização celular melanocíticas. Mutações em proto-oncogenes ou genes supressores tumorais que codificam proteínas integrantes dessas vias são responsáveis pela estimulação ou paragem do ciclo celular que estão na base do aparecimento da neoplasia.(4)

Posteriormente, o crescimento do MM divide-se em duas fases: uma fase de crescimento radial inicial que pode durar longos períodos de tempo, localizada à epiderme, não invasiva ou minimamente invasiva, seguida de uma fase de crescimento vertical que

atinge a derme e a proximidade dos vasos sanguíneos, com capacidade de metastizar. O prognóstico depende dos subtipos anátomo-clínicos.(7)

Os subtipos de MM seguem a classificação atual WHO que é baseada na classificação clínica proposta por Clark há mais de trinta anos.(7) Utiliza aspectos morfológicos do crescimento e da localização anatômica do melanoma primário para distinguir quatro tipos. O primeiro, lentigo maligno, que soma 10% de todos os melanomas, surge tardiamente e tem bom prognóstico. O segundo, melanoma lentiginoso acral, é uma forma rara com aparecimento predominante em pacientes com idades entre os 60 e 69 anos, de evolução relativamente lenta e com prognóstico mais reservado. O terceiro, MM de crescimento superficial, é a forma mais comum em caucasianos, constituindo 60% a 70% de todos os melanomas, aparece geralmente em idades mais jovens (40-49 anos), corresponde a uma lesão de limites irregulares e que se pode expandir rapidamente. Por último, MM nodular, é o segundo tipo mais comum em caucasianos, constando de 15% a 30% de todos os melanomas, surge em idades ligeiramente mais avançadas (60 a 69 anos), é uma lesão nodular, de crescimento e disseminação rápida, com prognóstico muito reservado.(4,7) Para efeitos de simplificação, neste trabalho final, o termo Melanoma Maligno (MM) refere-se a todos os tipos de melanoma, não especificando características distintas entre estes.

5.1. Epidemiologia

A incidência do MM tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas, ao contrário da maioria dos tumores sólidos, a uma taxa de 3% ao ano.(2,8,9) De acordo com a *American Cancer Society*(10), aumentou de 8.5 e 7.4 casos por 100.000 habitantes em 1975 (género masculino e feminino, respetivamente) para 31.7 e 19.7 por 100.000 habitantes em 2013 (género masculino e feminino, respetivamente) (Figura 1).(11) A previsão é de que existam cerca de 87.110 novos casos e 9.730 mortes por melanoma nos EUA em 2017, com tendência a um crescendo contínuo nos próximos anos que se refletirá mundialmente.(10,11)

Para além da incidência variar com o género, também a localização anatómica pode ser diferente: em homens é mais comum no dorso (55%); nas mulheres é mais comum nos membros inferiores (42%). A presença de lesões na cabeça, pescoço e membros superiores tem prevalência semelhante em ambos os géneros.(4)

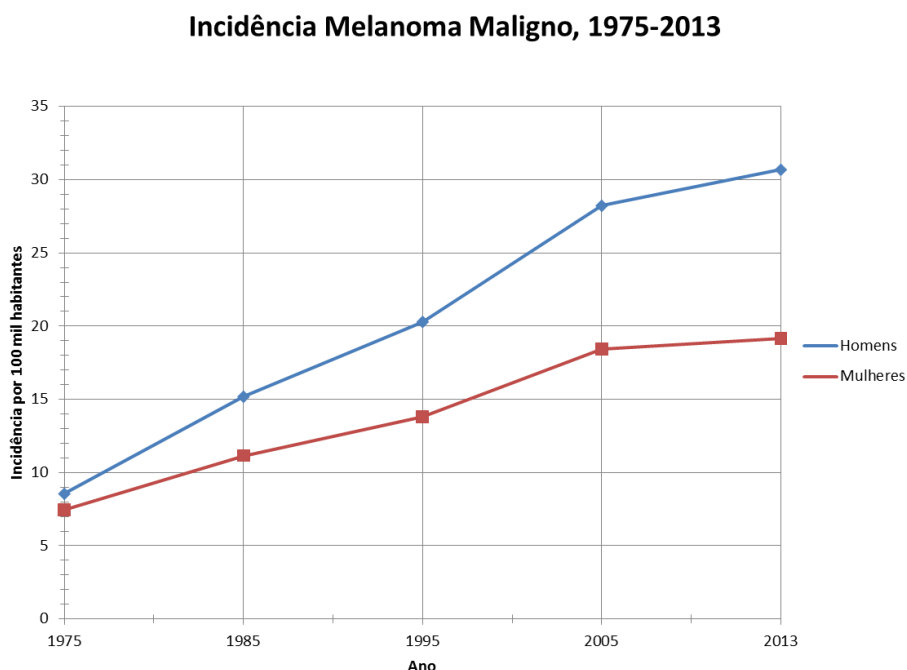


Figura 1 – Taxas de incidência de MM entre 1975-2013, por 100 mil habitantes, ajustadas à idade e de acordo com o género. [Adaptado de (10,11)]

A localização geográfica influencia a distribuição desta patologia a nível mundial. O melanoma exhibe uma prevalência mais notória na Nova Zelândia, Austrália, E.U.A. e nalguns países Europeus. Esta distribuição confirma uma associação positiva entre o número de casos de MM e as baixas latitudes geográficas, sujeitas a maior intensidade de radiação UV, de acordo com o tipo de pele apresentada pela maioria da população.(12,13) Apesar disso, nalguns destes países de alto risco tem-se registado uma estabilização das taxas de crescimento da incidência e, de forma mais notória em indivíduos de idades mais jovens, parcialmente explicada por uma prevenção primária mais eficaz nesta faixa etária.(12)

O aumento do diagnóstico é predominante de lesões de baixa espessura, que têm bom prognóstico e podem ser completamente excisadas. As lesões com maior espessura/mais avançadas têm mantido um predomínio constante. Tal facto pode transparecer num sobrediagnóstico, uma vez que a taxa de mortalidade permanece dentro dos mesmos valores ao longo dos anos e a sobrevivência aumentou de 82% para 91% entre 1979 e 2012. A melhoria observada nos programas de rastreio e sensibilização do melanoma em diversos países, como acontece na Austrália, onde há um acesso rápido aos profissionais de saúde e aos programas de seguimento de populações de alto risco, contribui para o surgimento destes dados.(2,3,12,14,15)

5.2.Fatores de Risco

5.2.1. Fatores Endógenos

a) Genética

Genes de Alto Risco

Estes são os genes que quando mutados, conferem elevada suscetibilidade para desenvolver determinada neoplasia, neste caso o MM, e com uma relação familiar. São frequentes quando mais de três familiares têm a patologia ou quando um indivíduo tem múltiplos melanomas primários.(16)

- *CDKN2A – Cyclin-dependent Kinase inhibitor 2A*: Gene do cromossoma 9p21, documentado pela primeira vez em 1994 e identificado em 25-40% dos melanomas familiares mas com baixa prevalência em melanomas esporádicos (1-2%).(17,18) Estabelece uma relação diretamente proporcional com o número de casos familiares, razão pela qual estas famílias passam a ser alvo de estudo genético. Codifica duas proteínas supressoras tumorais responsáveis pelo controlo do ciclo celular e consequente degenerescência de melanócitos – p16INK4A e p14ARF. A p16INK4A inibe as *Cyclin-dependent kinases* – CDK4 e CDK6 com inibição da fosforilação da proteína Rb. Daqui se depreende que a mutação leva à hiperfosforilação da Rb com estimulação do ciclo celular e resultante proliferação celular. A p14ARF regula o supressor tumoral p53. Quando disfuncional, a p14ARF leva à degradação do p53, favorecendo o crescimento celular (Figura 2).(17–20) Mais recentemente, CDKN2A foi alvo de estudo pela possível relação com o cancro pancreático: portadores da mutação no CDKN2A têm um risco médio de 11-25% para o desenvolvimento deste tumor.(18) Assim, pode considerar-se benéfico um seguimento adequado de pacientes

com melanoma e mutação *CDKN2A* na tentativa de detetar adenocarcinomas pancreáticos.(18–20)

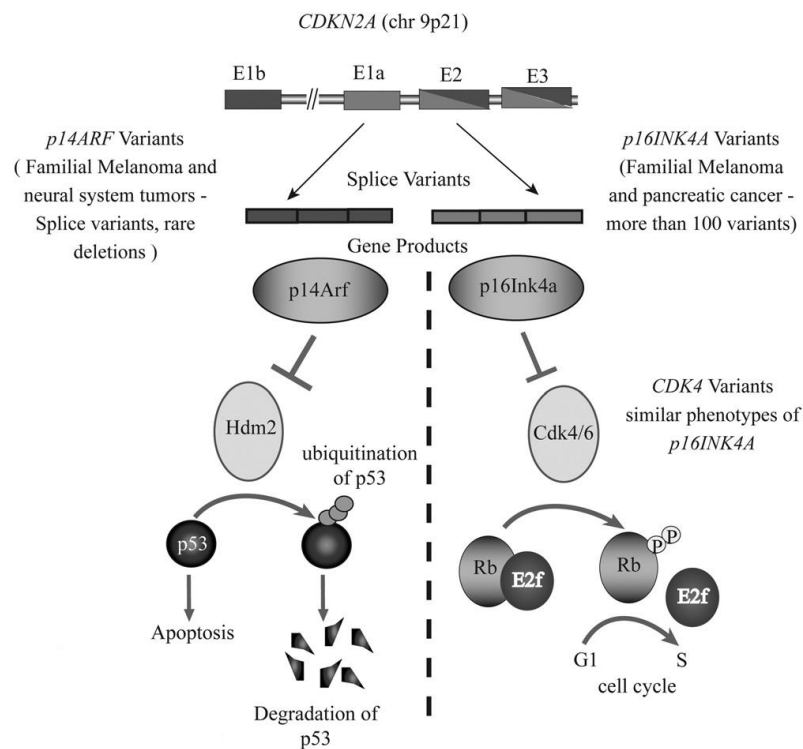


Figura 2 – Via de sinalização celular controlada pelo *loci* *CDKN2A*. [Adaptado de (20)]

- *CDK4* – *Cyclin-dependent kinase 4*: Mutações recorrentes neste gene estão também associadas a aumento do risco familiar de melanoma.(3,20) Dada a interação entre as duas proteínas (*CDK4* e *p16INK4A*), a perda de função da *p16INK4A* ou a ativação da *CDK4* têm resultados semelhantes. Como tal, os portadores de mutações no gene *CDKN2A* e *CDK4* frequentemente apresentam fenótipos equivalentes.(20) Mutações do gene *CDK4* são menos frequentes e foram identificadas num número reduzido de famílias, refletindo um total de 2-3% dos melanomas familiares.(3,6) A interação *p16INK2A/CDK4* regula a proteína Rb, como referido anteriormente. A proteína Rb é também responsável pelo retinoblastoma hereditário, tumor maligno intraocular mais comum em crianças. Pacientes com retinoblastoma hereditário ou bilateral habitualmente têm associado mutações *RB1*, com aumento da probabilidade de

desenvolver melanoma ao longo da vida em comparação com a população sem esta neoplasia.(18,20)

Genes de Risco Moderado

- *MC1R – Melanocortin 1 receptor*: Gene localizado ao nível do cromossoma 16q24 e com variantes implicadas nas vias de pigmentação celular. Foi o primeiro gene identificado com penetrância moderada associado ao aumento de risco de melanoma. Codifica o recetor de melanocortina 1 acoplado à proteína G que se encontra na superfície dos melanócitos.(16,17,20) A ligação de MSH (*Melanocyte-stimulating hormone*) a esse recetor leva à estimulação e produção de eumelanina (pigmento castanho/negro). Os polimorfismos neste gene são responsáveis pelas diferenças da cor da pele e cabelo. Alguns destes polimorfismos levam a alterações nesta via, incapacitando a produção de eumelanina. Desta forma, os melanócitos produzem outro tipo de melanina, a feomelanina, em detrimento da eumelanina. A feomelanina, pigmento responsável pela cor loira/ruiva do cabelo, presença de efélides e pele clara, aumenta a fotossensibilidade e a predisposição a MM.(15–18,20) MC1R é ainda expresso em células do sistema nervoso e tem efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e no *stress* oxidativo, daí poder estar relacionado com a ocorrência simultânea de Doença de Parkinson nalguns casos.(21,22)
- *MITF – Microphthalmia-associated transcription factor*: Recentemente indicado como o gene que aumenta moderadamente o risco de desenvolver melanoma. Tem como função regular outros genes com papel importante no desenvolvimento, diferenciação, sobrevivência de melanócitos e produção de melanina.(17) A variante E318K, rara na população em geral, associa-se a um aumento do número de nevos e coloração de olhos não azuis. Ainda assim, a associação com a coloração da pele e cabelo e a

frequência de efélides ainda não está totalmente esclarecida.(17,23) Os portadores desta variante apresentam um risco de 2 a 3 vezes superior de desenvolver melanoma, uma vez que altera as propriedades de transcrição do MITF. Para além do aumento de risco para MM, também está relacionado com o risco de vir a desenvolver um carcinoma renal.(23)

Genes de Baixo Risco

Com o advento de novas tecnologias de estudo do genoma humano, foram identificadas outras variantes e polimorfismos associados ao MM. Algumas estão relacionadas com genes responsáveis pela pigmentação, fotossensibilidade e densidade de nevos, por exemplo, TYR, ASIP, SLC45A2, IRF4, TYRP1, OCA2. No entanto, as variantes que envolvem a reparação do ADN e o controlo celular, como ATM, CASP8, CCND1, MX2 e FTO são cada vez mais alvo de investigação. Sabe-se que o portador de uma variante tem um risco ligeiramente aumentado de MM. Quanto maior número de variantes um indivíduo tiver, maior será o risco, sendo que este poderá ser intensificado ou atenuado consoante a interação estabelecida com fatores ambientais.(17,20)

Mutações Somáticas

O MM é um dos tumores com mais alterações somáticas. Estas são encontradas em três vias de sinalização celular principais responsáveis pelo crescimento e diferenciação celular: via RAS-RAF-ERK (MAPK), via PI3K-AKT e via p16INK4/CDK4/RB já explorada. (16,24)

A via MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) é a via de estimulação dos genes RAS mais conhecida. Tem início com a ativação de uma serina/treonina cinase da família RAF. Os estudos mais recentes demonstraram que RAS interage com RAF, alterando a sua

conformação através de reações de fosforilação. RAF fosforilado ativa uma série de cinases em cascata com consequente ativação de fatores de transcrição importantes na proliferação celular. As mutações predominantes nesta via são ao nível dos genes NRAS – *Neuroblastoma RAS viral (v-ras) oncogene homolog* e BRAF – *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*. As mutações BRAF (do componente RAF) são as mais frequentes acometendo 50-70% dos melanomas e estão também presentes em cerca de 80% dos nevos benignos. As mutações NRAS (do componente RAS) são menos frequentes, sendo identificadas em cerca de 5-6% dos melanomas e ainda relacionadas com 10% de nevos e 81% de nevos congénitos.(24)

Na via PI3K/AKT, o gene RAS também intervém sua ativação pelo efector PI3K – *Phosphoinositide 3-kinase*, com papel importante na proliferação e sobrevivência celular. O principal objetivo a jusante do PI3K é a cinase AKT – *Protein kinase B*. AKT, cujo gene é um potente oncogene, regula vias de crescimento extracelular pelo mensageiro intracelular PIP3 – *Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate*. O aumento de fatores de crescimento e PIP3 promovem a fosforilação de AKT com progressão do ciclo celular e inibição da apoptose. Esta via é regulada negativamente pelo gene PTEN – *Phosphatase and tensin homolog*, um supressor tumoral identificado em 20-40% dos melanomas. Mutações no gene PTEN favorecem o aumento da expressão de AKT, pela hiperatividade de PI3K verificada no melanoma.(16,24)

A perda progressiva da expressão do gene c-KIT – *V-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog* está relacionada com a malignização de nevos benignos. Mutações neste gene demonstraram um aumento na ativação da via PI3K/AKT e na via MAPK.(24,25)

b) Fotótipo

A cor da pele depende principalmente da melanina. Este pigmento é produzido e transportado nos melanosomas, percorrendo as dendrites dos melanócitos até aos queratinócitos. É ao nível dos queratinócitos que se irá formar uma barreira supranuclear protetora, importante dado o papel da melanina na absorção e quebra de energia proveniente da radiação UV de forma a evitar danos no ADN.(26)

Nos caucasianos, essa barreira é constituída por um aglomerado de melanosomas com menor quantidade de melanina em volta do núcleo, maximizando a absorção de radiação. Nos indivíduos mais escuros os melanosomas, com mais conteúdo de melanina, nomeadamente eumelanina, estão dispersos pelo queratinócito (Figura 3) conferindo-lhes maior grau de proteção e menor predisposição a danos do ADN que poderiam resultar num carcinoma cutâneo.(26,27)

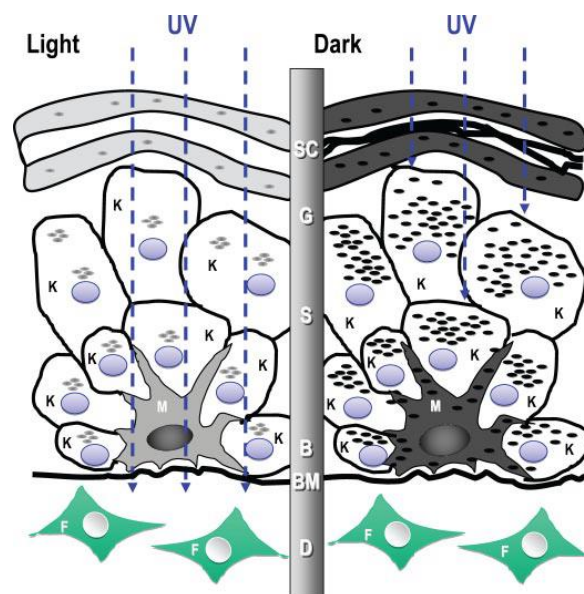


Figura 3 – Representação esquemática da distribuição de melanina na epiderme da pele humana. Comparação entre pele pouco pigmentada e muito pigmentada. [Adaptado de (27)]

O fotótipo foi inicialmente classificado por Thomas B. Fitzpatrick em 1975 tendo em conta a cor da pele e a resposta obtida com a exposição solar: grau de queimadura solar e/ou capacidade de bronzear.(28) Esta classificação é usada mundialmente para determinar a probabilidade de uma pessoa vir a desenvolver carcinoma cutâneo ao longo da vida e varia de fotótipo I a fotótipo VI. O primeiro refere-se a um tipo de pele muito clara que queima facilmente com a exposição solar e sem capacidade de produzir bronzeado e, por isso, mais suscetível a MM. O último, corresponde a uma cor de pele bastante escura que nunca sofre queimaduras solares e bronzeia muito facilmente, tornando-se menos suscetível.(28,29)

Numa revisão de meta-análises, L.Belbasis, *et al.* (5) verificaram que em vários estudos há evidências de que características fenotípicas determinadas geneticamente como a cor do cabelo ruiva/loira, a maior densidade de efélides, a cor azul dos olhos e o fotótipo I (fatores dependentes da quantidade e distribuição de melanina nos tecidos) estão fortemente relacionados com o aparecimento de cancro cutâneo, com a cor da pele como principal fator para o desenvolvimento de MM.(2,3,5)

Assim, compreende-se que doenças onde há baixa produção de melanina que resultam numa hipopigmentação dos tecidos onde esta deveria estar presente, como o Albinismo, estão sujeitas a um risco acrescido de desenvolver melanoma consoante a exposição a radiação UV.(18,26,27)

c) Nevos Melanocíticos

Nevo melanocítico é um aglomerado benigno de melanócitos.(17) O número e o tipo de nevos melanocíticos são considerados um fator de risco *major* para o desenvolvimento de MM.(3,17,30) O aumento do número (>100) promove um aumento do risco, assim como acontece com o aumento do tamanho.(5,17)

Nevos melanocíticos atípicos/displásicos são mais comuns em pessoas com fotótipos baixos e sujeitas a elevada exposição solar.(31) Uma vez que podem ter características histológicas e clínicas de MM, a sua frequência também se encontra relacionada com uma maior predisposição individual, especialmente se existirem mais de 5.(2,3,5,17,31)

A distinção entre nevos melanocíticos típicos de atípicos pode ser difícil. Para tal, é recomendado o reconhecimento do padrão de aparência da maioria dos nevos presentes num determinado paciente. Desta forma, é possível a deteção mais eficaz de uma ou mais lesões que não apresentem o mesmo padrão e possam estar a desenvolver critérios de malignidade. Uma mnemónica mundialmente aceite é a do “teste” ABCDE (assimetria, bordos irregulares, cor heterogénea, diâmetro superior a 6-8mm, espessura ou elevação) para despistar lesões suspeitas (Figura 4). Se algumas das características estiverem alteradas, o teste considera-se positivo e a lesão deverá ser considerada para biopsia excisional.(31)

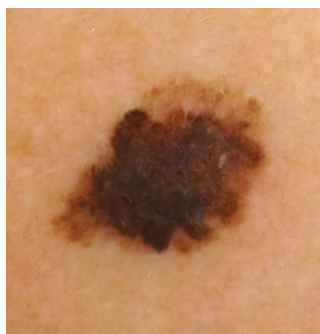


Figura 4 – Nevo melanocítico atípico com 16 mm de diâmetro, cor heterogénea, bordos irregulares e espessura aumentada. [Adaptado de (31)]

Apesar da maioria dos melanomas surgirem *de novo*, fica claro que indivíduos com maior número de nevos, sobretudo atípicos, estão em maior risco de desenvolver MM. Um estudo realizado por Haenssle, *et al.* (30) muito recente, verifica que 54,2% das lesões excisadas continham áreas remanescentes de nevos melanocíticos, muito mais que em estudos anteriores, comprovando uma vez mais esta associação.(5,17,30)

A avaliação do risco em pacientes com nevos melanocíticos comporta o número e tipo de nevos assim como a observação da lesão pelas características ABCDE, sem descurar a história pessoal de neoplasia prévia, o padrão de exposição solar e a história familiar.(17,31)

Na história familiar é importante averiguar a existência de predisposição genética para a síndrome familiar dos nevos displásicos e melanoma (FAMM). Está associada ao gene CDKN2A e caracteriza-se por mais de 50 nevos melanocíticos típicos ou atípicos, com um familiar em primeiro ou segundo grau com MM.(17,18,30,31) Neste caso, o risco ao longo da vida de vir a desenvolver MM pode chegar aos 100%.(31)

5.2.2 Fatores Exógenos

a) Radiação Solar

A radiação ultravioleta provém, entre outras fontes, do sol. É um dos grandes fatores de risco exógenos para desenvolvimento de MM, considerado por muitos como o maior e mais temido condicionante.(2,13,32)

Subdivide-se de acordo com os comprimentos de onda em UVA, UVB e UVC. A radiação UVC é a mais agressiva e totalmente absorvida pelo ozono na atmosfera terrestre. A absorção da radiação UVB é cerca de 90%, enquanto a UVA é muito pouco absorvida.(13)

A radiação UVB é responsável por efeitos biológicos importantes como queimaduras solares, pigmentação, síntese de vitamina D e carcinogénese.(33) Está associada a dano direto do ADN pela formação de dímeros de pirimidina com consequentes mutações associadas a disfunção de mecanismos de reparação do ADN.(34) As reações induzidas pela radiação UVB são imediatas, resultando na libertação de mediadores inflamatórios que levam à dilatação de capilares e ao desenvolvimento de edema e eritema.(33)

A radiação UVA penetra mais profundamente na pele e chega a atingir a derme. Está associada a dano indireto do ADN por produção de espécies reativas de oxigénio, mais associada ao envelhecimento cutâneo. Embora a radiação UVB produza mais facilmente uma reação eritematosa com menores doses do que a radiação UVA, esta última estimula a produção de pigmento de maneira mais eficaz comparativamente com a restante radiação. A radiação UVA adquire um papel importante na fototoxicidade e reações de fotossensibilidade que promovem imunossupressão, motivo pelo qual tem sido estudada mais recentemente no desenvolvimento de cancro cutâneo.(13,17,32–34)

A quantidade de radiação solar a que uma população se expõe e o risco a que está sujeita é influenciado em grande parte pela localização geográfica, o padrão de exposição e o tipo de pele.

Em primeiro lugar, várias teorias surgiram relacionando a diminuição da camada de ozono e os fluxos migratórios com a crescente incidência de MM. Verifica-se um risco diminuído naqueles que migram em idade pediátrica de áreas com baixa RUV para áreas com elevada RUV comparativamente com aqueles que nascem em locais com maior RUV e aí permanecem. No entanto, estes factos não parecem ser suficientes para explicar o elevado aumento de incidência deste cancro cutâneo.(2,13,33,35)

Em segundo lugar, consideram-se as alterações no padrão de exposição solar ao longo dos tempos como estando na base desse aumento, com uma predominância do tipo intermitente em detrimento do tipo mantido e crónico.(2,3,17)

O tipo intermitente é o mais adotado pela população em geral atual devido às atividades principais *indoor* e rotinas impostas diariamente, associadas ao direito e condições para “férias”, usualmente em locais com RUV de maior intensidade. É o tipo mais predisponente a MM e consiste numa exposição durante curtos períodos de tempo mas de forma acentuada. As queimaduras solares são o culminar deste tipo de exposição e daí o mais associado ao aumento de risco. Apesar da idade pediátrica ser considerada um período sensível, vários estudos reportam aumento do risco de melanoma com o aumento de queimaduras solares ao longo da vida, incluindo todas as faixas etárias, resultando de um efeito cumulativo.(2,3,15,29,30)

Pelo contrário, o tipo crónico que corresponde maioritariamente a uma exposição ocupacional mais *outdoor* e prolongada, mostra-se menos relacionado com MM. Este

promove um espessamento epitelial e um aumento de produção de melanina gradativo que, segundo alguns e a longo prazo vai conferir um efeito protetor.(2,3,17,32,33)

Por último, o fotótipo e a sua relação com a RUV também são importantes para a determinação do risco.(35) A classificação de Fitzpatrick de I a VI, previamente referida, está associada a características genéticas e é usada para definir uma resposta individual à RUV (Tabela 1). Os fotótipos I-III estão mais predispostos ao desenvolvimento de MM, envelhecimento cutâneo e danos solares, dado que necessitam de menores doses de RUV para produzir uma resposta danosa.(29,34)

Pessoas com cor de pele mais escura (fotótipos IV-VI) estão mais protegidas pois os melanossomas são mais ricos em eumelanina (protetora contra danos do ADN provenientes da RUV). Nestas, os melanossomas proliferam mais rapidamente após a RUV comparativamente aos de fototipo mais baixo, mais ricos em feomelanina (com menos capacidade de absorção de RUV) e com capacidade mesmo de formar radicais de oxigénio. (2,5,29,33,35)

Assim, pessoas de pele clara/fotótipo mais baixo e com um tipo de exposição intermitente a elevadas doses de radiação solar, estarão mais predispostas ao desenvolvimento de carcinoma cutâneo.

Outros sistemas são usados para definir a sensibilidade à radiação solar, incluindo a capacidade para bronzear reportada pelo indivíduo, possibilidade para queimar ao ar livre e determinação de UVB necessária para produzir eritema – (dose de eritema mínima) MED.(34)

Tabela 1 – Fotótipos segundo classificação Fitzpatrick. [Adaptado de (29)]

Fotótipo	História de Queimaduras e Bronze	Pigmentação Imediata	Pigmentação Tardia	Cor da Pele (pré-exposição)	UVA MED (mJ/cm²)	UVB MED (mJ/cm²)
I	Queima facilmente, nunca bronzeia	Nenhuma (-)	Nenhuma (-)	Branco marfim	20-35	15-30
II	Queima facilmente, bronzeia com dificuldade	Fraca (+/-)	Mínima a fraca (+/-)	Branco	30-45	25-40
III	Queima moderadamente, bronzeia moderada e uniformemente	Definida +	Baixa +	Branco	40-55	30-50
IV	Queimaduras mínimas, bronzeia moderada e facilmente	Moderada ++	Moderada ++	Moreno ligeiro	50-80	40-60
V	Queima raramente, bronzeia profusamente	Intensa (castanho) +++	Forte (castanho intenso) +++	Castanho moderado	70-100	60-90
VI	Nunca queima, bronzeia profusamente	Intensa (castanho escuro) +++	Forte (castanho intenso) +++	Castanho-escuro	100	90-150

Vitamina D

A vitamina D tem como fontes principais a secundária à exposição solar e a dieta, com a resultante da radiação UVB como a maior fonte para o ser humano.(35) A síntese de vitamina D tem início a partir do 7-deidrocolesterol (7-DHC) que, pela ação da UVB, se transforma em pré-vitamina D, dando origem a vitamina D, na pele, de forma rápida (horas). A vitamina D é convertida no fígado na forma ativa 25(OH)D – 25-hidroxivitamina D - que por sua vez é metabolizada nos rins a 1,25[OH]2D – 1,25-dihidroxivitamina (Figura 5).(32,36)

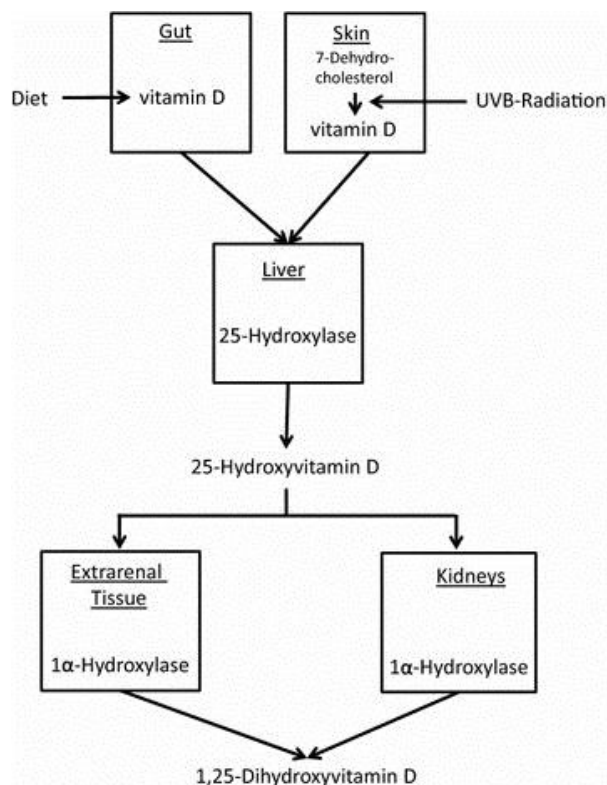


Figura 5 – Esquema ilustrativo do metabolismo da Vitamina D. [Adaptado de (36)]

As suas funções aplicam-se mormente na absorção de cálcio e na manutenção de ossos saudáveis, tendo sido implicada também no sistema imune, cardiovascular, muscular, reprodutivo e na prevenção de cancro.(35)

O nível de vitamina D é determinado pelo nível sérico da forma ativa.(35) Assume-se que há insuficiência de vitamina D quando este valor está abaixo de 30ng/mL.(32)

A insuficiência de vitamina D deve-se principalmente a uma exposição a UVB insuficiente (35), de alguma forma promovida pelas campanhas de prevenção de MM.

A população urbana atual tem atividades em ambientes fechados e está menos exposta a radiação ultravioleta, o que aliado às campanhas de prevenção de MM predispõe a uma produção insuficiente de vitamina D. Particularmente, são os indivíduos com fotótipos mais elevados, que ao necessitar de mais tempo de exposição a radiação para conseguir produzir vitamina D, apresentam maior taxa de déficit. O contrário acontece nos indivíduos com fotótipos mais baixos que têm maior capacidade de produção de vitamina D e menor capacidade de produzir pigmento.(32,35)

Além do mais, há evidência de que a vitamina D possa ser produzida e transformada na sua forma ativa na pele e com isso melhorar a proteção do ADN contra os danos da RUV, reduzindo o risco de cancro.(31) A produção e suplementação de vitamina D demonstram efeitos protetores por um mecanismo de sinalização ainda desconhecido que envolve o recetor da vitamina D – VDR, o que acentua a importância da vitamina D no contexto de proteção contra o MM.(1)

Por outro lado, a exposição a elevada intensidade de radiação ultravioleta confere maior risco para o desenvolvimento de cancro cutâneo.(5)

A solução para este paradoxo passa por alterar as campanhas de alerta de saúde pública no que concerne à evicção de radiação ultravioleta. A população deve ser alertada para se expor o tempo suficiente que permita a produção de vitamina D e para a possibilidade de suplementação de vitamina D de forma a manter níveis sérios normais.(32,35) O equilíbrio entre a quantidade de RUV que permite a produção de vitamina D sem induzir risco de

desenvolvimento de MM depende da pigmentação cutânea, latitude, hora do dia e estação do ano, sendo necessário a adaptação individual a cada um e todos estes fatores.(32)

Proteção Solar – A controvérsia

Os meios de proteção solar mundialmente conhecidos e divulgados pelos serviços de saúde pública contemplam, tal como referido anteriormente, a evicção solar (essencialmente em horas cuja radiação solar tem maior intensidade (10h às 14h)), o uso de roupas claras que protejam o máximo de área cutânea possível e a aplicação de protetores solares. Destes, o uso de protetores solares permanece a estratégia, mais publicitada e mais utilizada.(37)

Não obstante, os protetores solares têm sido alvo de controvérsia dentro da comunidade científica nos últimos anos relativamente à proteção contra cancro cutâneo e ao seu papel na produção de vitamina D.

A eficácia de determinado protetor solar é avaliada pelo UPF – *ultraviolet protector factor* – e pelo SPF – *sun protection factor*. Enquanto o UPF engloba a radiação UVA e UVB, o SPF diz respeito somente à radiação UVB (33) e é aquele que consta na maioria das embalagens de protetores solares comercializados. Corresponde à razão entre a quantidade de RUV necessária para induzir queimadura solar, com e sem protetor solar.(33) Assim sendo, não tem por objetivo prolongar o tempo de exposição mas antes diminuir os danos resultantes.

Vários estudos compararam a incidência de MM em pessoas que usam regularmente protetores solares em relação às que nunca usam e os resultados são muitas vezes inconclusivos. Não se verificam diferenças quanto ao risco das duas populações, ou até, contrariamente ao esperado, há aumento de risco com o uso de protetor solar.(37) Vários fatores podem contribuir para estes achados, entre os quais, o uso incorreto ou inadequado do

protetor solar, as diferenças no padrão de exposição solar, a história de queimaduras solares ou estarmos a medir fatores de enviesamento como o estatuto sócio-económico que, de forma autónoma, também tem vindo a ser evidenciado com fator de risco para melanoma.

Um indivíduo que utilize um protetor solar com SPF baixo, inadequado para o seu fotótipo, e que aplique uma quantidade insuficiente com pouca proteção para UVB e pouca ou nenhuma para UVA está mais predisposto. A maioria das pessoas aplica uma quantidade insuficiente de protetor solar, entre 0,39-1.5mg/cm² enquanto a quantidade recomendada seriam os 2mg/cm² utilizados em estudos. O uso de proteção solar promove também uma falsa segurança e um aumento inconsciente do tempo de exposição intencional que estará relacionado com aumento de incidência de MM.(17,32,37)

No entanto, os protetores solares, mesmo que corretamente usados, têm um aspeto negativo importante: dado que bloqueiam a absorção de UVB pela pele, estão também a inibir a síntese de vitamina D, o que pode predispor a outras doenças, inclusive o próprio MM.(32,37)

b) Exposição Radiação Artificial

Exposição a RUV artificial está associada a danos no ADN das células cutâneas, aumentando a incidência de melanoma e outros câncros cutâneos.(34) O uso de aparelhos de emissão de radiação ultravioleta artificial tem-se tornado cada vez mais popular, por razões estéticas, especialmente entre uma população mais jovem e com fotótipo mais baixo. Uma revisão recente refere que mais de 10.000 casos de melanoma anualmente nos EUA, Europa e Austrália são devidos ao uso de solários ou aparelhos bronzadores.(34)

Estes aparelhos emitem radiação UVA e UVB em maiores doses do que a radiação solar e numa superfície corporal 95-100% exposta, o que confere um elevado risco de desenvolver MM.(17,34) A emissão predominante de UVA, que se pensava menos lesiva, tem agora sustentação para um papel carcinogénico completo.(17) O risco aumenta proporcionalmente com as horas, anos e número de sessões realizadas como foi demonstrado por um estudo de Lazovich *et al.*, com associação mais evidente a partir da décima sessão.(2,3,17,34) Nestes casos, verificou-se uma distribuição anatómica preferencial, com MM localizados ao tronco nos dois géneros, cabeça e pescoço nos homens e membros inferiores nas mulheres, assim como história de queimaduras dolorosas aquando do uso de solários.(34)

A forma como a RUV artificial afeta indivíduos de acordo com o seu tipo de pele não é ainda clara. Os caucasianos sobrestimam habitualmente a sua capacidade de pigmentação e nível de proteção contra RUV, o que pode explicar a afluência excessiva a esses serviços com consequente aumento de risco. Para além disso, a população reconhece os solários como uma forma segura e sem riscos inerentes dado que é submetida a regulamentação.(34) Não se conhece o comprimento de onda que causa MM, embora a intermitência entre a exposição a UVA e UVB esteja na mira científica, sendo necessário alertar para o risco a que os

consumidores estão sujeitos ao utilizar aparelhos de radiação artificial, assim como a sua interdição a menores de 18 anos de idade.(8,34)

c) Outros

Mais recentemente outros fatores parecem contribuir para a potencialização ou inibição do desenvolvimento deste tumor.

Dieta: A abordagem nutricional tem suscitado interesse pelo seu papel potencialmente benéfico na prevenção do cancro. Vitaminas antioxidantes, minerais e ácidos gordos insaturados já demonstraram efeitos protetores, enquanto a ingestão de gorduras polinsaturadas aumenta o risco.(1) O consumo de frutas, vegetais e peixe, assim como alimentos ricos em carotenóides, retinóides e vitaminas A, C, D e E parecem ser responsáveis pela inibição da proliferação celular no MM.(1)

Altura e Obesidade: Alguns autores apontam uma associação positiva entre o IMC e o risco de melanoma. Contudo esta associação não é clara dado que vários outros estudos apresentam resultados mistos. P.H. Lahamann *et al.* referem uma relação positiva entre a altura e o risco de melanoma. A explicação apontada, além da interação de fatores ambientais e genéticos coincidentes, é o maior tamanho da pele com maior probabilidade de ocorrência de mutações e transformações malignas.(38)

Tabaco e álcool: São fatores de risco modificáveis associados positivamente com o aumento de MM na população. Estão também na base de uma suscetibilidade aumentada para cancros extra cutâneos em concomitância com MM.(39)

Trabalho/Ocupação: Vários empregos foram associados a uma aumento de risco, correlacionando a exposição aumentada a alguns químicos e/ou RUV com MM. Trabalhadores na área eletrotécnica, química e gráfica estão mais expostos a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e benzeno, entre outros, reconhecidos carcinogéneos que estão relacionados com desenvolvimento de MM. A exposição a policloreto de bifenilo (PBCs),

pesticidas e metais como o crómio podem ativar mecanismos de carcinogénese e melanogénese por meio de formação de espécies reativas de oxigénio, disfunção endócrina e compromisso imune verificado por um aumento dos níveis sanguíneos destes compostos em pacientes com MM.(17) *Freeman et al.* reportou recentemente o envolvimento da exposição a arsénio através de várias fontes em pacientes com MM.(3) Pilotos aéreos conjuntamente com a tripulação de cabine foram enumerados como profissão potencialmente de risco, estando sujeitos a maiores quantidades e diferente qualidade da RUV em altas altitudes o que pode condicionar uma maior predisposição. No entanto, não se consegue estabelecer uma relação direta entre estes fatores e o aparecimento de cancro cutâneo uma vez que é difícil estudar cada um de forma isolada.(3,17)

5.2.3 Patologias/ Condições Relacionadas

- Xeroderma Pigmentosum: É uma doença rara de transmissão autossômica recessiva, caracterizada por fotossensibilidade, alterações pigmentares, envelhecimento cutâneo precoce e desenvolvimento de tumores malignos cutâneos numa idade jovem. O mecanismo que está na base das manifestações clínicas corresponde a um defeito na reparação por excisão de nucleótidos (NER), que resulta numa reparação deficiente do ADN danificado pela RUV. Estes doentes têm uma probabilidade 1000 vezes maior de desenvolver MM e outros cancros de pele.(18,40)
- Doença de Parkinson (DP): É uma doença do Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada por anormalidades motoras e psiquiátricas. É marcada pela perda de neurónios dopaminérgicos da substância nigra compacta e tem-se relacionado com aumento de risco de MM, tal como o MM parece aumentar o risco de Parkinson. Várias etiologias têm sido investigadas para esta relação, incluindo história familiar e suscetibilidade genética comum, fatores ambientais e genes de pigmentação como o MC1R com papel em ambas as patologias. Tanto a DP como o MM são doenças multifatoriais, sendo necessários mais estudos do mecanismo fisiopatológico para a sua compreensão. É importante alertar para esta associação clínica para que haja uma prevenção e deteção precoce em doentes que apresentem alguma destas doenças.(2,22)
- Cancro da Mama e Ovário: Mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 têm um risco aumentado conhecido de desenvolver cancro da mama e/ou do ovário. Mais recentemente, verificou-se que portadoras destas mesmas mutações têm também um risco acrescido de vir a desenvolver MM. Apesar de ainda não haver consenso, é a mutação BRCA2 que mais vezes se encontra associada. Estas pessoas devem, por isso, fazer um rastreio adequado para melanoma, tendo em conta a história familiar de cancro da mama ou ovário.(18)

- Linfoma Não-Hodgkin (LNH) e Leucemia Linfocítica Crônica (LLC): Denota-se uma associação positiva entre estas duas patologias e o MM. Os mesmos fatores de risco associados e a disfunção imune induzida pela RUV podem ser o alicerce desta relação.(39,41) De facto, num estudo australiano com 18 000 pacientes com MM, 0,3% desenvolveram linfomas e 50% dos linfomas diagnosticados ocorreram em simultâneo com o MM.(41) Por outro lado, pacientes com história de LLC ou LNH têm maior incidência e taxa de mortalidade por melanoma.(42) Espera-se que mais estudos epidemiológicos e genéticos surjam num futuro próximo relacionando e identificando possíveis fatores de risco comuns.(41,42)
- Transplantação: A incidência de MM tem aumentando entre pacientes transplantados. Estes pacientes permanecem em terapêutica imunossupressora por um longo período de tempo para prevenir a rejeição. Já que o melanoma é um tumor imuno-responsivo, comporta-se de forma mais agressiva em casos de imunossupressão. Assim, doentes que desenvolvam MM após transplante têm um prognóstico mais reservado, nomeadamente aqueles que são sujeitos a regimes imunossupressivos mais intensos como acontece no transplante cardíaco e hepático.(2,43)
- Gravidez e Hormonas: Várias especulações surgiram na tentativa de relacionar a gravidez com MM, visto que muitos casos deste cancro cutâneo ocorriam durante a gravidez. Na gravidez dá-se uma hiperpigmentação da pele ao nível da face, abdómen e outras áreas do corpo, condição conhecida, na face, como melasma, que está também associada ao uso de hormonas exógenas. Por essa razão, a hipótese dos melanócitos serem estimulados pela terapêutica hormonal foi levantada para o aumento de risco de MM. Todavia, estudos recentes não detetam associação entre fatores existentes na gravidez e melanoma e a gravidez não influencia o prognóstico deste tumor.(2,3)

6. Discussão e conclusão

O Melanoma Maligno é uma patologia cuja incidência tem tendência a continuar a aumentar, apesar dos meios de prevenção divulgados pelos serviços de saúde pública. Este facto levou a intensa pesquisa dos fatores que estão a contribuir para esse aumento ao longo das últimas décadas.

Nesta revisão, procedeu-se à subdivisão dos fatores implicados. Fatores endógenos são fatores inerentes ao próprio indivíduo. Nestes inclui-se a base genética com os genes e mutações mais estudados e as características fenotípicas que intensificam a predisposição individual a MM. Fatores exógenos são fatores determinantes que dizem respeito ao ambiente, com a RUV como o fator mais preponderante.

Relativamente aos fatores endógenos, verifica-se que são conhecidos vários genes de risco, sendo o CDKN2A e o CDK4 os mais influentes no aparecimento do tumor por desregulação e disfunção na progressão do ciclo celular. Outros genes com menor risco como os responsáveis pela pigmentação (MC1R e MITF) também foram estudados com envolvimento na suscetibilidade individual e, mais recentemente, alelos de baixo risco têm sido alvo de entusiasmo por parte de investigadores. É ainda reconhecido o papel das mutações somáticas nas várias vias de sinalização celular implicadas, uma vez que o MM é um dos tumores com mais alterações deste tipo. No entanto, é necessário perceber as consequências biológicas e utilidade clínica destas descobertas que podem passar por uma maior compreensão da etiologia e dos fatores importantes na progressão do MM.

Quanto ao fenótipo, pessoas com tipo de pele muito clara, olhos azuis, cabelo loiro ou ruivo e efélides, são reconhecidas como mais predispostas para cancro cutâneo. Isto deve-se sobretudo à menor quantidade de melanina, mais especificamente eumelanina, protetora de

danos do ADN provenientes da RUV em excesso, e à sua distribuição nas camadas mais superficiais da pele.

O número e tipo de nevos melanocíticos também parece estarem relacionados com uma maior predisposição. Neste contexto, considera-se benéfico a estratificação do risco individual tendo por base a história progressiva individual de neoplasia; história familiar, onde pode existir um síndrome genético relacionado; número de nevos; avaliação ABCDE e, se necessário, recorrer a meios mais especializados de deteção de malignização. Não há consenso quanto ao intervalo de tempo que se deve impor no seguimento da população de risco, podendo variar entre 6 meses a 1 ano. Recomendam-se fotos da superfície corporal total. Em nevos atípicos aconselha-se uma avaliação mais pormenorizada, através de dermoscopia que pode ser útil em lesões potencialmente malignas com biópsia excisional subsequente.

No que diz respeito aos fatores exógenos, a exposição a radiação ultravioleta, quer sob a forma solar quer sob a forma artificial, é indicada como o principal fator de risco. A exposição de forma intermitente a grandes intensidades de RUV, causa maior dano das células da epiderme que se torna frequentemente visível por um eritema por vezes doloroso.

É neste fator que incide a maior parte das ações preventivas contra o melanoma e que são colocadas em causa pelo aumento de incidência que não tem deixado de aumentar. É necessário ter em conta que uma ausência de exposição a RUV se torna prejudicial por acarretar défice de vitamina D, vitamina essencial para o funcionamento de vários sistemas do organismo, incluindo a prevenção de cancro e, mais recentemente implicada, mesmo, na etiopatogénese do MM, embora ainda não totalmente esclarecida.

O uso de protetores solares não se tem demonstrado benéfico em vários estudos, com uma proteção predominante para UVB e pouca ou nenhuma contra UVA. Isto promove uma

exposição prolongada à radiação UVA, sendo que os utilizadores deste tipo de produtos não têm disto a noção, e sendo que não queimam pela eficácia desses produtos para UVB, aumentam a exposição e conseqüentemente o risco.

É de salientar que a maioria dos estudos com protetores solares se realizaram na década de 70 e 80, quando os protetores tinham um SPF limitado e sem proteção UVA. Protetores solares mais recentes tentam colmatar esta falha, pelo que são necessários estudos a longo prazo que demonstrem o benefício atual.

A adoção de um estilo de vida saudável, com uma alimentação rica em vegetais e legumes aliada a evicção de hábitos tóxicos como o tabaco e o álcool será evidenciada com utilidade na prevenção de melanoma.

Nos últimos anos, verifica-se uma correlação entre MM e outras patologias como a Doença de Parkinson, cancro do pâncreas, cancro da mama e ovários, linfomas e condições crónicas de imunossupressão que sugere uma base de predisposição genética e/ou ambiental comum a alterações globais do ADN ou da sua reparação.

A combinação dos fatores endógenos com os fatores exógenos e a capacidade de se potencializarem mutuamente é a melhor forma de explicar o aumento da incidência de MM nas últimas décadas. A alteração gradual do tipo de exposição a radiação ultravioleta, quer por fluxos migratórios quer por força das novas rotinas diárias impostas, aliadas a uma prevenção/proteção insuficiente e uma deteção cada vez mais precoce e eficaz, estão na base de um aumento do diagnóstico a nível mundial.

Na população em geral, a presença de 2 fatores de risco aumenta o risco de MM em 2 a 4 vezes, e a presença de 3 aumenta para 20 vezes (41), pelo que um indivíduo deve estar consciente do seu tipo de pele para uma proteção mais eficaz contra os fatores exógenos e

deteção de lesões suspeitas. Deve ser feito um seguimento adequado de uma população de risco, em particular se existe suscetibilidade genética conhecida.

Em conclusão, apesar do MM ser alvo de intensa investigação ao longo dos últimos anos, existem sistematicamente novos dados na compreensão do risco individual. Os avanços constantes da genética, aliados a uma íntima interação com os fatores ambientais que, por si só, sofrem contínuas alterações com o estilo-de-vida populacional representam um desafio na percepção da evolução do melanoma. São, por isso, necessários mais estudos que sustentem o papel exato de cada fator no aparecimento de MM e qual a sua implicância na deteção e prognóstico do tumor.

7. Agradecimentos

Ao Professor Doutor Américo Figueiredo, pela sua disponibilidade, partilha de conhecimento, ajuda na orientação deste trabalho e pela correção científica.

Aos meus pais, irmãos e toda a família por todo o apoio constante e incondicional ao longo de toda a minha vida.

A todos as pessoas amigas que comigo compartilharam momentos únicos nestes 6 anos de curso.

8. Referências Bibliográficas

1. de Waure C, Quaranta G, Gualano MR, Cadeddu C, Jovic-Vranes A, Djikanovic B, et al. Systematic review of studies investigating the association between dietary habits and cutaneous malignant melanoma. *Public Health*. 2015;129(8):1099–113.
2. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep*. 2013 Mar 1;2(1):24–34.
3. Berwick M. The Current Epidemiology of Cutaneous Malignant Melanoma. *Front Biosci*. 2006;11(1):1244.
4. Canavan T, Cantrell W. Recognizing Melanoma: Diagnosis and treatment options. *Nurse Pract*. 2016 Apr 17;41(4):24-9; quiz 29–30.
5. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ, Evangelou E. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci*. 2016.
6. Bastian BC. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:239–71.
7. Sterry W, Paus R, Burgdorf W. *Thieme Clinical Companions Dermatology*. 2006. 775.
8. Gershenwald JE, Guy GP. Stemming the Rising Incidence of Melanoma: Calling Prevention to Action. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(1):2015–7.
9. Krajewski AC, Hart DR, Hieken TJ. Multiple primary melanoma in the elderly. *Am J Surg*. 2016;211(1):84–8.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2017. 2015;65(1):5–29.

11. SEER Cancer Statistics Review 1975-2013 National Cancer Institute. 2013. p. 2000.
12. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schüz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008-are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer*. 2013;132(2):385–400.
13. Lucas R, Deventer EP Van. Solar Ultraviolet Radiation. *Public Health [Internet]*. 2010;1–100.
14. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016*. Cancer Facts Fig 2016. 2016;1–9.
15. Bataille V. Melanoma. Shall we move away from the sun and focus more on embryogenesis, body weight and longevity? *Med Hypotheses*. 2013;81(5):846–50.
16. Ribero S, Longo C, Glass D, Nathan P, Bataille V. What is New in Melanoma Genetics and Treatment? *Dermatology*. 2016;232(3):259–64.
17. Berwick M, Buller DB, Cust A, Gallagher R, Lee TK, Meyskens F, et al. Melanoma. *Vol. 167*. 2016. 17–50.
18. Bonadies DC, Bale AE. Hereditary Melanoma. *Curr Probl Cancer*. 2011;35(4):162–72.
19. Newton-Bishop J, Gruis N. Melanoma susceptibility genes. *Melanoma Res*. 2010;20(3):161–2.
20. Udayakumar D, Mahato B, Gabree M, Tsao H. Genetic determinants of cutaneous melanoma predisposition. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(3):190–5.
21. Puig-Butille JA, Escámez MJ, Garcia-Garcia F, Tell-Marti G, Fabra À, Martínez-Santamaría L, et al. Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer. *Oncotarget*.

- 2014;5(6):1439–51.
22. Disse M, Reich H, Lee PK, Schram SS. A Review of the Association Between Parkinson Disease and Malignant Melanoma. *Dermatol Surg.* 2016;42(2):141–6.
 23. Soura E, Eliades PJ, Shannon K, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management Emerging melanoma cancer complexes and genetic counseling. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(3):395–407.
 24. Pejškova S, Dzokic G, Panov STS. In *The Progression Of The Malignant Skin Melanoma.* 2016.
 25. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, Goldstein AM. The genetics of melanoma: recent advances. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:257–79.
 26. Yamaguchi Y, Brenner M, Hearing VJ. The regulation of skin pigmentation. *J Biol Chem.* 2007;282(38):27557–61.
 27. Brenner M. Skin -Pigmentation. 2009;5(2):1–18.
 28. Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of. *Arch Dermatol.* 1988;124:869–71.
 29. Sachdeva S. Fitzpatrick skin typing: applications in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(1):93–6.
 30. Haenssle HA, Mograby N, Ngassa A, Buhl T, Emmert S, Schön MP, et al. Association of Patient Risk Factors and Frequency of Nevus-Associated Cutaneous Melanomas. *JAMA Dermatology.* 2015;152(3):1.
 31. Perkins A, Duffy RL, Alabama S. *Atypical Moles: Diagnosis and Management.* 2015.
 32. Hoel DG. The risks and benefits of sun exposure 2016. *Dermatoendocrinol.*

- 2016;0(0):1–17.
33. Skotarczak K, Osmola-Mańkowska A, Lodyga M, Polańska A, Mazur M, Adamski Z. Photoprotection: Facts and controversies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(1):98–112.
 34. Le Clair MZ, Cockburn MG. Tanning bed use and melanoma: Establishing risk and improving prevention interventions. *Prev Med Reports.* 2016;3:139–44.
 35. Jablonski NG, Chaplin G. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012 Mar 19;367(1590):785–92.
 36. Zittermann A, Pilz S, Hoffmann H, März W. Vitamin D and airway infections: a European perspective. *Eur J Med Res.* 2016;21:14.
 37. Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: A critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(2):58–67.
 38. Lahmann PH, Hughes MCB, Williams GM, Green AC. A prospective study of measured body size and height and risk of keratinocyte cancers and melanoma. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:119–25.
 39. Silverberg JI, Ratner D. Associations of non-melanoma skin cancer and melanoma, extra-cutaneous cancers and smoking in adults: A US population-based study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29(7):1389–97.
 40. Rao TN, Bhagyalaxmi A, Ahmed K, Rao TSM, Venkatachalam K. A case of melanoma in xeroderma pigmentosum. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52(4):524–6.
 41. Allam MF, Serrano PF, Serrano JLF, Elaziz MA, Serrano A, Castillo D, et al. Cutaneous Melanoma , Hodgkin ' s Lymphoma and Non-hodgkin ' s Lymphoma : Common Risk

Factors? 2015;23(2):119–21.

42. Famenini S, Martires KJ, Zhou H, Xavier MF, Wu JJ. Melanoma in patients with chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(1):78–84.
43. Green AC, Olsen CM. Increased risk of melanoma in organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):923–7.