

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS**

**Mestrado em Saúde Coletiva**

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MELANOMA CUTÂNEO DE UM  
HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO ESTADO DA  
PARAÍBA, ENTRE OS ANOS 2015 A 2019.**

**FLÁVIA ESTRELA MAROJA MARINHO**

Santos

(2021)

# UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SANTOS

## Mestrado em Saúde Coletiva

### PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MELANOMA CUTÂNEO DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO ESTADO DA PARAÍBA, ENTRE OS ANOS 2015 A 2019.

FLÁVIA ESTRELA MAROJA MARINHO

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Saúde Coletiva da Universidade Católica de Santos como requisito para obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de concentração: Ambiente, Saúde e Mudanças Sociais.

**Orientador:**

Prof. Dr. Alfésio Luís Ferreira  
Braga

Santos

(2021)

[Dados Internacionais de Catalogação]  
Departamento de Bibliotecas da Universidade Católica de  
Santos

Maria Rita de C. Rebello Nastasi - CRB-8/2240

M332p Marinho, Flávia Estrela Maroja  
Perfil epidemiológico do melanoma cutâneo de um hospital  
de referência em oncologia do estado da Paraíba, entre  
os anos 2015 a 2019 / Flávia Estrela Maroja Marinho  
; orientador Alfésio Luís Ferreira Braga. -- 2021.  
78 f.; 30 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica de  
Santos, Programa de Pós-Graduação stricto sensu em  
Saúde Coletiva, 2021.

Inclui bibliografia

1. Melanoma. 2. Epidemiologia. 3. Histopatologia.  
4. Neoplasias cutâneas. I. Braga, Alfésio Luís Ferreira.  
II. Título.

CDU: Ed. 1997 -- 614(043.3)

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, que me abençoa grandemente todos os dias com força e determinação.

À minha família, minha maior riqueza, fonte de amor e alegrias, que me apoiou e incentivou na realização deste sonho.

## AGRADECIMENTOS

A Deus que me permitiu a conclusão deste mestrado, iluminando meus caminhos e abençoando minhas decisões.

A Flauberto, meu esposo, maior incentivador deste projeto, por seu amor, apoio e dedicação à nossa família.

A Lucas e Helena, meus filhos muito amados, por compreender os momentos de ausência.

A minha mãe Francisca Estrela, fonte de inspiração tanto na maternidade como na vida profissional e acadêmica na dermatologia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Alfésio Luís Ferreira Braga, por sua disponibilidade, dedicação e paciência. Obrigada professor, por sua confiança em meu trabalho e incentivo constante.

A Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lourdes Conceição Martins que desde os primeiros dias do mestrado nos recebeu com doçura. Obrigada professora, por sua paciência e acessibilidade, em especial nas aulas sobre estatística.

Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Amador Pereira por ter me conduzido brilhantemente nas primeiras ideias acerca deste trabalho. Obrigada professor, por compartilhar sua experiência e me estimular a aprimorar sempre.

A todos os docentes do Programa de Mestrado em Saúde Coletiva da UNISANTOS, por seu amor em ensinar e por toda a base teórica que proporcionou a mim e aos meus colegas a conclusão deste projeto. A diversidade dos professores foi essencial para que os alunos tivessem uma visão mais completa de todo o campo que a Saúde Coletiva pode englobar.

Aos colegas de mestrado, pela amizade e incentivo mútuo. Certamente, todas as etapas foram mais leves por estarmos juntos.

Aos funcionários do Hospital Napoleão Laureano, em especial à funcionária Juvanci e à residente Julieth do setor de patologia do hospital, que me auxiliaram grandemente na coleta dos dados para esta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Otávio Sérgio Lopes, pela sua iniciativa em aprimorar a formação acadêmica dos profissionais de saúde do estado da Paraíba através do convênio da Squalis com a UNISANTOS e também por ser um grande incentivador da minha carreira em dermatologia desde a época da universidade em medicina, quando estagiei no Hospital Napoleão Laureano.

À colega Luciana Cavalcante Trindade, pela amizade e estímulo à realização deste mestrado. Suas palavras foram decisivas para minha inscrição neste projeto.

Ao colega Victor Miguel Coutinho Fernandes, pela amizade e por suas sugestões valiosas que me ajudaram na escolha do tema desta tese.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O melanoma é um tipo incomum de câncer de pele oriundo dos melanócitos, representando cerca de 3 a 4 % dos tumores malignos de pele, porém é aquele de maior letalidade. Sua incidência vem aumentando progressivamente nas últimas décadas em todo o mundo, sendo, portanto, um relevante problema de saúde pública. Existem poucos estudos epidemiológicos sobre este tumor no Brasil e, especificamente, não há publicação sobre sua epidemiologia no estado da Paraíba.

**OBJETIVO:** Avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, operados no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa, Paraíba, entre 2015 e 2019. **MÉTODO:** Foi realizado um estudo epidemiológico com delineamento transversal através da coleta de dados secundários de pacientes com diagnóstico de melanoma por análise de seus laudos histopatológicos, com o objetivo de analisar a distribuição do melanoma segundo sexo, idade, cor, escolaridade, localização do tumor, tipo histológico, nível de invasão (Clark), espessura tumoral (Breslow), presença de invasão angiolímfática e perineural, assim como a procedência dos pacientes. Foi realizada análise descritiva e utilizado o teste de qui-quadrado e comparação entre duas porcentagens. O nível de significância foi de 5%.

**RESULTADOS:** Foram encontrados 268 pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, com relação de 1:1 entre os sexos feminino e masculino. As idades dos pacientes variaram de 9 a 98 anos, com maior incidência na faixa etária acima de 60 anos. A maioria dos pacientes (48,9%) apresentava apenas o nível fundamental de ensino. 194 pacientes (72,4%) eram procedentes da mesorregião Mata Paraibana, no litoral do estado. Houve um aumento progressivo do número de novos casos ao longo dos anos, com 41 casos em 2015 e 69 casos em 2019. Dentre os tumores identificados, 220 eram melanomas cutâneos primários. Destes, 89 (40,5%) eram tumores *in situ* e 131 (59,5%) eram invasivos. O subtipo mais frequente foi o melanoma extensivo superficial com 100 casos (45,5%). A maioria dos pacientes (88 – 40%) foi classificado como nível I de Clark e 133 pacientes (60,5%) tinham Breslow  $\leq 1$ mm, não apresentavam ulceração (174 – 74,5%), nem invasão angiolímfática (203 – 92,3%) ou perineural (194 – 88,2%). Houve associação entre ser do sexo feminino e tumor com espessura  $\leq 1,0$ mm ( $p=0,008$ ). Demonstrou-se associação entre o sexo masculino e lesão de melanoma em tronco ( $p=0,016$ ). Verificou-se associação ( $p<0,005$ ) entre ter melanoma invasivo e escolaridade no nível fundamental. Foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial e a espessura tumoral  $\leq 1,0$ mm ( $p\leq 0,001$ ). Constatou-se associação entre os tumores de menores espessuras ( $\leq 1,0$ mm) e a ausência de ulceração, invasão angiolímfática e invasão perineural ( $p\leq 0,001$ ). **CONCLUSÃO:** Nesta população, o melanoma ocorreu predominantemente em tronco, com frequência semelhante entre os sexos, sendo o subtipo extensivo superficial o mais comum e a maioria dos tumores invasivos, embora em sua maior parte com espessura  $\leq 1,0$ mm. Em vista do crescimento do número de novos casos, o conhecimento do comportamento do melanoma nesta região possibilita um melhor planejamento das políticas públicas.

**Palavras- chave:** MELANOMA, EPIDEMIOLOGIA, HISTOPATOLOGIA, NEOPLASIAS CUTANEAS.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Melanoma is an uncommon type of skin cancer that has its origin in the malignant transformation of melanocytes. It represents about 3 to 4% of all malignant skin tumors, but it is the one with the highest lethality. Its incidence has been progressively increasing around the world over the last decades. Therefore, becoming a relevant public health concern. There are few epidemiological studies on this tumor in the Brazilian population and none has specifically been done in the state of Paraíba.

**OBJECTIVE:** To evaluate the epidemiological profile of patients with histopathological diagnosis of melanoma, operated at the Napoleão Laureano Hospital in João Pessoa, Paraíba, between 2015 and 2019.

**METHODS:** A cross-sectional study was carried out by collecting data from histopathological reports of patients diagnosed with melanoma who were operated at the Napoleão Laureano Hospital, analyzing the distribution of melanoma according to sex, age, color, education, tumor location, histological type, level of invasion (Clark), tumor thickness (Breslow), presence of angiolymphatic and perineural invasion, as well as the origin of the patients. Descriptive analysis was performed and chi-square tests were used, comparing two percentages. The significance level was 5%.

**RESULTS:** There were 268 patients with histopathological diagnosis of melanoma, with a 1: 1 ratio between females and males. The ages of the patients ranged from 9 to 98 years, with a higher incidence in the group above 60 years. Most patients (48.9%) had only the fundamental level of education. 194 patients (72.4%) came from Mata Paraibana mesoregion, on the coast of the state. There has been a progressive increase in the number of new cases over the years, with 41 cases in 2015 and 69 cases in 2019. Among the identified tumors, 220 were primary cutaneous melanomas. Of these, 89 (40.5%) were *in situ* and 131 (59.5%) were invasive tumors. The most frequent subtype was superficial spreading melanoma with 100 cases (45.5%). Most patients (88 - 40%) were classified as Clark's level I and 133 patients (60.5%) had Breslow  $\leq 1$ mm, no ulceration (174 - 74.5%), nor angiolymphatic (203 - 92.3%) or perineural invasion (194 - 88.2%). An association between being female and having a tumor  $\leq 1.0$  mm thick ( $p = 0.008$ ) was found. There was an association between melanoma lesions in the trunk and male gender ( $p = 0.016$ ). There was association ( $p < 0.005$ ) between having invasive melanoma and only primary level of education. An association was found between superficial spreading subtype and tumor thickness  $\leq 1.0$ mm ( $p \leq 0.001$ ). An association was found between thin melanomas (Breslow  $\leq 1.0$  mm) and the absence of ulceration, angiolymphatic invasion and perineural invasion ( $p \leq 0.001$ ).

**CONCLUSION:** In this population, melanoma occurred mostly on the trunk, with similar frequency between sexes, the superficial extensive subtype was the most common and invasive tumors were more frequent, although mostly with thickness of  $\leq 1.0$ mm. Due to the increase in the number of new cases, knowledge of the behavior of melanoma in this region allows for better planning of public policies.

**Keywords:** MELANOMA, EPIDEMIOLOGY, HISTOPATHOLOGY, SKIN NEOPLASMS.

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| - Figura 1: Categorias de Índice ultravioleta.....   | 20 |
| - Figura 2: Índice ultravioleta na América do Sul.....   | 21 |
| - Figura 3: Mapa das mesorregiões do estado da Paraíba.....  | 37 |
| - Figura 4: Distribuição dos casos de melanoma de acordo com o sexo no Hospital Napoleão Laureano, com apresentação de percentagem, entre os anos 2015 a 2019.....   | 40 |
| - Figura 5: Distribuição do número de casos de melanoma no Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....  | 41 |
| - Figura 6: Distribuição das faixas etárias dos pacientes com melanoma do Hospital Napoleão Laureano entre os anos de 2015 a 2019, em percentual.....  | 41 |
| - Figura 7: Distribuição em percentual das mesorregiões de procedência dos pacientes com diagnóstico de melanoma do Hospital Napoleão Laureano entre os anos de 2015 a 2019.....                             | 42 |
| - Figura 8: Distribuição dos respectivos percentuais das escolaridades dos pacientes com diagnóstico de melanoma do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....                            | 42 |
| - Figura 9: Distribuição em valores absolutos e percentagem dos tipos histológicos dos melanomas de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 e 2019.....                               | 43 |
| - Figura 10: Distribuição em percentagem dos subtipos de melanoma cutâneo dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....   | 44 |
| - Figura 11: Distribuição em valores de percentagens dos níveis de Clark dos melanomas cutâneos dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....                               | 44 |
| - Figura 12: Distribuição das percentagens dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano com melanomas classificados em suas respectivas categorias de espessura de Breslow, entre os anos de 2015 a 2019..... | 45 |



|  |    |
|--|----|
| - Figura 13: Distribuição do número dos casos de melanoma de acordo com o ano de diagnóstico e a espessura tumoral, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....                              | 46 |
| - Figura 14: Distribuição das percentagens da classificação de ulceração dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....  | 46 |
| - Figura 15: Distribuição dos valores absolutos e percentagens das classificações de invasão angiolinfática dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....             | 47 |
| - Figura 16: Distribuição dos valores absolutos e percentagens das classificações de invasão perineural dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....                 | 47 |
| - Figura 17: Distribuição dos valores absolutos e percentagens das topografias válidas dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.....                                  | 48 |
| - Figura 18: Distribuição dos valores absolutos e percentagens válidas das topografias dos melanomas cutâneos, considerando sua fotoexposição, de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019..... | 49 |

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a faixa etária, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....49
- Tabela 2: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e o tipo histológico, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....50
- Tabela 3: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e o subtipo histológico, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....50
- Tabela 4: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e o nível de Clark, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....51
- Tabela 5: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a espessura, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....51
- Tabela 6: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a presença de ulceração, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....52
- Tabela 7: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a presença de invasão angiolinfática, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....52
- Tabela 8: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a presença de invasão perineural, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....53
- Tabela 9: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a topografia do tumor cutâneo primário, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....53
- Tabela 10: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo, a cor e a escolaridade, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....54

|  |    |
|--|----|
| - Tabela 11: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o tipo histológico e escolaridade, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....   | 54 |
| - Tabela 12: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o subtipo histológico e espessura, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.....   | 55 |
| - Tabela 13: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com a presença de ulceração, invasão angiolinfática e invasão perineural associadas à espessura tumoral, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019..... | 56 |

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| -Quadro 1: Classificação de Fitzpatrick.....   | 22 |
| - Quadro 2: Classificação das Categorias de T (8a EDIÇÃO AJCC – 2017) referente ao tamanho da lesão primária.....  | 25 |
| - Quadro 3: Classificação das categorias de N (8a EDIÇÃO AJCC – 2017) referente a presença de metástase loco-regional linfonodal e/ou extralinfonodal..... | 26 |
| - Quadro 4: Classificação das categorias de M (8a EDIÇÃO AJCC – 2017) referente a presença de metástases à distância.....                                  | 27 |
| - Quadro 5: Estadiamento Clínico (8a EDIÇÃO AJCC – 2017).....  | 27 |
| - Quadro 6: Estadiamento Clínico-Patológico (8a EDIÇÃO AJCC – 2017).....   | 28 |
| - Quadro 7: Indicação de margem cirúrgica para ampliação de margens de acordo com o índice de Breslow da lesão primária de melanoma cutâneo.....           | 30 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS**

- AJCC – American Joint Committee on Cancer
- CACON – Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
- CID – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
- CPNM – Câncer de pele não melanoma
- CNS – Conselho Nacional de Saúde
- CTLA-4 – Linfócitos T citotóxicos associados à proteína 4
- HNL – Hospital Napoleão Laureano
- INCA – Instituto Nacional de Câncer
- INPE – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
- IUV – Índice Ultravioleta
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- SUS – Sistema Único de Saúde
- SPSS – Statistical Package for the Social Sciences
- UNACON – Unidade de assistência de alta complexidade em oncologia
- UV – ultravioleta

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>                                   | <b>16</b> |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                        | <b>17</b> |
| 2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS ACERCA DO CÂNCER DE PELE.....     | 17        |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA.....                         | 18        |
| 2.3 ETIOLOGIA DO MELANOMA.....                             | 19        |
| 2.3.1 Fatores de risco extrínsecos .....                   | 19        |
| 2.3.1.1 Radiação Ultravioleta .....                        | 19        |
| 2.3.2 Fatores de risco intrínsecos .....                   | 21        |
| 2.3.2.1 Fatores genéticos e fenotípicos .....              | 21        |
| 2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO MELANOMA ..... | 23        |
| 2.5 DIAGNÓSTICO DO MELANOMA.....                           | 24        |
| 2.6 ESTADIAMENTO DO MELANOMA.....                          | 24        |
| 2.7 FATORES PROGNÓSTICOS DO MELANOMA.....                  | 29        |
| 2.8 TRATAMENTO DO MELANOMA.....                            | 30        |
| 2.8.1 Tratamento cirúrgico .....                           | 30        |
| 2.8.2 Imunoterapia.....                                    | 31        |
| 2.9 O MELANOMA E AS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE .....      | 31        |
| <b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>                               | <b>33</b> |
| <b>4 OBJETIVOS .....</b>                                   | <b>34</b> |
| 4.1 GERAL .....  | 34        |
| 4.2 ESPECÍFICOS .....                                      | 34        |
| <b>5 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>                          | <b>35</b> |
| 5.1 LOCAL, PERÍODO DE COLETA DE DADOS E CLIENTELA .....    | 35        |
| 5.2 DESENHO DO ESTUDO .....                                | 36        |

|  |           |
|--|-----------|
| 5.3 CASUÍSTICA .....   | 36        |
| 5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....  | 38        |
| 5.5 ASPÉCTOS ÉTICOS .....  | 39        |
| <b>6 RESULTADOS .....</b>  | <b>40</b> |
| 6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM<br>MELANOMA.....        | 40        |
| 6.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO MELANOMA.....                | 43        |
| 6.3 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM O SEXO.....            | 49        |
| 6.4 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE....     | 53        |
| 6.5 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A ESPESSURA.....       | 55        |
| <b>7 DISCUSSÃO .....</b>   | <b>57</b> |
| 7.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO MELANOMA.....                          | 57        |
| 7.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO MELANOMA.....                | 61        |
| 7.3 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM O SEXO.....            | 63        |
| 7.4 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A<br>ESCOLARIDADE..... | 65        |
| 7.5 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A<br>ESPESSURA.....    | 66        |
| <b>8 CONCLUSÕES .....</b>  | <b>67</b> |
| <b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>                                   | <b>69</b> |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                               | <b>70</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>   | <b>74</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o tipo de câncer mais frequente em ambos os sexos no Brasil e no mundo, correspondendo a cerca de 27% de todos os tumores malignos do País, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde. Os principais tipos de câncer de pele são o câncer de pele não melanoma, como o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular que compõem a maioria dos casos, e o câncer de pele melanoma (BRASIL,2020).

O melanoma é um tipo incomum de câncer de pele oriundo dos melanócitos, representando cerca de 3 a 4 % dos tumores malignos de pele, porém é aquele de maior letalidade. O diagnóstico e tratamento precoces ainda são determinantes para melhor prognóstico dos pacientes (VILANOVA *et al.*, 2013). Sua incidência vem aumentando progressivamente nas últimas décadas em todo o mundo, sendo, portanto, um problema de saúde pública substancial. Segundo dados do INCA, para o ano de 2020 foram estimados 8.450 novos casos de melanoma no Brasil, sendo 4.200 homens e 4.250 mulheres (BRASIL,2020).

Pode ser classificado clinicamente em quatro subtipos: melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral (BOLOGNIA *et al.*, 2013). Os principais fatores de risco para o surgimento do melanoma resultam da combinação de fatores genéticos e ambientais. Deste modo, são considerados fatores de risco para o melanoma os tipos de pele I e II da classificação de Fitzpatrick (peles mais claras), histórias de queimaduras na infância (hiperexposição solar), presença de múltiplos nevos melanocíticos, presença de nevo atípico ou displásico (maior risco quando múltiplo), fotodano importante, imunossupressão, histórico pessoal prévio de melanoma ou outro câncer cutâneo, assim como antecedente familiar de melanoma (FERREIRA *et al.*, 2016).

O melanoma cutâneo não é uma neoplasia maligna de notificação compulsória, portanto os seus registros e mapeamentos são obtidos por buscas ativas ou pesquisas, como este estudo.

O estudo pretende avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com melanoma operados em hospital de referência no estado da Paraíba e avaliar o perfil histopatológico destes tumores através do nível de invasão e espessura tumoral. O conhecimento do perfil dos pacientes com melanoma cutâneo e a identificação das diferenças entre os sexos podem auxiliar nas medidas de prevenção primária e secundária. Além disso, é fundamental para o profissional médico o reconhecimento dos fatores que acarretam em diferenças do melanoma entre os sexos, considerando as



características clínicas e as particularidades anatomopatológicas, em função de suas implicações frente ao prognóstico da neoplasia (MORENO et al., 2015).

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS ACERCA DO CÂNCER DE PELE**

Os tumores de pele são normalmente divididos em dois grandes grupos: o câncer de pele não melanoma (CPNM) e o melanoma. O câncer de pele não melanoma é o tipo de câncer mais comum em humanos, sendo mais comum em indivíduos de pele clara (SAMPAIO; RIVITTI, 2008). O seu tipo mais frequente é o carcinoma basocelular, responsável por cerca de 75 a 80% dos casos, enquanto o carcinoma espinocelular ocupa a segunda posição com cerca de 15 a 25% dos casos (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

De acordo com a American Cancer Society, cerca de 5,4 milhões de carcinomas basocelulares e carcinomas espinocelulares são diagnosticados a cada ano nos Estados Unidos, sendo destes, 8 em cada 10 carcinomas basocelulares (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

No Brasil, o número de casos novos de câncer de pele não melanoma esperados, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 83.770 em homens e de 93.160 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 80,12 casos novos a cada 100 mil homens e 86,65 casos novos a cada 100 mil mulheres (BRASIL,2020).

O CPNM em homens é mais incidente nas Regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste, com um risco estimado de 123,67/100 mil, 89,68/100 mil e 85,55/100 mil, respectivamente. Nas Regiões Nordeste e Norte, ocupa a segunda posição, com um risco estimado de 65,59/100 mil e 21,28/100 mil, respectivamente. No que diz respeito às mulheres, o câncer de pele não melanoma é mais incidente em todas as Regiões brasileiras, com um risco estimado de 125,13/100 mil (Centro-Oeste), 100,85/100 mil (Sudeste), 98,49/100 mil (Sul), 63,02/100 mil (Nordeste) e 39,24/100 mil (Norte) (BRASIL,2020).

O carcinoma basocelular é constituído por células que se assemelham às células basais da epiderme. É considerado o mais benigno dos tumores malignos da pele, já que raramente origina metástases. Entretanto, apresenta malignidade local, podendo invadir e destruir tecidos adjacentes. Geralmente, acomete indivíduos acima dos 40

anos de idade, sendo fatores predisponentes exposição à luz solar e pele clara (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

O carcinoma espinocelular ou epidermoide é tumor maligno, caracterizado por proliferação atípica de células espinhosas, de caráter invasivo, podendo ocasionar metástases. Ocorre mais frequentemente em adultos de pele clara acima de 50 anos de idade, mais comum em indivíduos do sexo masculino, por maior exposição a agentes cancerígenos como sol e fumo (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

O melanoma cutâneo é um tumor de pele que se origina da transformação maligna dos melanócitos na junção dermo-epidérmica. Pode ocorrer de forma primária ou se originar de lesões precursoras como nevos melanocíticos displásicos, nevos melanocíticos congênitos ou nevos melanocíticos comuns (WOLFF *et al.*, 2015).

Melanócitos são células derivadas da crista neural que são encontradas especialmente na junção dermo-epidérmica e nos folículos pilosos, assim como em mucosas, meninges e nos olhos. Elas são responsáveis pela produção de melanina (pigmento da pele) que atua como um escudo para as radiações ultravioletas e, desta forma, prevenindo alteração do DNA (LEONARDI *et al.*, 2018).

## **2.2 EPIDEMIOLOGIA DO MELANOMA**

A incidência do melanoma cutâneo tem aumentado em todo o mundo, representando um importante problema de ordem socioeconômica. Apesar de raro, por representar apenas cerca de 4% dos tumores cutâneos, o melanoma cutâneo se caracteriza por apresentar elevados índices de mortalidade (MATHEUS *et al.*, 2015). As maiores incidências de melanoma ocorrem na Austrália e Nova Zelândia e nos países do Norte, Centro e Leste Europeu (BRASIL,2020). No momento, o melanoma é considerado o quinto câncer mais comum em homens e o sexto câncer mais comum em mulheres nos Estados Unidos, onde a incidência de melanoma de 1973 a 2002 aumentou 270% (RASTRELLI *et al.*, 2014).

De acordo com a American Cancer Society, estima-se que cerca de 106.110 novos melanomas serão diagnosticados nos Estados Unidos em 2021, entre eles 62.260 em homens e 43.850 em mulheres. Também são estimadas 7.180 mortes por melanoma no país no ano de 2021 (cerca de 4.600 homens e 2.580 mulheres). Neste país, o melanoma é 20 vezes mais frequente em indivíduos de pele branca do que em negros, sendo também mais frequente em homens. No entanto, em pacientes abaixo de 50 anos de idade, sua incidência é maior em mulheres. O risco de ter melanoma

umenta com o envelhecimento, sendo 65 anos a idade média de diagnóstico, embora também seja diagnosticado em pacientes mais jovens, especialmente mulheres abaixo de 30 anos de idade (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

No Brasil, segundo dados do INCA, para o ano de 2020 foram estimados 8.450 novos casos de melanoma no Brasil, sendo 4.200 homens e 4.250 mulheres. Estimam-se cerca de 4,03 casos novos a cada 100 mil homens e 3,94 para cada 100 mil mulheres. O melanoma é mais incidente na região sul do país, quando comparado com às demais regiões, para ambos os sexos. Em 2017, ocorreram 1.031 óbitos em homens por melanoma com risco de 1,02 por 100 mil e 804 óbitos em mulheres com risco de 0,78 por 100 mil (BRASIL,2020).

## **2.3 ETIOLOGIA DO MELANOMA**

O melanoma cutâneo é um tumor maligno que se origina dos melanócitos que são células de origem neuroectodérmica. Os melanócitos são células derivadas da crista neural, que migram na embriogênese para a epiderme e nesta se encontram em sua camada basal. Melanócitos saudáveis produzem um pigmento escuro denominado melanina que é transferido para os queratinócitos. A melanina tem como função proteger o núcleo celular dos queratinócitos de possíveis danos ocasionados pela radiação ultravioleta. Vários estudos relacionam o melanoma à predisposição genética e à exposição solar. De forma ampla, a variação de um melanócito saudável para uma célula tumoral está diretamente relacionada com a interação entre fatores ambientais, acúmulo de alterações gênicas, ativação de oncogenes, inativação de genes supressores de tumor e um reparo deficiente do núcleo celular. Os fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo incluem fatores intrínsecos, como genótipo e fenótipo, e fatores extrínsecos, como fatores ambientais ou de exposição (MATHEUS *et al.*, 2015).

### **2.3.1 Fatores de risco extrínsecos**

#### **2.3.1.1 Radiação Ultravioleta**

A radiação ultravioleta é classificada pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer como um agente carcinogênico para humanos. É relatada como fator desencadeante para o desenvolvimento do melanoma em pacientes geneticamente predispostos, pois tem a capacidade de realizar alterações no material genético celular. A concentração, intensidade e quantidade de radiação solar recebida irão variar em função de condições geográficas, como a altitude e latitude e condições climáticas,

como o aumento das alterações na camada de ozônio que produzem aumento na radiação. Histórico de queimaduras solares na juventude, especialmente antes dos quinze anos de idade, está associado ao aumento do risco de ter melanoma em 2,7 vezes. Alguns estudos ainda mostram que a presença de apenas uma queimadura, ou mais, eleva em duas vezes as chances de desenvolvimento do tumor (MATHEUS *et al.*, 2015).

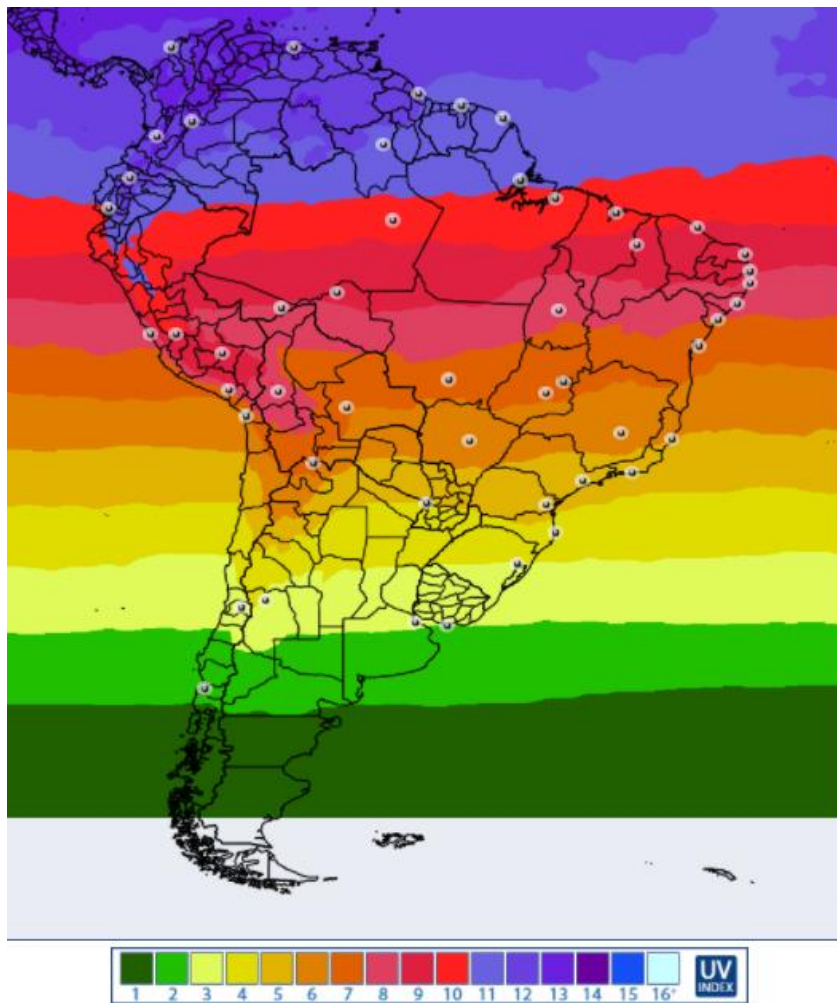
Segundo o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), o Índice Ultravioleta (IUV) é uma medida da intensidade da radiação ultravioleta que incide sobre a superfície da Terra, sendo relevante pelos seus efeitos sobre a pele humana. O IUV representa o valor máximo diário da radiação ultravioleta, no período referente ao meio-dia, o horário de máxima intensidade de radiação solar. Este índice varia a cada dia e é apresentado como um número inteiro. De acordo com recomendações da Organização Mundial da Saúde, esses valores são agrupados em categorias de intensidades, conforme mostra a figura 1 abaixo:

| CATEGORIA  | ÍNDICE ULTRAVIOLETA |
|------------|---------------------|
| BAIXO      | < 2                 |
| MODERADO   | 3 a 5               |
| ALTO       | 6 a 7               |
| MUITO ALTO | 8 a 10              |
| EXTREMO    | > 11                |

Fonte: [http://satelite.cptec.inpe.br/uv/O\\_que\\_e\\_IUV.html](http://satelite.cptec.inpe.br/uv/O_que_e_IUV.html)

**Figura 1: Categorias de Índice ultravioleta. Disponível em: [DSA - Radiação Ultravioleta \(inpe.br\)](#).**

O estado da Paraíba se encontra em um eixo paralelo e relativamente próximo à linha do Equador e, desta forma, o IUV é alto e uniforme em todo o estado na maior parte do ano (Figura 2).



**Figura 2: Índice ultravioleta na América do Sul. Disponível em: [DSA - Radiação Ultravioleta \(inpe.br\)](#); acessado em 17 de maio de 2021.**

### 2.3.2 Fatores de risco intrínsecos

#### 2.3.2.1 Fatores Genéticos e Fenotípicos

A susceptibilidade genética ao melanoma está relacionada à herança de um genótipo sensível ao sol, determinado pela cor da pele do indivíduo e seu tipo de pele, ou pela presença de um gene com susceptibilidade específica ao melanoma, a exemplo de indivíduos com histórico familiar de melanoma (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

A cor da pele é classificada pelos fototipos de acordo com a classificação de Fitzpatrick (Quadro 1), variando dos fototipos I (pele mais clara) ao VI (pele negra) que são determinados pela capacidade de cada pessoa em se bronzear, assim como, pela sensibilidade e vermelhidão quando exposta ao sol:

### Quadro 1: Classificação de Fitzpatrick

| Fototipo de pele | Reação da pele à exposição solar      |
|------------------|---------------------------------------|
| I                | Sempre queima, nunca bronzeia         |
| II               | Sempre queima, às vezes, bronzeia     |
| III              | Queima moderadamente, sempre bronzeia |
| IV               | Nunca queima, sempre bronzeia         |
| V                | Pele moderadamente pigmentada         |
| VI               | Pele negra                            |

Fonte: BOLOGNIA *et al.*, 2013. p.2060

O melanoma afeta todas as raças, porém têm maior prevalência em pacientes de pele clara. O subtipo de melanoma mais comum em pacientes de pele clara é o melanoma extensivo superficial, enquanto o melanoma lentiginoso acral ocorre com maior frequência em indivíduos com fototipos mais altos (MATHEUS *et al.*, 2015).

Mutações genéticas podem predispor o indivíduo ao melanoma. Os genes envolvidos são variáveis, desde os raros de alta penetração, responsáveis por algumas agregações familiares de melanoma, até aqueles pigmentares muito comuns, responsáveis pela propensão relativa ao melanoma, em indivíduos de pele clara. O maior *locus* do gene de susceptibilidade ao melanoma de alta penetração, associado ao melanoma familiar, é o CDKN2A. Mutações da linhagem germinativa CDKN2A são observadas em cerca de 25% dos parentes com melanoma familiar. Um histórico familiar de melanoma em um único parente de primeiro grau ou em múltiplos parentes mais distantes é considerado como uma indicação de possível susceptibilidade genética de alto risco (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

Os fatores de risco fenotípicos mais fortes para o melanoma são os que refletem tanto a susceptibilidade genética quanto a exposição ambiental: presença de nevos melanocíticos e efélides (sardas). Fortes evidências revelam que pacientes com um número maior de nevos melanocíticos benignos têm um maior risco de desenvolver melanoma. Nevos atípicos (displásicos) que são aqueles com pigmentação irregular ou bordas mal definidas, representam fatores de risco mais fortes para melanoma do que os nevos comuns. As efélides são outra manifestação fenotípica de exposição solar em indivíduos geneticamente susceptíveis. Em pacientes com a rara síndrome genética do xeroderma pigmentoso, a reparação do DNA defeituosa das mutações induzidas pela radiação UV está associada a vários lentigos solares e a um maior risco de melanoma (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

## 2.4 ASPECTOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS DO MELANOMA

Vários subtipos de melanomas são descritos na literatura. Entre eles, quatro subtipos principais de melanoma cutâneo primário foram diferenciados clinicamente e histologicamente: melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

O melanoma extensivo superficial é o subtipo de melanoma mais comum em indivíduos de pele clara e corresponde a 70% de todos os melanomas. Está relacionado à exposição solar de forma intermitente e ocorre com maior frequência no tronco em homens e nas pernas em mulheres. Pode surgir como uma lesão nova no paciente ou em associação com um nevo preexistente. Clinicamente é caracterizado por uma mancha assintomática marrom a enegrecida e com variações de cores e bordas irregulares (BOLOGNIA *et al.*, 2013; RASTRELLI *et al.*, 2014). As mesmas variações clínicas são observadas histologicamente em função das áreas examinadas, desde melanócitos atípicos intra-epidérmicos, isolados ou em ninhos, até acúmulos nitidamente intradérmicos das células neoplásicas (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

O melanoma nodular corresponde a 5% dos melanomas e ocorre mais frequentemente em tronco ou membros de pacientes na sua quinta ou sexta décadas de vida, sendo mais comum em homens do que em mulheres. Está relacionado com exposição intermitente ao sol. Apresenta-se como um nódulo azul ou enegrecido, algumas vezes avermelhado, que pode ser ulcerado ou sangrante, com evolução rápida de meses. Tendem a ser diagnosticados com maiores espessuras e, portanto, em estágios mais avançados (BOLOGNIA *et al.*, 2013; RASTRELLI *et al.*, 2014). Anatomopatologicamente, caracteriza-se por crescimento vertical desde o início, com agressão predominantemente dérmica (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

O melanoma lentigo maligno contabiliza 4 a 15 % dos melanomas cutâneos. Está relacionado à exposição de forma prolongada ao sol, sendo visto geralmente em cabeça e pescoço (áreas fotoexpostas) e ocorre com maior frequência em indivíduos na sétima década de vida. É o subtipo de melanoma que apresenta evidência histológica de dano solar severo, sendo classificado como um subtipo de melanoma associado a alto dano solar cumulativo (ELDER *et al.*, 2020). Clinicamente se apresenta como uma mácula de crescimento lento, assimétrica, marrom a negra, com variações de cor e bordas irregulares (RASTRELLI *et al.*, 2014). Após meses ou anos, em um terço dos casos, há aumento da pigmentação e as lesões podem evoluir com surgimento de pápulas ou nódulos, ulceração sangramento e crostas. A histopatologia mostra ninhos e melanócitos atípicos na derme (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

O melanoma lentiginoso acral corresponde a cerca de 5% a 10% dos melanomas e é um tipo de melanoma considerado incomum em indivíduos de pele branca. No entanto, é o subtipo de melanoma mais comum em pacientes negros (até 70% dos melanomas) e asiáticos (até 45% dos melanomas), como resultado da relativa escassez de melanomas relacionados ao sol nesses grupos. É mais frequente em indivíduos na sétima década de vida e ocorre tipicamente em palmas e plantas ou no aparelho ungueal e ao seu redor. Apresenta-se como mácula assimétrica, marrom a negra, com variações de cores e bordas irregulares; e nas unhas como faixas pigmentadas irregulares. Uma porcentagem desproporcional deste tipo de melanoma é diagnosticada em estágios avançados (BOLOGNIA *et al.*, 2013). Apresenta uma fase de crescimento horizontal, na qual o diagnóstico histológico é mais difícil, seguido de uma fase de crescimento vertical, com grande potencial de metastatização. Este tipo de tumor também pode ser amelanótico, ou seja, não pigmentado, o que pode retardar ainda mais o seu diagnóstico (SAMPAIO; RIVITTI, 2008).

## **2.5 DIAGNÓSTICO DO MELANOMA**

A melhor forma de diagnosticar o melanoma se dá pela realização de biópsia excisional da lesão suspeita. Deve-se dar preferência, sempre que possível, à excisão completa da lesão com margens de 1 a 3 mm. Através da análise da lesão como um todo, o patologista pode avaliar o nível de invasão e a espessura (Breslow) correta da lesão (SWETTER *et al.*, 2019).

A biópsia incisional, quando se retira apenas uma parte da lesão, também pode ser realizada em situações excepcionais, como em lesões extensas, na face, regiões palmo-plantares e subungueais. Esta deve ser realizada com auxílio da dermatoscopia para que a área supostamente de maior espessura seja coletada (BELDA *et al.*, 2018).

O exame histopatológico deve avaliar os seguintes parâmetros: espessura do tumor (Breslow), nível de Clark, presença ou não de ulceração, margens, subtipo histológico, localização anatômica do tumor, índice mitótico, fase de crescimento (se radial ou vertical), resposta inflamatória linfocítica, presença ou não de invasão angiolinfática e neurotropismo, os quais são considerados fatores prognósticos.

## **2.6 ESTADIAMENTO DO MELANOMA**

Os sistemas anteriores de estadiamento classificavam o melanoma como doença local, regional ou à distância, o que se relacionava com a sobrevida dos pacientes. Um novo sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástases (TNM) foi



introduzido pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) em 2000. Atualmente, já estamos na oitava edição desta classificação que foi implementada em 2017 (KEUNG *et al.*, 2018).

Segundo esta classificação, a letra T se refere aos detalhes do tumor primário, a letra N aos detalhes dos linfonodos regionais e a letra M aos detalhes da doença sistêmica (GOMES *et al.*, 2017). Nos quadros 3, 4 e 5 são apresentada as classificações T, N e M, respectivamente.

**Quadro 2: Classificação das Categorias de T (8a EDIÇÃO AJCC – 2017) referente ao tamanho da lesão primária**

| <b>Categoria T</b> | <b>Espessura</b> | <b>Ulceração</b>                 |                      |
|--------------------|------------------|----------------------------------|----------------------|
| Tis (in situ)      | Não se aplica    | Não se aplica                    |                      |
| T1                 | ≤ 1mm            | Desconhecido ou não especificado |                      |
|                    |                  | T1a <0,8mm                       | sem ulceração        |
|                    |                  | T1b <0,8mm                       | com ulceração        |
|                    |                  | 0,8-1mm                          | com ou sem ulceração |
| T2                 | >1-2mm           | Desconhecido ou não especificado |                      |
|                    |                  | T2a >1-2mm                       | sem ulceração        |
|                    |                  | T2b >1-2mm                       | com ulceração        |
| T3                 | >2-4mm           | Desconhecido ou não especificado |                      |
|                    |                  | T3a >2-4mm                       | sem ulceração        |
|                    |                  | T3b >2-4mm                       | com ulceração        |
| T4                 | >4mm             | Desconhecido ou não especificado |                      |
|                    |                  | T4a >4mm                         | sem ulceração        |
|                    |                  | T4b >4mm                         | com ulceração        |

Fonte: Melanoma, número 76, 2017, p.4 (acessado em [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br))

A metástase loco-regional pode apresentar-se de duas formas: nodal ou não nodal. A nodal consiste de envolvimento linfonodal regional, tanto reconhecido clinicamente ou por imagem bem como a denominada metástase oculta, detectada pela avaliação do linfonodo sentinela. A não nodal é representada pelas micrometástases patologicamente detectadas ou pelas lesões satélites ou em trânsito, clinicamente

avaliáveis. As metástases loco-regionais não nodais podem ocorrer por espalhamento angiotrópico ou intralinfático e são classificadas em 03 formas:

- Satélite (SAT) – tumor grosseiramente visível até 2 cm do primário;
- Microsatélites (MSAT) – são metástases microscópicas; cutâneas e/ou subcutâneas, encontradas ao exame histológico, descontínua do foco do tumor primário, não podendo haver fibrose ou inflamação separando os focos (caracterizaria regressão) e sem tamanho ou distância mínimas do primário;
- Metástase em trânsito (MIT) – tumor clinicamente evidente, dérmico ou subcutâneo, a partir de 2,0 cm do primário, em direção ou não ao primeiro foco de drenagem linfática.

O número de linfonodos envolvidos compreende a soma daqueles linfonodos detectados pela biópsia do linfonodo sentinela positivo mais os linfonodos encontrados nos exames complementares.

**Quadro 3: Classificação das categorias de N (8a EDIÇÃO AJCC – 2017) referente a presença de metástase loco-regional linfonodal e/ou extralinfonodal**

| <b>Categoria N</b> | <b>Número de linfonodos positivos</b>                              | <b>Presença de SAT, MSAT ou MT *</b> |
|--------------------|--|--------------------------------------|
| NO                 | Linfonodo negativo   | Não                                  |
| N1                 | 1 LN (+) ou presença de SAT, MSAT ou MT                            |                                      |
|                    | N1a pN1 (sn)   | Não                                  |
|                    | N1b pN1  | Não                                  |
|                    | N1c Linfonodo negativo   | Sim                                  |
| N2                 | 2 ou 3 LN (+) ou 1 LN (+) e presença de SAT, MSAT ou MIT *         |                                      |
|                    | N2a pN2(sn)  | Não                                  |
|                    | N2b pN2  | Não                                  |
|                    | N2c pN1 (sn) ou pN1  | Sim                                  |
| N3                 | 4 ou mais LN (+) ou 2 ou 3 LN (+) e presença de SAT, MSAT ou MIT * |                                      |
|                    | N3a pN4 (sn) ou mais   | Não                                  |
|                    | N3b pN4 ou LN coalescente  | Não                                  |
|                    | N3c pN2(sn) e/ou pN2 e/ou qq LN coalescente                        | Sim                                  |

Fonte: Melanoma, número 76, 2017, p.5 (acessado em [www.qbm.org.br](http://www.qbm.org.br))

**Quadro 4: Classificação das categorias de M (8a EDIÇÃO AJCC – 2017) referente a presença de metástases à distância**

| <b>Categoria M</b> | <b>Sítio anatómico</b>   | <b>Nível de DHL</b> |
|--------------------|--|---------------------|
| <b>MO</b>          | Sem evidências de metástases   | Não se aplica       |
| <b>M1</b>          | Evidências de metástases à distância   |                     |
| <b>M1a</b>         | Metástases para pele, tecidos moles, músculos ou linfonodos não regionais                                | Não avaliado        |
| M1a (0)            |  | Não elevado         |
| M1a (1)            |  | Elevado             |
| <b>M1b</b>         | Metástases para pulmão com ou sem comprometimento dos sítios M1a   | Não avaliado        |
| M1b (0)            |  | Não elevado         |
| M1b (1)            |  | Elevado             |
| <b>M1c</b>         | Metástases para outros órgãos sem comprometimento de SNC com ou sem comprometimento dos sítios M1a e M1b | Não avaliado        |
| M1c (0)            |  | Não elevado         |
| M1c (1)            |  | Elevado             |
| <b>M1d</b>         | Metástases para SNC com ou sem comprometimento dos sítios M1a, M1b ou M1c                                | Não avaliado        |
| M1d (0)            |  | Não elevado         |
| M1d (1)            |  | Elevado             |

Fonte: Melanoma, número 76, 2017, p.7 (acessado em [www.qbm.org.br](http://www.qbm.org.br))

Desta forma, após classificar o paciente de acordo com a classificação TNM, é realizado seu estadiamento clínico (Quadro 5) ou estadiamento clínico-patológico (Quadro 6).

**Quadro 5: Estadiamento Clínico (8a EDIÇÃO AJCC – 2017)**

| <b>ESTADIO</b> | <b>T</b> | <b>N</b> | <b>M</b> |
|----------------|----------|----------|----------|
| 0              | Tis      | NO       | MO       |
| IA             | T1a      | NO       | MO       |
|                | T1b ou   |          |          |
| IB             | T2a      | NO       | MO       |

|     |          |     |          |
|-----|----------|-----|----------|
|     | T2b ou   |     |          |
| IIA | T3a      | NO  | MO       |
|     | T3b ou   |     |          |
| IIB | T4a      | NO  | MO       |
| IIC | T4b      | NO  | MO       |
|     | Qualquer |     |          |
| III | T        | ≥N1 | MO       |
|     | Qualquer |     | Qualquer |
| IV  | T        | N   | M1       |

Fonte: Melanoma, número 76, 2017, p.7 (acessado em [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br))

**Quadro 6: Estadiamento Clínico-Patológico (8a EDIÇÃO AJCC – 2017)**

| ESTADIO | T                | N                | M  |
|---------|------------------|------------------|----|
| 0       | Tis              | NO               | MO |
| IA      | T1a              | NO               | MO |
| IB      | T1b ou T2a       | NO               | MO |
| IIA     | T2b ou T3a       | NO               | MO |
| IIB     | T3b ou T4a       | NO               | MO |
| IIC     | T4b              | NO               | MO |
|         | T1a, T1b ou      |                  |    |
| IIIA    | T2a              | N1a ou N2a       | MO |
| IIIB    | TO               | N1b ou N1c       | MO |
|         | T1a, T1b ou      |                  |    |
|         | T2a              | N1b/c ou N2b     | MO |
|         | T2b ou T3a       |                  |    |
|         |                  | N1a -N2b         | MO |
|         | N2b, N2c, N3b ou |                  |    |
| IIIC    | TO               | N3c              | MO |
|         | T1a-T3a          |                  |    |
|         |                  | N2c ou N3(a,b,c) | MO |
|         | T3b, T4a         |                  |    |
|         |                  | Qualquer N ≥N1   | MO |
|         | T4b              |                  |    |
|         |                  | N1a-N2c          | MO |
| IIID    | T4b              | N3 (a,b,c)       | MO |
| IV      | Qualquer T       | Qualquer N       | M1 |

Fonte: Melanoma, número 76, 2017, p.7 (acessado em [www.gbm.org.br](http://www.gbm.org.br))

## 2.7 FATORES PROGNÓSTICOS DO MELANOMA

O prognóstico do paciente com melanoma depende de seu estágio ao diagnóstico. O prognóstico para pacientes com melanoma localizado e nenhuma metástase à distância, nem em linfonodos, geralmente é bom.

Considerando as características histológicas do melanoma primário, a espessura do tumor ou índice de Breslow que avalia a profundidade da invasão é o mais forte preditor de sobrevida. A espessura do melanoma é medida em milímetros, do topo da camada granular da epiderme (ou da base de uma úlcera) até a parte mais profunda de penetração do tumor. Além da espessura do tumor, outras características histológicas são avaliadas como ulceração, nível de invasão de Clark, presença de linfócitos de infiltração do tumor, invasão perivascular e perineural. A espessura do tumor e a presença ou não de ulceração são determinantes maiores do estágio T no atual sistema de estadiamento. A ulceração é definida como a ausência de uma epiderme intacta subjacente sobre uma importante parte do tumor (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

O nível de Clark relaciona a profundidade da invasão das células de melanoma às diferentes camadas anatômicas da pele:

- Nível I – tumor confinado à epiderme (in situ);
- Nível II – tumor invade a derme papilar;
- Nível III – preenche a derme papilar até a junção com a derme reticular superficial;
- Nível IV – invade a derme reticular;
- Nível V – invade o tecido gorduroso (subcutâneo).

Quanto maior o nível de Clark de uma lesão, maior a profundidade de invasão deste tumor. Na prática, o nível de Clark era utilizado para a classificação dos estágios iniciais do melanoma, servindo para diferenciar entre os estágios T1a e T1b (BOLOGNIA *et al.*, 2013). No entanto, após a nova classificação do estadiamento do melanoma segundo a AJCC em sua oitava edição, publicada em 2017, os estágios T1a e T1b passaram a ser diferenciados pela medida do Breslow e pela presença ou não de ulceração no tumor primário (KEUNG *et al.*, 2018).

## 2.8 TRATAMENTO DO MELANOMA

### 2.8.1 Tratamento cirúrgico

A excisão cirúrgica da lesão primária é o tratamento de escolha. Inicialmente, é realizada a biópsia excisional com margens mínimas (2 a 3mm) da lesão. A partir da avaliação da espessura tumoral (Breslow) é programada a segunda cirurgia para ampliação de margens (Quadro 7).

**Quadro 7: Indicação de margem cirúrgica para ampliação de margens de acordo com o índice de Breslow da lesão primária de melanoma cutâneo**

| Espessura              | Margem cirúrgica |
|------------------------|------------------|
| <i>in situ</i>         | 0,5-1,0cm        |
| Breslow $\leq$ 1mm     | 1,0cm            |
| Breslow > 1,0 e <2,0mm | 1,0-2,0cm        |
| Breslow $\geq$ 2,0mm   | 2,0cm            |

Fonte: BELDA et al., 2018. p.2337.

A linfadenectomia é indicada quando se encontra linfonodo regional clinicamente suspeito ou quando este é detectado através de exame de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Em caso de não haver linfonodo suspeito, a pesquisa do linfonodo sentinela (primeiro linfonodo regional possivelmente acometido) é indicada.

Segundo o Grupo Brasileiro de Melanoma, a pesquisa do linfonodo sentinela é indicada em todo paciente com índice de Breslow  $\geq$ 1,0mm ou em paciente com Breslow  $\geq$ 0,8mm e <1,0mm se presença de ulceração e/ou índice mitótico diferente de zero. Pacientes com Breslow <0,8mm podem ter indicação desta pesquisa a depender de fatores de pior prognóstico como invasão angiolinfática presente, nível de Clark IV ou V, estar em fase vertical de crescimento tumoral, entre outros motivos.

Em relação à linfadenectomia total após encontro de linfonodo sentinela positivo, o Grupo Brasileiro de Melanoma recomenda como padrão de tratamento no Brasil, devido às circunstâncias assistenciais e acessos restritos às terapêuticas. Faz-se exceção, em um grupo selecionado de pacientes, com muito baixo volume de doença no linfonodo sentinela, como apenas um linfonodo sentinela acometido, maior volume tumoral no linfonodo sentinela de até 1,0mm, localização exclusiva desta metástase na região subcapsular e tumor primário sem ulceração.

## 2.8.2 Imunoterapia

O tratamento sistêmico do melanoma metastático apresentou uma evolução significativa com o uso das terapias baseadas em drogas direcionadas para alvos moleculares específicos e anticorpos monoclonais que interagem com o sistema imune do paciente.

Para o desenvolvimento de uma droga alvo específica, é necessário o conhecimento prévio de uma via importante para o crescimento de determinada neoplasia, a exemplo de uma mutação ativadora. A partir da identificação da mutação de uma proteína quinase denominada BRAF, pôde-se desenvolver uma molécula capaz de inibir a atividade do BRAF mutado, o PLX4032, posteriormente denominado vemurafenibe. Outra droga, dabrafenibe, também mostrou resultados semelhantes.

Atualmente, com o desenvolvimento de drogas baseadas em alvos (checkpoints) imunológicos, surgiram o ipilimumabe e tremelimumabe que são drogas inibidoras de linfócitos T citotóxicos associados à proteína 4 (CTLA-4). Além disso, surgiram os inibidores de PD-1 e PDL-1(programmed death 1 e seus ligantes PDL-1 e PDL-2), denominados pembrolizumabe e nivolumabe com respostas promissoras no tratamento do melanoma (BELDA *et al.*, 2018).

## 2.9 O MELANOMA E AS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE

O melanoma é o tipo mais letal de câncer de pele e, nas últimas décadas, a incidência deste tipo de tumor vem aumentando em todo o mundo, sendo considerado, portanto, um importante problema de saúde pública, em especial de ordem socioeconômica (MATHEUS *et al.*, 2015).

Um estudo desenvolvido na Austrália por Elliott *et al.* (2011) estimou os custos de assistência médica com pacientes diagnosticados com melanoma. O custo médio anual por paciente em estágios 0 a II foi de AU\$1.681 dólares australianos, chegando a AU\$37.729 para pacientes em estágio III com tumores ressecáveis e AU\$115.109 para pacientes em estágio III com tumores irresssecáveis ou estágio IV. O custo médio de três anos de acompanhamento foi da ordem de AU\$187,720. A média anual de gastos estimados para o tratamento de todos os novos casos de melanoma *in situ* e invasivos foi de AU\$201 milhões. (IC 95%: AU\$187 até AU\$216 milhões). O estudo evidencia um aumento nos custos de tratamento do melanoma ao longo dos anos e, portanto, a necessidade de uma estratégia de controle do melanoma, que inclui a prevenção primária do câncer de pele e iniciativas acerca da importância da proteção solar.

Já uma revisão sistemática realizada por um grupo nos Estados Unidos sobre os custos do tratamento do melanoma evidenciou um custo substancial. Entre os estudos que examinaram todos os estágios do melanoma, os custos anuais do tratamento variaram de US \$ 44,9 milhões entre os pacientes do Medicare a US \$ 932,5 milhões entre os casos recém-diagnosticados em todas as faixas etárias. Os custos foram maiores em pacientes diagnosticados em estágios mais avançados da doença. Dados os custos substanciais do tratamento do melanoma, as estratégias de saúde pública devem incluir esforços para melhorar a prevenção primária (redução da exposição à luz ultravioleta) e a prevenção secundária (detecção precoce) do melanoma (GUY *et al.*, 2012).

No Brasil, foi realizado um estudo para estimar o custo direto de diagnosticar e tratar em seus diversos estádios o melanoma cutâneo em número de casos ocorridos no Estado de São Paulo, entre 2000 e 2007. Foram comparados os custos de pacientes usuários do SUS e pacientes de convênios. O custo total de tratamento dos melanomas malignos diagnosticados no estágio inicial, em valores de 2007, foi estimado em R\$ 33.012.725,10 para o SUS e 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; os estádios III e IV consomem 95,8% e 98,7% do custo total, respectivamente. Desta forma, conclui-se que o diagnóstico precoce do melanoma reduz significativamente os custos de tratamento tanto para o sistema público de saúde quanto para o sistema privado (SOUZA *et al.*, 2009).

Além dos custos, também deve-se considerar o impacto do diagnóstico de melanoma na qualidade de vida dos pacientes. Barbato e colaboradores realizaram um estudo no Hospital das Clínicas de Porto Alegre com pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo em todos os estágios. Pacientes com metástases apresentaram pior qualidade de vida no domínio bem-estar funcional. Os pacientes casados tiveram mais conforto e apoio emocional para lidar com o diagnóstico do tumor. Os pacientes com história familiar de melanoma tiveram melhor qualidade de vida e os com baixa escolaridade, uma pior qualidade de vida (BARBATO *et al.*, 2011)



### **3 JUSTIFICATIVA**

Justifica-se este estudo para um melhor conhecimento dos pacientes com melanoma no estado da Paraíba, já que trabalhos publicados sobre câncer de pele e, especialmente melanoma, nesta população são escassos.

O melanoma cutâneo não é uma neoplasia maligna de notificação compulsória, portanto os seus registros e mapeamentos são obtidos por buscas ativas ou pesquisas, como este estudo.

O conhecimento do perfil dos pacientes com melanoma cutâneo e a identificação das diferenças entre os sexos podem auxiliar nas medidas de prevenção primária e secundária. Além disso, é fundamental para o profissional médico o reconhecimento dos fatores que acarretam em diferenças do melanoma entre os sexos, considerando as características clínicas e as particularidades anatomopatológicas, em função de suas implicações frente ao prognóstico da neoplasia. O conhecimento estatístico do comportamento biológico do melanoma cutâneo nesse meio é fundamental tanto para orientar o raciocínio clínico da prática ambulatorial diária como para auxiliar políticas de saúde pública.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

- Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, operados no Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa/Paraíba, entre 01 de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2019.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar o número de casos de melanoma no período do estudo e sua distribuição por sexo, idade, cor e escolaridade;
- Avaliar a prevalência de melanoma nas mesorregiões da Paraíba;
- Avaliar o perfil histopatológico dos melanomas e seus respectivos graus de invasão e espessura tumoral, identificando em quais estágios os melanomas são diagnosticados no estado;
- Verificar associação do melanoma entre homens e mulheres quanto à faixa etária, topografia e características histopatológicas do tumor;
- Verificar associação entre a escolaridade dos pacientes com melanoma quanto ao sexo, cor e características histopatológicas do tumor;
- Verificar associação entre a espessura do tumor quanto às demais características histopatológicas do tumor.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 LOCAL, PERÍODO DE COLETA DE DADOS E CLIENTELA

Os dados para o presente estudo foram coletados no Hospital Napoleão Laureano (HNL), em João Pessoa – PB, considerando o período de 01 de janeiro de 2015 a 31 de dezembro de 2019.

O Hospital Napoleão Laureano, fundado no ano de 1962, situa-se na cidade de João Pessoa no estado da Paraíba, sendo considerado um grande centro de referência para tratamento do câncer no estado. Encontra-se sob a classificação de Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) pela portaria SAES/MS Nº 1399, de 17 de dezembro de 2019 do Ministério da Saúde. Faz parte da Fundação Napoleão Laureano que se trata de entidade filantrópica. Atende, em sua grande maioria, usuários do sistema único de saúde (SUS) e uma menor proporção de pacientes da rede privada.

A pesquisa foi realizada no sistema do próprio hospital supracitado através da busca dos pacientes através do código da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID), estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Segundo esta classificação, o código correspondente ao melanoma é o C43, tendo sido considerados todos os subgrupos desta classificação, desde C43.0 ao C.43.9:

- C43.0 Melanoma maligno do lábio;
- C43.1 Melanoma maligno da pálpebra, incluindo as comissuras palpebrais;
- C43.2 Melanoma maligno da orelha e do conduto auditivo externo;
- C43.3 Melanoma maligno de outras partes e partes não especificadas da face;
- C43.4 Melanoma maligno do couro cabeludo e do pescoço;
- C43.5 Melanoma maligno do tronco;
- C43.6 Melanoma maligno do membro superior, incluindo ombro;
- C43.7 Melanoma maligno do membro inferior, incluindo quadril;
- C43.8 Melanoma maligno invasivo da pele;
- C43.9 Melanoma maligno de pele, não especificado.

Todos os códigos acima foram considerados para a pesquisa dos pacientes, sendo considerados na análise descritiva. Entretanto, posteriormente, foram

selecionados para o estudo apenas os pacientes com melanoma inicial de origem cutânea.

Através do sistema do hospital, pelo número cadastral dos pacientes selecionados, temos acesso aos seus respectivos laudos histopatológicos com diagnóstico de melanoma e também às suas fichas cadastrais.

## **5.2 DESENHO DO ESTUDO**

Foi realizado um estudo epidemiológico com delineamento transversal através de coleta de dados secundários de pacientes com diagnóstico de melanoma por análise de seus laudos histopatológicos e de suas fichas cadastrais.

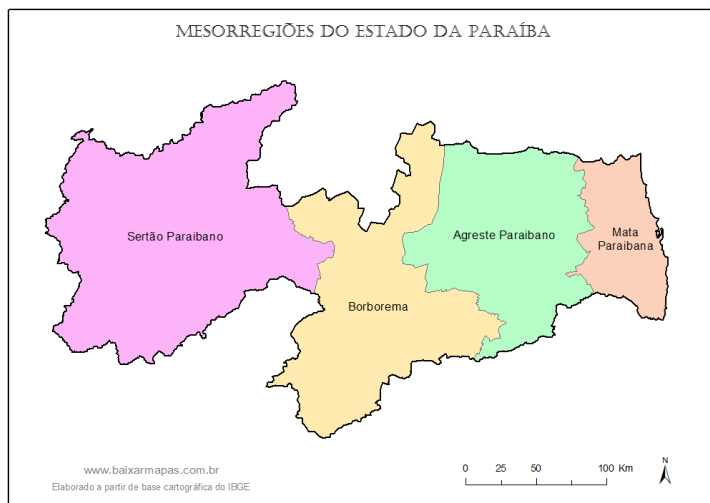
## **5.3 CASUÍSTICA**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma no período de 2015 a 2019 registrados no laboratório de anatomia patológica do Hospital Napoleão Laureano (HNL). Tumores recidivados ou reoperados devido a margens comprometidas ou tumores identificados em mais de uma ocasião através de biópsia incisional prévia à remoção completa não entraram novamente no estudo.

Inicialmente, foram analisadas todas as fichas cadastrais dos pacientes com diagnóstico de melanoma. Para a criação do banco de dados, foi elaborada uma planilha no programa Excel do Windows para a coleta das seguintes variáveis:

- Número correspondente ao paciente;
- Classificação do usuário (se paciente usuário do SUS ou de rede privada de saúde);
- Idade;
- Sexo;
- Cor;
- Mesorregião de procedência;
- Município de procedência;
- Escolaridade;
- Ano de diagnóstico do tumor.

Os municípios foram classificados de acordo com a mesorregião geográfica da Paraíba a que pertenciam: Mata Paraibana, Agreste, Borborema ou Sertão (Figura 3). A nossa capital, João Pessoa, onde se encontra o hospital Napoleão Laureano, está situada na Mata Paraibana.



**Figura 3: Mapa das mesorregiões do estado da Paraíba. Disponível em: <https://www.baixarmapas.com.br/mapa-da-paraiba-mesorregioes/>**

Destes pacientes, foram selecionados para uma segunda fase do estudo todos os pacientes com diagnóstico de melanoma primário cutâneo. Através desta segunda análise, foi possível um estudo mais detalhado dos laudos histopatológicos para uma classificação mais completa dos melanomas de origem cutânea. Desta forma, foi criado um novo banco de dados com as seguintes variáveis:

- Tipo histológico;
- Subtipo;
- Nível de invasão de Clark;
- Espessura tumoral (Breslow);
- Presença de ulceração;
- Presença de invasão angiolinfática;
- Presença de invasão perineural;
- Topografia (localização da lesão no corpo);
- Tamanho em centímetros do maior diâmetro da lesão.

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

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

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

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

O nível de Clark relaciona a profundidade da invasão das células de melanoma às diferentes camadas anatômicas da pele. Os níveis variam de I a V, com grafia em letras romanas. O tumor em nível I está restrito à epiderme (*in situ*); o nível II invade a derme papilar; o nível III preenche a derme papilar até a junção com a derme reticular superficial; o nível IV invade a derme reticular e o nível V invade o tecido gorduroso da camada subcutânea (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

A espessura tumoral, também chamada espessura de Breslow, mede a profundidade da invasão e é o mais forte preditor de sobrevida para os pacientes diagnosticados com melanoma. A espessura do melanoma é medida em milímetros, do topo da camada granular da epiderme (ou base de uma úlcera) até a parte mais profunda de penetração do tumor (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

#### **5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Inicialmente, foi realizada uma análise descritiva para todas as variáveis de interesse do estudo. As variáveis qualitativas foram apresentadas através de valores absolutos e relativos. As variáveis quantitativas foram apresentadas através dos seus valores de tendência central e de dispersão (CALLEGARI, 2003).

Para avaliar a associação entre as variáveis qualitativas foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para se comparar duas proporções foi utilizado o teste de comparação de proporções (CALLEGARI, 2003; SIEGEL, 1981).

O nível de significância para todas as análises foi de 5%.

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

## **5.5 ASPECTOS ÉTICOS**

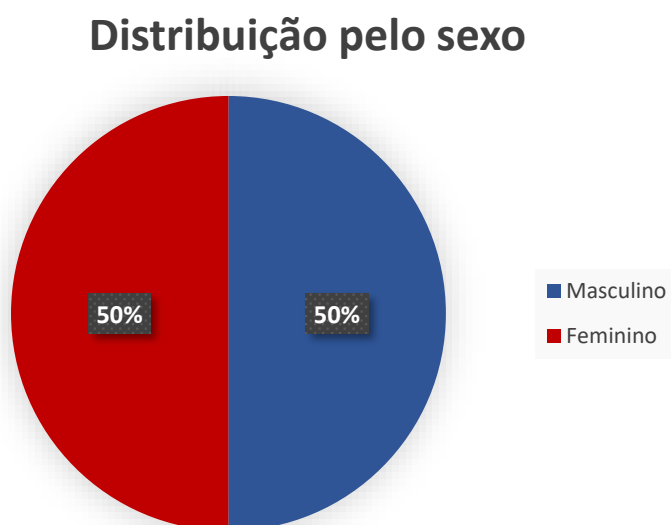
O presente projeto de pesquisa foi iniciado após consentimento do diretor do Hospital Napoleão Laureano para a coleta de dados pela pesquisadora e após aprovação do comitê de ética e pesquisa da Universidade Católica de Santos (UNISANTOS) para a realização do estudo. O trabalho foi cadastrado e aprovado pela Plataforma Brasil. Todos os dados foram secundários, dispensando, portanto, o termo de consentimento livre e esclarecido. Nenhuma informação pessoal individual foi exposta em qualquer parte do trabalho, uma vez que os dados foram apresentados de forma coletiva. O trabalho respeitou a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), publicada em 13 de junho de 2013.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES COM MELANOMA

Após pesquisa no sistema do Hospital Napoleão Laureano, como mencionado, foram encontradas 351 biópsias de pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma no período estudado. Estes laudos incluíam pacientes com mais de uma biópsia (biópsia incisional, biópsia excisional e biópsia de metástases) totalizando um grupo de 268 pacientes com diagnóstico de melanoma.

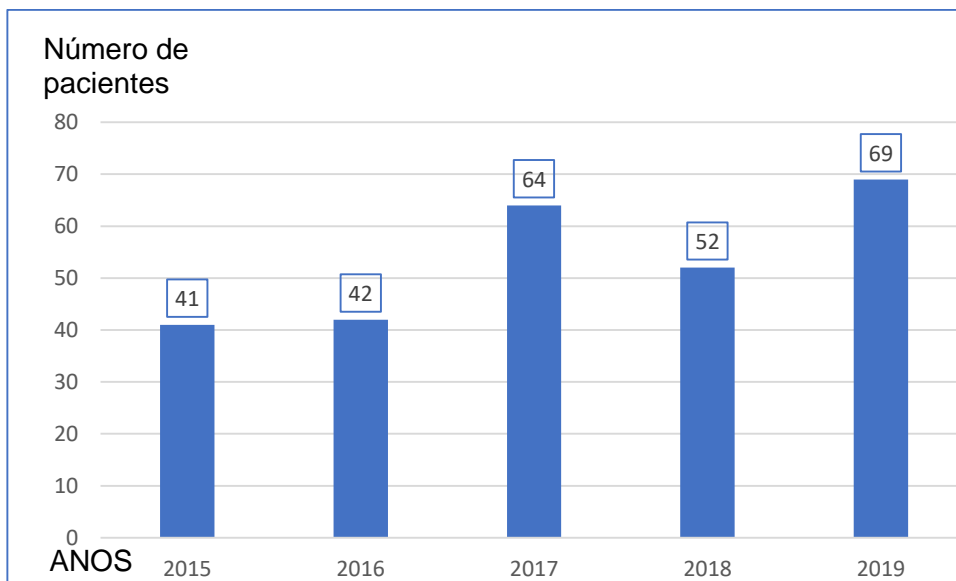
Destes 268 pacientes, encontramos uma proporção de 1:1 exata entre os sexos feminino e masculino (Figura 4).



**Figura 4:** Distribuição dos casos de melanoma de acordo com o sexo no Hospital Napoleão Laureano, com apresentação de percentagem, entre os anos 2015 a 2019.

Notamos, ao passar dos anos, um aumento em relação ao número de novos casos de melanoma (Figura 5).

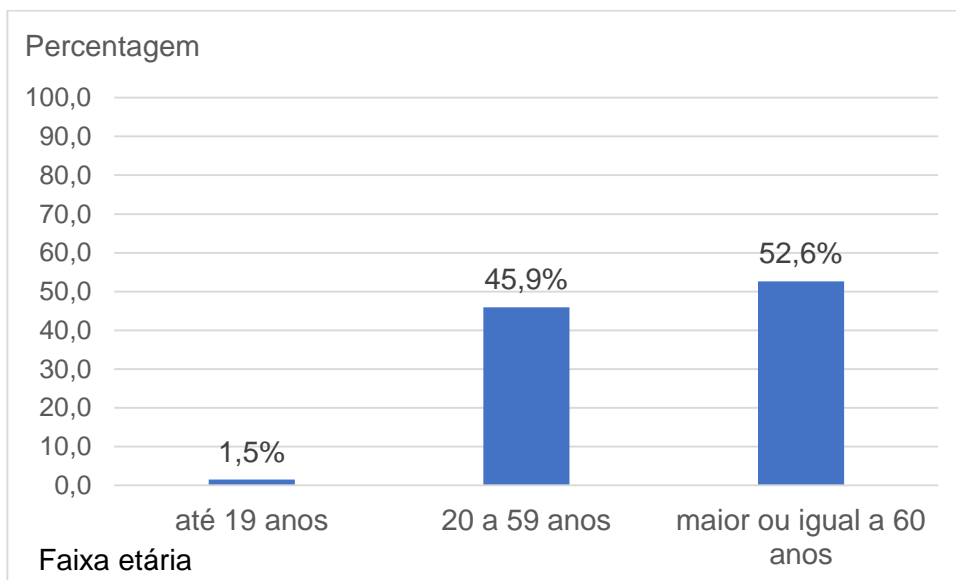




**Figura 5: Distribuição do número de pacientes com diagnóstico de melanoma no Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

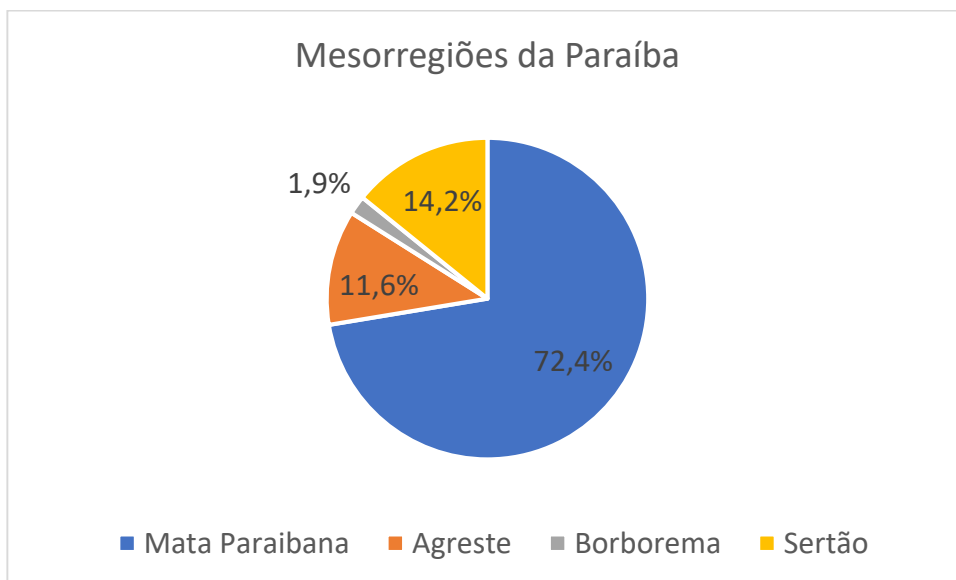
Em relação à cor dos pacientes, 75 foram classificados como brancos, enquanto 144 eram pardos. Apenas 1 paciente foi classificado como negro e 2 como amarelos. Uma parte dos pacientes não teve sua cor classificada no prontuário (46 pacientes).

As idades dos pacientes variaram de 9 a 98 anos, com média de 59,9 anos e desvio padrão de 17,6 anos. As faixas etárias foram classificadas em grupos: até 19 anos, dos 20 aos 59 anos e acima ou igual a 60 anos de idade (Figura 6).

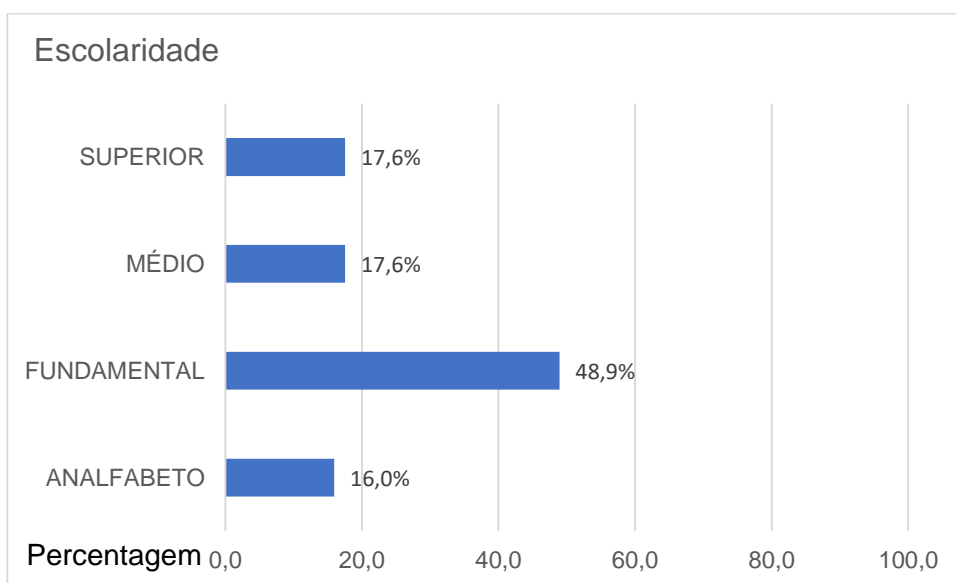


**Figura 6: Distribuição das faixas etárias dos pacientes com melanoma do Hospital Napoleão Laureano entre os anos de 2015 a 2019, em percentual.**

Os pacientes do presente estudo provinham de diversos municípios do estado da Paraíba. A Paraíba apresenta quatro mesorregiões: Mata Paraibana, Agreste, Borborema e Sertão, conforme já mencionado na Figura 1. A grande maioria dos pacientes procedem do município de João Pessoa, capital do estado, localizada na Mata Paraibana (Figura 7).



**Figura 7:** Distribuição em percentual das mesorregiões de procedência dos pacientes com diagnóstico de melanoma do Hospital Napoleão Laureano entre os anos de 2015 a 2019.



**Figura 8:** Distribuição dos respectivos percentuais das escolaridades dos pacientes com diagnóstico de melanoma do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.

Em relação à escolaridade, dos 268 pacientes, apenas 188 apresentavam os dados educacionais em seu prontuário. Destes, a maioria tinha escolaridade até o ensino fundamental (Figura 8).

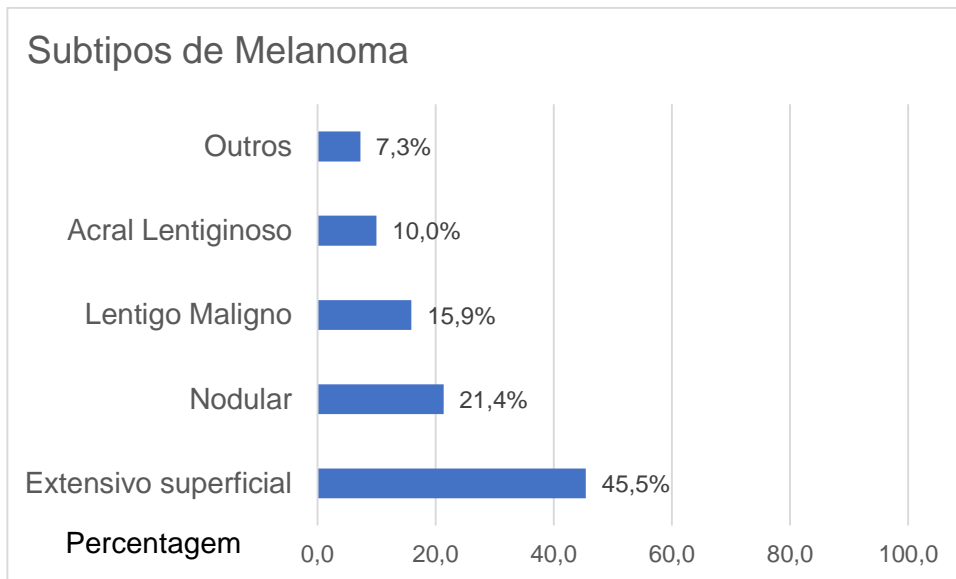
## 6.2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO MELANOMA

Dos 268 pacientes com diagnóstico de melanoma, 220 apresentavam o tumor primário com origem cutânea e seus respectivos dados histopatológicos completos. Destes, 171 pacientes provinham do SUS e 49 pacientes provinham da rede privada de saúde. 114 eram do sexo masculino e 106 do sexo feminino. Em relação ao tipo histológico, classificamos os tumores em *in situ* ou invasivo (Figura 9).



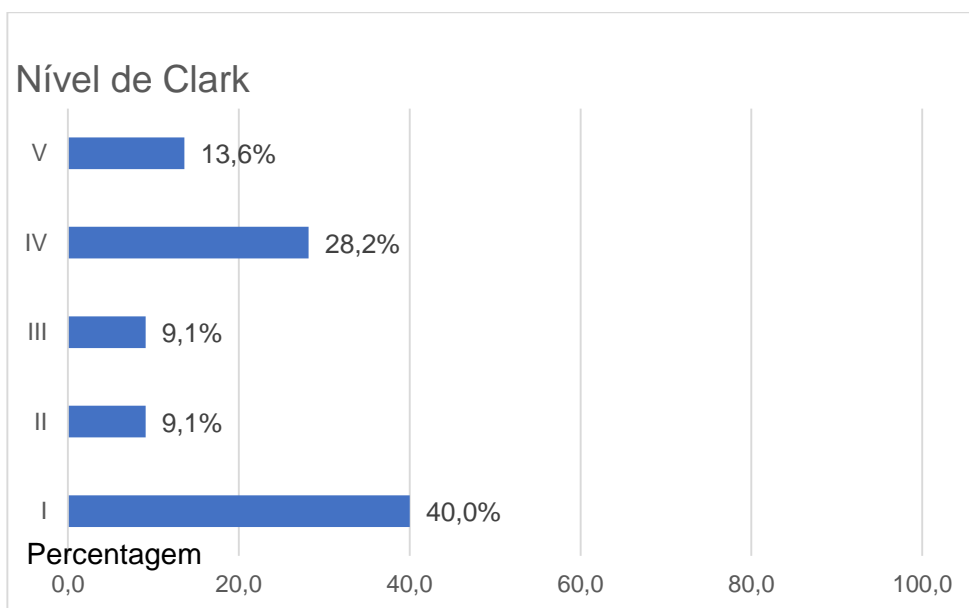
**Figura 9:** Distribuição em valores absolutos e porcentagem dos tipos histológicos dos melanomas de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 e 2019.

Existem vários subtipos de melanoma, entretanto são classificados quatro subtipos principais: melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma e melanoma lentiginoso acral (Figura 10).



**Figura 10:** Distribuição em porcentagem dos subtipos de melanoma cutâneo dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.

A avaliação do nível de Clark destes tumores apresentou o resultado exposto na Figura 11 abaixo. Os níveis de Clark variam de I a V e quanto mais profundo maior o nível de classificação do tumor.

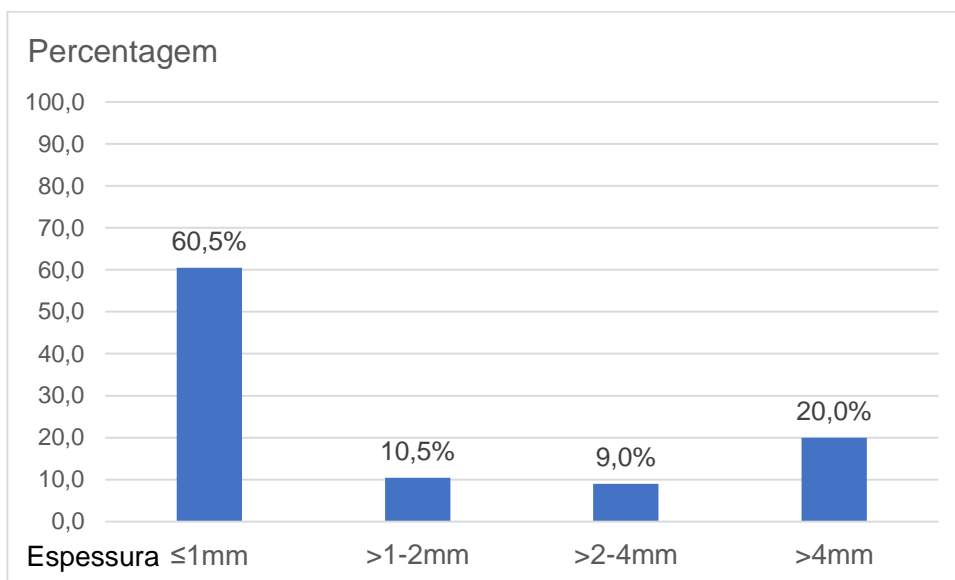


**Figura 11:** Distribuição em valores de porcentagens dos níveis de Clark dos melanomas cutâneos dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.

Já o mais importante dos fatores prognósticos, a espessura ou nível de Breslow, foi subdividido de acordo com a classificação para as categorias de T de acordo com o

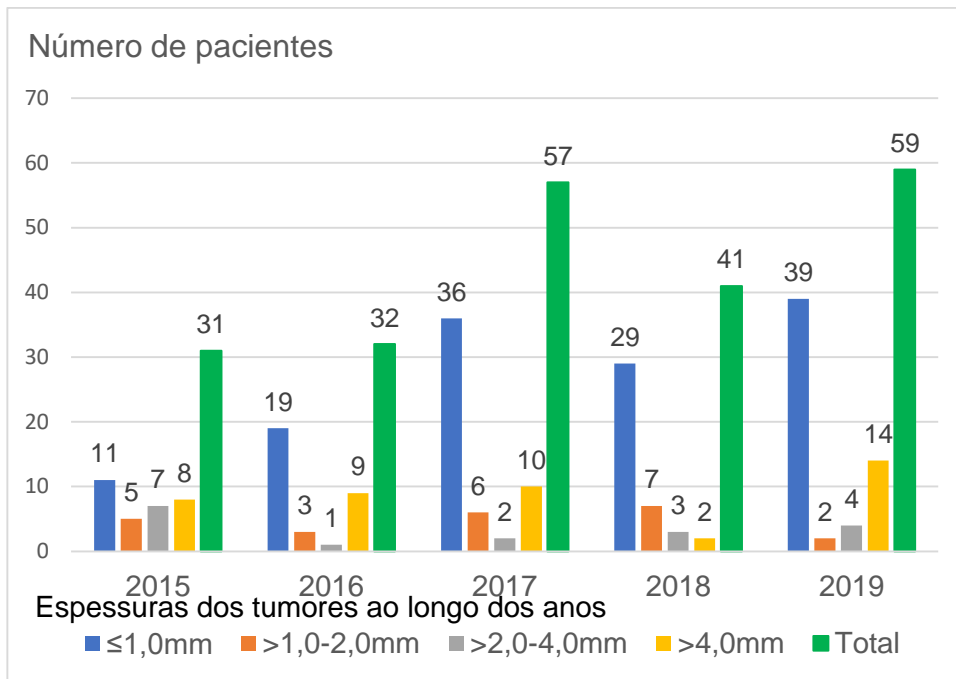
tamanho do melanoma, segundo a AJCC, em 4 classes:  $\leq 1,0\text{mm}$ ;  $>1,0-2,0\text{mm}$ ;  $>2,0-4,0\text{mm}$  e  $>4,0\text{mm}$  (Figura 12). Nesta classificação, quanto maior a espessura do tumor primário, maior a invasão do tumor e pior o prognóstico do paciente.

Por essa classificação, incluímos os tumores *in situ* dentro do grupo de espessura  $\leq 1,0\text{mm}$ .



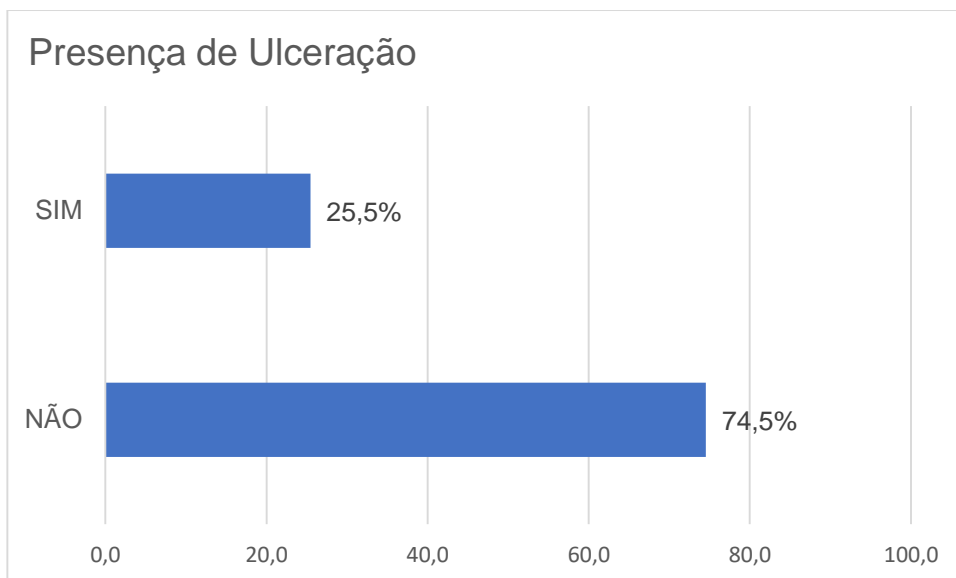
**Figura 12:** Distribuição das percentagens dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano com melanomas classificados em suas respectivas categorias de espessura de Breslow, entre os anos de 2015 a 2019.

Na Figura 13, verifica-se a distribuição das espessuras dos tumores ao longo dos anos. Enquanto, constatamos um aumento gradativo do número total de tumores no ano de 2019 em relação ao ano de 2015, também foi verificado um aumento proporcional do diagnóstico de tumores em fases iniciais.



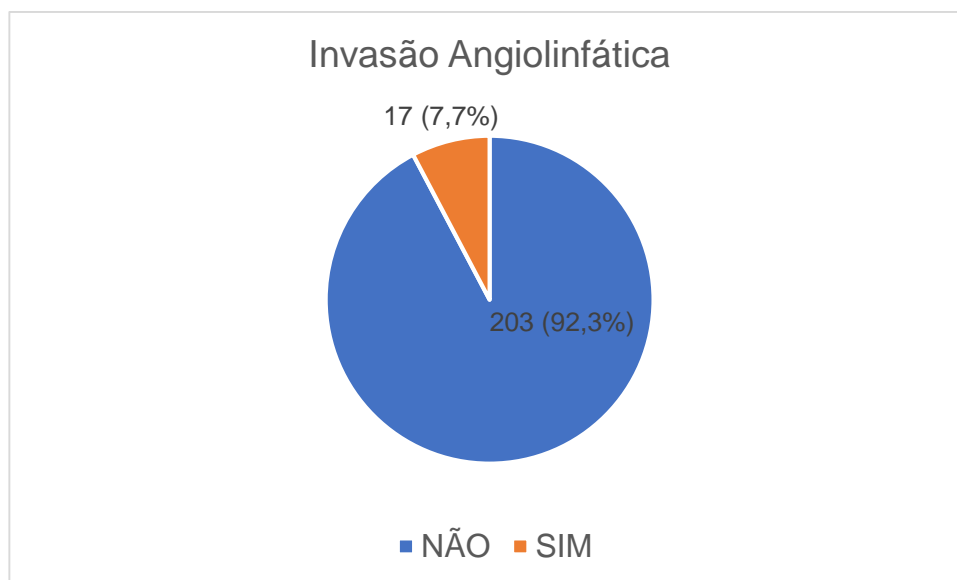
**Figura 13:** Distribuição do número dos casos de melanoma de acordo com o ano de diagnóstico e a espessura tumoral, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.

Além do índice de Breslow, outras características histopatológicas também são determinantes em relação ao prognóstico dos pacientes a exemplo da presença de ulceração no tumor primário, presença de invasão angiolinfática e invasão perineural (apresentadas nas figuras 14, 15 e 16, respectivamente).

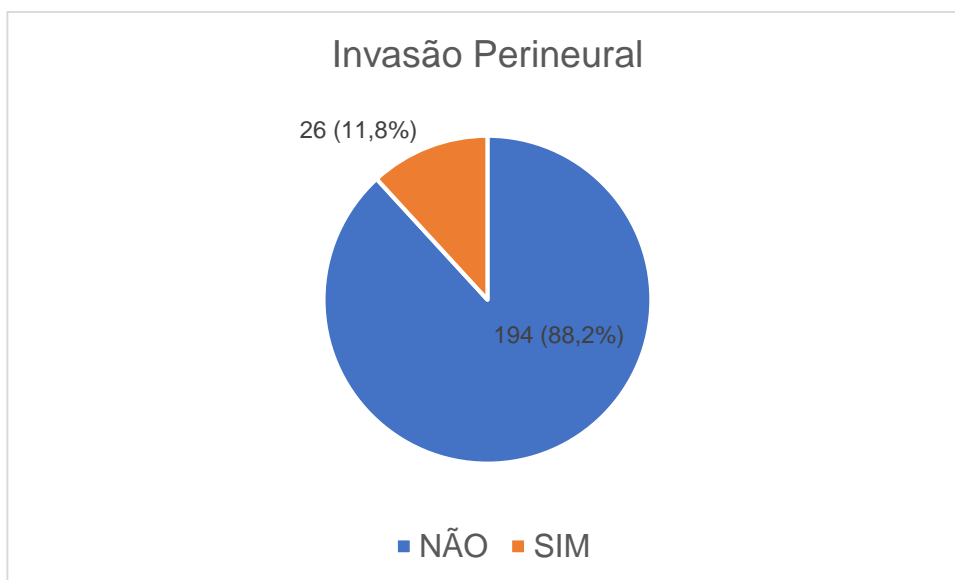


**Figura 14:** Distribuição das percentagens da classificação de ulceração dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.

Constata-se que a grande maioria dos pacientes não apresentava ulceração em suas lesões tumorais primárias. Do mesmo modo, a maioria dos pacientes também não apresentou invasão angiolinfática ou invasão perineural em seus melanomas cutâneos primários.



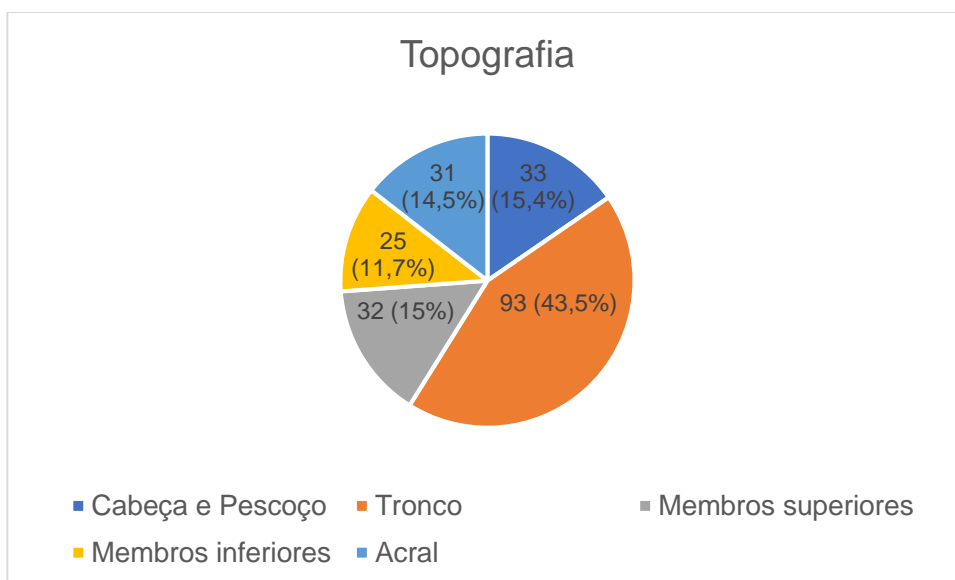
**Figura 15:** Distribuição dos valores absolutos e percentagens das classificações de invasão angiolinfática dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.



**Figura 16:** Distribuição dos valores absolutos e percentagens das classificações de invasão perineural dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.

Entre os 220 laudos histopatológicos de melanoma cutâneo analisados, 31 eram do ano de 2015, 32 do ano de 2016, 57 do ano de 2017, 41 do ano de 2018 e 59 do ano de 2019, demonstrando aumento da incidência de melanoma ao longo dos anos.

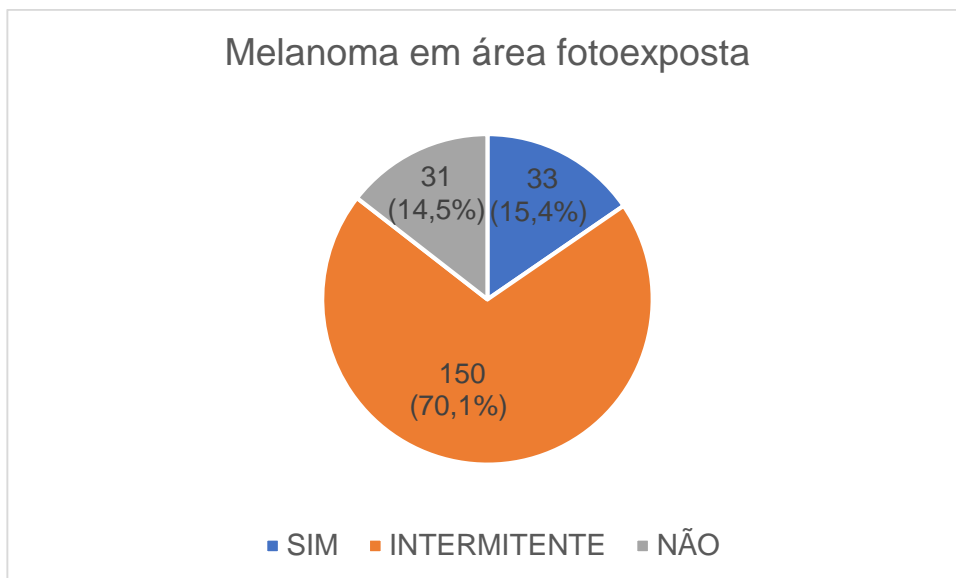
Em relação à localização dos melanomas, classificamos as topografias em: cabeça e pescoço, tronco, membros superiores, membros inferiores e região acral, que correspondem às lesões localizadas em mãos e pés (Figura 17). Dos 220 pacientes, 6 não haviam menção deste dado em seus laudos histopatológicos. Consideramos as percentagens em relação aos valores válidos, excluindo os pacientes cuja topografia não foi identificada.



**Figura 17: Distribuição dos valores absolutos e percentagens das topografias válidas dos melanomas cutâneos de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.**

Os melanomas, de acordo com a sua localização, encontravam-se em áreas de fotoexposição (cabeça e pescoço), fotoexposição intermitente (tronco, membros superiores e membros inferiores) e não fotoexpostas (acral, região genital). Podemos visualizar sua distribuição na Figura 18. Dos 220 melanomas, 6 não tiveram suas topografias identificadas e, portanto, não foram considerados nas percentagens válidas.





**Figura 18:** Distribuição dos valores absolutos e percentagens válidas das topografias dos melanomas cutâneos, considerando sua fotoexposição, de pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2015 a 2019.

### 6.3 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM O SEXO

Ao analisar a associação entre sexo e faixa etária dos pacientes, visualizamos na Tabela 1 a distribuição considerando a faixa etária a partir dos 20 anos de idade já que apenas um paciente tem faixa etária inferior (9 anos de idade). Na análise, não foi verificada significância nesta associação entre sexo e faixa etária ( $p=0,332$ ).

**Tabela 1:** Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a faixa etária, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.

|           | Faixa Etária – N (%) |                 | Total       |
|-----------|----------------------|-----------------|-------------|
|           | 20 a 59 anos         | 60 anos ou mais |             |
| Feminino  | 51 (52,0)            | 55 (45,5)       | 106 (48,4)  |
| Masculino | 47 (48,0)            | 66 (54,5)       | 113 (51,6)  |
| Total     | 98 (100,0)           | 121 (100,0)     | 219 (100,0) |

(Teste de Qui- quadrado=0,940;  $p=0,332$ )

Considerando o tipo histológico, realizamos a análise como consta na Tabela 2, considerando todos os 220 pacientes selecionados. De acordo com a análise, constatamos maior número de pacientes do sexo masculino classificado como tipo

histológico invasivo. No entanto, não houve associação, segundo a análise, entre sexo e o tipo histológico ( $p=0,974$ ).

**Tabela 2: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e o tipo histológico, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| Tipo<br>Histológico | Sexo – N (%) |             | Total       |
|---------------------|--------------|-------------|-------------|
|                     | Feminino     | Masculino   |             |
| <i>in situ</i>      | 43 (40,6)    | 46 (40,4)   | 89 (40,5)   |
| Invasivo            | 63 (59,4)    | 68 (59,6)   | 131 (59,5)  |
| Total               | 106 (100,0)  | 114 (100,0) | 220 (100,0) |

(Teste de Qui- quadrado= $0,001$ ;  $p=0,974$ )

Em relação ao subtipo histológico, a tabela 3 apresenta a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo. Em ambos os sexos, constata-se que o subtipo extensivo superficial é o mais frequente. Não foi demonstrada associação entre o sexo e o subtipo histológico de acordo com a análise.

**Tabela 3: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e o subtipo histológico, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| Subtipo Histológico   | Sexo - N (%) |             | Total       |
|-----------------------|--------------|-------------|-------------|
|                       | Feminino     | Masculino   |             |
| Extensivo Superficial | 55 (51,9)    | 45 (39,4)   | 100 (45,4)  |
| Nodular               | 20 (18,9)    | 27 (23,7)   | 47 (21,3)   |
| Lentigo Maligno       | 13 (12,3)    | 22 (19,3)   | 35 (16,0)   |
| Acral Lentiginoso     | 12 (11,3)    | 10 (8,8)    | 22 (10,0)   |
| Outros                | 6 (5,7)      | 10 (8,8)    | 16 (7,3)    |
| Total                 | 106 (100,0)  | 114 (100,0) | 220 (100,0) |

(Teste de Qui-quadrado =  $5,255$ ;  $p = 0,262$ )

A tabela 4 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e o nível de Clark dos tumores. A maioria dos pacientes de ambos os sexos foram classificados no nível I de Clark. Nesta análise, também não foi demonstrada associação significativa entre o sexo e o nível de Clark do tumor ( $p=0,082$ ).

**Tabela 4: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e o nível de Clark, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| Nível de Clark | Sexo – N (%) |             | Total       |
|----------------|--------------|-------------|-------------|
|                | Feminino     | Masculino   |             |
| I              | 42 (39,6)    | 46 (40,3)   | 88 (40,0)   |
| II             | 15 (14,2)    | 5 (4,4)     | 20 (9,1)    |
| III            | 11 (10,4)    | 9 (8,0)     | 20 (9,1)    |
| IV             | 27 (25,5)    | 35 (30,7)   | 62 (28,2)   |
| V              | 11 (10,4)    | 19 (16,6)   | 30 (13,6)   |
| Total          | 106 (100,0)  | 114 (100,0) | 220 (100,0) |

(Teste de Qui-quadrado = 8,267 ; p = 0,082)

Na tabela 5, é apresentada a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e a espessura do tumor. Constata-se que a maioria dos tumores tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino foram detectados nas menores espessuras. No entanto, quando considerada a maior espessura (>4,0mm), o sexo masculino apresentou maior proporção de pacientes (Tabela 5). Nesta análise, foi constatada associação significativa entre o sexo e a espessura do tumor (p=0,008). No caso, demonstrou-se associação entre o sexo feminino e a espessura ≤1,0mm.

**Tabela 5: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a espessura, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| Sexo      | Espessura – N (%) |            |            |           |
|-----------|-------------------|------------|------------|-----------|
|           | ≤1,0mm            | >1,0-2,0mm | >2,0-4,0mm | >4,0mm    |
| Feminino  | 70 (52,2)         | 16 (69,6)  | 5 (25,0)   | 15 (34,9) |
| Masculino | 64 (47,8)         | 7 (30,4)   | 15 (75,0)  | 28 (65,1) |

(Teste de Qui-quadrado = 11,707; p = 0,008)

Em relação à presença de ulceração, a distribuição dos pacientes de acordo com o sexo é visualizada na Tabela 6. A grande maioria dos pacientes de ambos os sexos não apresentou ulceração nos tumores primários. Na análise, não houve associação significativa entre o sexo e a presença de ulceração.

**Tabela 6: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a presença de ulceração, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| <b>Ulceração</b> | <b>Sexo - N (%)</b> |                    | <b>Total</b>       |
|------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                  | Feminino            | Masculino          |                    |
| Ausente          | 85 (80,2)           | 79 (69,3)          | 164 (74,5)         |
| Presente         | 21(19,8)            | 35 (30,7)          | 56 (25,5)          |
| <b>Total</b>     | <b>106 (100,0)</b>  | <b>114 (100,0)</b> | <b>220 (100,0)</b> |

(Teste de Qui-quadrado = 3,433; p = 0,064)

Verifica-se também um padrão semelhante ao associar o sexo à presença ou não de invasão angiolímfática nos tumores primários. Na tabela 7, verifica-se que a maioria dos pacientes não apresentava invasão angiolímfática em suas lesões primárias. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o sexo e a invasão angiolímfática. O sexo feminino está associado à ausência de invasão angiolímfática (p=0,034).

**Tabela 7: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a presença de invasão angiolímfática, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| <b>Invasão Angiolinfática</b> | <b>Sexo – N (%)</b> |                    | <b>Total</b>       |
|-------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                               | Feminino            | Masculino          |                    |
| Ausente                       | 102 (96,2)          | 101 (88,6)         | 203 (92,3)         |
| Presente                      | 4 (3,8)             | 13 (11,4)          | 17 (7,7)           |
| <b>Total</b>                  | <b>106 (100,0)</b>  | <b>114 (100,0)</b> | <b>220 (100,0)</b> |

(Teste de Qui-quadrado = 4,485 ; p = 0,034)

Do mesmo modo, a tabela 8 demonstra a distribuição da presença ou não de invasão perineural de acordo com o sexo dos pacientes. A maior parcela dos pacientes de ambos os sexos não apresentava invasão perineural nos tumores primários. Segundo a análise, houve uma tendência de associação entre o sexo feminino e a ausência de invasão perineural (p=0,058).

**Tabela 8: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a presença de invasão perineural, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| <b>Invasão Perineural</b> | <b>Sexo - N (%)</b> |                    | <b>Total</b>       |
|---------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                           | Feminino            | Masculino          |                    |
| Ausente                   | 98 (92,5)           | 96 (84,2)          | 194 (88,2)         |
| Presente                  | 8 (7,5)             | 18 (15,8)          | 26 (11,8)          |
| <b>Total</b>              | <b>106 (100,0)</b>  | <b>114 (100,0)</b> | <b>220 (100,0)</b> |

(Teste de Qui-quadrado = 3,581; p = 0,058)

A análise da associação entre a topografia do tumor e o sexo dos pacientes revela que a localização mais frequente tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino é o tronco (Tabela 9). Após análise, foi demonstrada associação entre o sexo e a topografia do tumor. Demonstrou-se associação entre o sexo masculino e lesão de melanoma em tronco (p=0,016).

**Tabela 9: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo e a topografia do tumor cutâneo primário, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| <b>Topografia</b>         | <b>Sexo - N (%)</b> |                    | <b>Total</b>       |
|---------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
|                           | Feminino            | Masculino          |                    |
| Cabeça e pescoço          | 12 (11,5)           | 21 (19,1)          | 33 (15,4)          |
| Tronco                    | 37 (35,6)           | 56 (50,9)          | 93 (43,5)          |
| Membros superiores        | 20 (19,2)           | 12 (10,9)          | 32 (15,0)          |
| Membros inferiores        | 17 (16,3)           | 8 (7,3)            | 25 (11,7)          |
| Região acral (mãos e pés) | 18 (17,3)           | 13 (11,8)          | 31 (14,5)          |
| <b>Total</b>              | <b>104 (100,0)</b>  | <b>110 (100,0)</b> | <b>214 (100,0)</b> |

(Teste de Qui-quadrado = 12,224; p = 0,016)

#### **6.4 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE**

Dos 220 pacientes com melanoma incluídos no estudo, apenas 151 pacientes tinham a escolaridade reportada em seus prontuários. Analisando a escolaridade dos pacientes, verificamos sua associação em relação a outras variáveis. Na Tabela 10, é apresentada a distribuição dos pacientes com diagnóstico de melanoma de acordo com o sexo e a cor e sua associação com o respectivo grau de escolaridade. Verificamos

que não há associação estatisticamente significativa entre escolaridade e sexo ou escolaridade e cor dos pacientes.

**Tabela 10: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o sexo, a cor e a escolaridade, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

|             | Escolaridade – N (%) |             |           |           | Nível de significância <sup>&amp;</sup> |
|-------------|----------------------|-------------|-----------|-----------|---|
|             | Analfabeto           | Fundamental | Médio     | Superior  |   |
| <b>Sexo</b> |                      |             |           |           |   |
| Feminino    | 9 (40,9)             | 35 (47,3)   | 17 (60,7) | 13 (48,1) | 0,53                                    |
| Masculino   | 13 (59,1)            | 39 (52,7)   | 11 (39,5) | 14 (51,9) |   |
| <b>Cor</b>  |                      |             |           |           |   |
| Branca      | 6 (27,3)             | 18 (25,0)   | 8 (30,8)  | 12 (48,0) | 0,19                                    |
| Parda       | 16 (72,7)            | 54 (75,0)   | 18 (69,2) | 13 (52,0) |   |

<sup>&</sup>: Teste de Qui-quadrado

Ao analisar o tipo histológico do melanoma (*in situ* ou invasivo) e sua associação com a escolaridade, verificou-se associação estatisticamente significativa ( $p < 0,005$ ) entre ter melanoma invasivo e escolaridade no nível fundamental (Tabela 11).

**Tabela 11: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o tipo histológico e escolaridade, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| Escolaridade | Tipo Histológico |           |           |
|--------------|------------------|-----------|-----------|
|              | <i>in situ</i>   | Invasivo  | Total     |
| Analfabeto   | 2 (9,1)          | 20 (90,9) | 22 (100)  |
| Fundamental  | 22 (29,7)        | 52 (70,3) | 74 (100)  |
| Médio        | 15 (53,6)        | 13 (46,4) | 28 (100)  |
| Superior     | 13 (34,4)        | 14 (51,9) | 27 (100)  |
| Total        | 52 (34,4)        | 99 (65,6) | 151 (100) |

(Teste de Qui-quadrado = 13,775 ;  $p = 0,003$ )

Em relação ao Nível de Clark, foi encontrada a maior proporção de pacientes associando a escolaridade no nível fundamental e nível de Clark IV. Dos 74 pacientes com nível fundamental de ensino, 30 (40,5%) foram classificados como Clark IV ( $p = 0,002$ ).

Na associação entre espessura e escolaridade, a maior proporção foi encontrada entre os pacientes no nível fundamental de ensino e a espessura  $\leq 1,0\text{mm}$ . Dos 80 pacientes classificados nesta espessura, 36 (45%) tinham nível fundamental ( $p < 0,001$ ).

## 6.5 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A ESPESSURA

A análise mais detalhada em relação à espessura tumoral se mostra essencial à medida que essa variável é a mais importante em avaliar o prognóstico dos pacientes com melanoma.

Considerando o tipo histológico, 89 pacientes foram diagnosticados com melanomas in situ e, portanto, com o menor nível de Breslow ( $\leq 1,0\text{mm}$ ). Dos 131 pacientes com tumores invasivos, 43 (32,8%) apresentavam espessura  $> 4,0\text{mm}$  ( $p < 0,001$ ).

Na Tabela 12, é apresentada a distribuição dos melanomas de acordo com o subtipo e sua associação com a espessura do tumor. Foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial e a espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$  ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 12: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com o subtipo histológico e espessura, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

| Subtipo               | Espessura – N (%)   |                      |                      |                  | Total       |
|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|-------------|
|                       | $\leq 1,0\text{mm}$ | $> 1,0-2,0\text{mm}$ | $> 2,0-4,0\text{mm}$ | $> 4,0\text{mm}$ |             |
| Extensivo Superficial | 80 (59,7)           | 11 (47,8)            | 8 (40,0)             | 1 (2,3)          | 100 (45,5)  |
| Nodular               | 1 (0,7)             | 7 (30,4)             | 11 (55,0)            | 28 (65,1)        | 47 (21,4)   |
| Lentigo Maligno       | 35 (26,1)           | 0 (0,0)              | 0 (0,0)              | 0 (0,0)          | 35 (15,9)   |
| Acral Lentiginoso     | 13 (9,7)            | 2 (8,7)              | 0 (0,0)              | 7 (16,3)         | 22 (10,0)   |
| Outros                | 5 (3,7)             | 3 (13,0)             | 1 (5,0)              | 7 (16,3)         | 16 (7,3)    |
| Total                 | 134 (100,0)         | 23 (100,0)           | 20 (100,0)           | 43 (100,0)       | 220 (100,0) |

(Teste de Qui-quadrado = 134,921 ;  $p < 0,001$ ).

Em relação ao Nível de Clark associado à espessura, o maior número de pacientes (88) apresentava nível de Clark I e espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ . Já 27 pacientes foram classificados como Clark V e apresentavam tumores com cuja espessura era  $> 4,0\text{mm}$ . Foi demonstrada através da análise associação estatisticamente significativa entre ter nível de Clark I e espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$  ( $p < 0,001$ ).

Na tabela 13, constatou-se associação entre os tumores de menores espessuras ( $\leq 1,0\text{mm}$ ) e a ausência de ulceração, invasão angiolímfática e invasão perineural ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 13: Distribuição do número e porcentagem dos casos de melanoma de acordo com a presença de ulceração, invasão angiolímfática e invasão perineural associadas à espessura tumoral, dos pacientes do Hospital Napoleão Laureano, entre os anos 2015 a 2019.**

|                               | Espessura – N (%)   |                      |                      |                  | Teste <sup>&amp;</sup> |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------------|
|                               | $\leq 1,0\text{mm}$ | $> 1,0-2,0\text{mm}$ | $> 2,0-4,0\text{mm}$ | $> 4,0\text{mm}$ |                        |
| <b>Ulceração</b>              |                     |                      |                      |                  |                        |
| Ausente                       | 130 (97,0)          | 13 (56,5)            | 9 (45,0)             | 12 (27,9)        |                        |
| Presente                      | 4 (3,0)             | 10 (43,5)            | 11 (55,0)            | 31 (72,1)        | 0,000                  |
| <b>Invasão Angiolinfática</b> |                     |                      |                      |                  |                        |
| Ausente                       | 134 (100,0)         | 23 (100,0)           | 15 (75,0)            | 31 (72,1)        |                        |
| Presente                      | 0 (0,0)             | 0 (0,0)              | 5 (25,0)             | 12 (27,9)        | 0,000                  |
| <b>Invasão Perineural</b>     |                     |                      |                      |                  |                        |
| Ausente                       | 134 (100,0)         | 23 (100,0)           | 16 (80,0)            | 21 (48,8)        |                        |
| Presente                      | 0 (0,0)             | 0 (0,0)              | 4 (20,0)             | 22 (51,2)        | 0,000                  |

<sup>&</sup>: Teste de Qui-quadrado

Em relação à topografia, dos 220 pacientes, apenas 214 apresentavam esta descrição em seus prontuários. A maioria dos pacientes teve sua lesão localizada em tronco o que foi constatado em 93 pacientes e, destes, 63 pacientes apresentavam tumores cujas espessuras eram  $\leq 1,0\text{mm}$ , enquanto 14 pacientes apresentaram tumores cujas espessuras eram  $> 4,0\text{mm}$ . Portanto, houve associação entre espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$  e lesão em tronco ( $p=0,027$ ).

A maioria dos melanomas que teve sua localização mencionada se encontrava em áreas de fotoexposição intermitente (como tronco e membros), contabilizando 150 pacientes. Destes, 93 apresentavam tumores cujas espessuras eram  $\leq 1,0\text{mm}$  e 23 apresentavam tumores cujas espessuras eram  $> 4,0\text{mm}$ . 35 pacientes tiveram melanomas em áreas consideradas fotoexpostas (cabeça e pescoço) e, destes, 24 melanomas tiveram espessuras  $\leq 1,0\text{mm}$ . Enquanto isso, 29 pacientes apresentaram tumores em áreas não fotoexpostas (região genital e acral) e, destes tumores, 14 apresentavam espessura  $\leq 1,0\text{mm}$ . Nesta análise, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a espessura do tumor e sua localização em área fotoexposta ( $p=0,098$ ).



## 7 DISCUSSÃO

### 7.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO MELANOMA

Neste estudo, foram encontrados 268 pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, com proporções iguais entre os sexos feminino e masculino. As idades dos pacientes variaram de 9 a 98 anos, com maior incidência na faixa etária acima de 60 anos. A maioria dos pacientes era procedente da mesorregião Mata Paraibana, no litoral do estado, e a maior parte dos integrantes apresentava apenas o nível fundamental de ensino. Dentre os tumores identificados, 220 eram melanomas cutâneos primários. A maior parte destes tumores eram invasivos e o subtipo mais frequente foi o melanoma extensivo superficial. A maioria dos pacientes apresentou tumor com nível I de Clark, espessura (Breslow)  $\leq 1\text{mm}$ , ausência de ulceração, ausência de invasão angiolinfática ou perineural.

Houve associação entre ser do sexo feminino e tumor com espessura  $\leq 1,0\text{mm}$ . Demonstrou-se associação entre o sexo masculino e lesão de melanoma em tronco. Verificou-se associação entre ter melanoma invasivo e escolaridade no nível fundamental. Foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial e a espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ . Constatou-se associação entre os tumores de menores espessuras ( $\leq 1,0\text{mm}$ ) e a ausência de ulceração, invasão angiolinfática e invasão perineural.

Estudos como este, são importantes para um melhor conhecimento do perfil epidemiológico dos pacientes com melanoma cutâneo no estado da Paraíba, o que pode auxiliar tanto no racicício clínico do médico quanto na elaboração de medidas de prevenção primária e secundária a serem adotadas na gestão em saúde pública. Por não ser uma neoplasia maligna de notificação compulsória, o melanoma cutâneo apenas tem os seus registros através de buscas ativas ou pesquisas como esta.

Publicações acerca do perfil epidemiológico do câncer de pele, melanoma e não melanoma, no estado da Paraíba infelizmente são raras. Desta forma, não se tem a apuração da quantidade real de tumores de pele no estado, o que provavelmente leva a subnotificação destes tumores, como se pôde constatar através das previsões numéricas anuais estimadas pelo INCA. Apenas os números de um único hospital de referência do estado (Hospital Napoleão Laureano) praticamente atingiram a quantidade de melanomas cutâneos estimados para o ano de 2018.

O Hospital Napoleão Laureano é um hospital de referência oncológica no estado da Paraíba, estando localizado na capital João Pessoa. É o único hospital do estado

sob a classificação de Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), segundo a portaria SAES/MS Nº 1399, de 17 de dezembro de 2019 do Ministério da Saúde. Portanto, é o hospital que provavelmente recebe a maior quantidade de pacientes oncológicos do estado. Desta forma, um estudo nesta população nos proporciona uma visão de como o melanoma cutâneo estaria se apresentando no estado, em especial na população usuária do SUS a qual se constitui a maior clientela deste hospital.

O estudo, entretanto, apresenta limitações por utilizar dados secundários. Estudos retrospectivos, como este, analisam apenas os dados previamente registrados, gerando limitações caso alguma variável não tenha sido registrada de maneira adequada. Neste estudo, o prontuário eletrônico de alguns pacientes não se apresentava plenamente preenchido, o que ocasionou perdas de dados em variáveis importantes como cor e escolaridade.

A cor é uma variável importante a ser considerada em trabalhos sobre epidemiologia do câncer de pele. Nestes trabalhos, os fototipos de pele (cores na classificação de Fitzpatrick citada no Quadro 1) implicam em maior ou menor risco para o melanoma (BOLOGNIA *et al.*, 2013). Neste estudo foi encontrado maior número de pacientes classificados como pardos (144), enquanto 75 foram classificados como brancos, apenas 1 paciente como negro e 2 como amarelos. Uma parte dos pacientes não teve sua cor classificada no prontuário (46 pacientes). Desta forma, os resultados encontrados são distintos daqueles reportados em literatura mundial, onde a maior prevalência do melanoma ocorre na população caucasiana (RASTRELLI *et al.*, 2014; MATTHEWS *et al.*, 2017).

Em estudo no estado do Tocantins publicado em 2015 com intervalo de tempo de 10 anos, COSTA e colaboradores também encontraram número expressivo de pacientes com melanoma que se autodeclararam pardos.

Provavelmente, a falta desta informação em parte dos prontuários possa ter afetado o resultado. Entretanto, o estudo reflete os dados encontrados no último censo do IBGE de 2010, onde a população do estado da Paraíba é composta em sua maioria por pessoas que se autodeclararam pardas (52,7%).

Por se tratar de estudo com intervalo de tempo de cinco anos, constatou-se um aumento progressivo no número de novos casos de melanomas diagnosticados ao longo dos anos no Hospital Napoleão Laureano, sendo identificados 41 casos em 2015, enquanto em 2019 houveram 69 novos diagnósticos. Essa tendência de aumento da

incidência de melanoma nos últimos anos tem sido constatada no mundo todo (PRUTHI *et al.*, 2009; MATTHEWS *et al.*, 2017).

Nos Estados Unidos, o melanoma é o quinto tumor mais comum em homens e o sexto tumor mais comum em mulheres, tendo um aumento de 270% no número de novos casos entre os anos de 1973 a 2002 (RASTRELLI *et al.*, 2014; SWETTER *et al.*, 2018). As taxas de melanoma geralmente aumentam à medida que o país se aproxima da linha do Equador, o que acontece de forma inversa na Europa, onde os maiores índices de melanoma estão na região norte, provavelmente por ter a maioria de sua população de pele clara (MATHEUS *et al.*, 2015). Da mesma forma, acontece de forma inversa também no Brasil, onde a maior incidência de melanoma se concentra na região Sul do país, cuja população é composta de forma majoritária por brancos (NASER, 2011).

No presente estudo, foram identificados 52 pacientes com diagnóstico de melanoma no ano de 2018 no HNL. Segundo estimativa do INCA para o ano de 2018, estavam previstos 60 novos casos de melanoma para todo o estado da Paraíba, sendo destes 30 homens e 30 mulheres (BRASIL, 2017). De acordo com estes dados, teoricamente, o HNL teria sido o hospital responsável pelo diagnóstico de praticamente todos os casos de melanoma do estado naquele ano. No entanto, sabemos que provavelmente isso não corresponda à realidade, em vista da existência de outros centros de referência na própria capital e em Campina Grande. Desta forma, podemos concluir que talvez os números estimados pelo INCA estejam abaixo dos números que seriam encontrados na realidade, caso um estudo multicêntrico tivesse sido realizado em todo o estado.

Em 2019, segundo o presente estudo, foram identificados 69 casos novos de melanoma no HNL, 17 a mais que no ano anterior, demonstrando um aumento na incidência desta neoplasia no estado. Na estimativa do INCA para 2020, foram estimados 100 novos casos de melanoma para o estado da Paraíba, sendo destes 30 em homens e 70 em mulheres (BRASIL, 2020). Observamos que comparando as estimativas para 2018 e para 2020, no período de apenas dois anos, houve um aumento da previsão de número de novos casos no estado da Paraíba, assim como essa tendência foi observada neste estudo.

As idades dos pacientes neste estudo variaram de 9 a 98 anos, com média de 59,9 anos. A faixa etária igual ou acima a 60 anos de idade foi aquela com maior número de pacientes (52,6%), enquanto a faixa etária de 20 a 59 anos ocupou a segunda posição com 45,9% dos pacientes.

De acordo com Rastrelli, diferentemente de outros tumores sólidos, o melanoma afeta principalmente pacientes jovens e de meia idade, sendo a idade média de diagnóstico aos 57 anos de idade. Tal faixa etária se apresenta muito próxima daquela encontrada neste estudo. Do mesmo modo, estudos no Brasil também evidenciaram maior número de diagnósticos nesta faixa etária (CRIADO *et al.*, 1999; NASSER, 2011; BARBATO *et al.*, 2011), assim como estudos em outros países (GHAZAWI *et al.*, 2019).

No presente estudo, os pacientes provinham de diversos municípios das quatro mesorregiões do estado da Paraíba: Mata Paraibana, Agreste, Borborema e Sertão. A grande maioria dos pacientes procediam da Mata Paraibana, dentre estes, boa parte do município de João Pessoa, capital do estado, onde se encontra o Hospital Napoleão Laureano (HNL). Desta forma, pelo acesso facilitado de ter um hospital de referência em sua região e por ser área de grande concentração da população, seria esperado um maior número de pacientes procedentes da capital.

Em seguida, com o segundo maior percentual de pacientes (14,2%), está a mesorregião do Sertão. Apesar de ser a mesorregião mais distante do litoral, vários municípios desta área têm como referência a capital João Pessoa, onde se encontra o HNL. Apenas no final de 2018, foi inaugurado o primeiro hospital de referência em tratamento de câncer no Sertão, no município de Patos, estando classificado como unidade de assistência de alta complexidade em oncologia (UNACON). Desta forma, durante a maior parte do período do estudo, o HNL ainda era referência para os pacientes do Sertão.

As mesorregiões do Agreste (11,6%) e Borborema (1,9%) ocuparam, respectivamente, a terceira e quarta posições em relação ao número de pacientes. No Agreste se encontra o município de Campina Grande, onde estão localizados dois centros classificados como UNACON. Desta forma, é esperado que os pacientes destas mesorregiões tenham como referência preferencial, pela menor distância, o município de Campina Grande.

## **7. 2 CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DO MELANOMA**

Dos 268 pacientes com diagnóstico de melanoma, foram identificados 220 pacientes que apresentavam o tumor primário com origem cutânea e cujos dados histopatológicos estavam completos nos laudos. A maioria dos pacientes era

proveniente do SUS (171), isso porque o HNL é um hospital de referência para atendimento de pacientes oncológicos da rede pública do estado.

Em relação ao tipo histológico, quando classificamos os tumores em *in situ* ou invasivos, os tumores invasivos totalizaram 59,5% dos casos. Isso provavelmente se explica pelo fato de o HNL ser um centro de maior complexidade e ser referência no estado para tratamentos oncológicos.

Dentre os subtipos de melanoma, constatou-se que o melanoma extensivo superficial foi o subtipo mais frequente (45,5%), semelhante ao que se consta em vários trabalhos da literatura (NASSER, 2011; MATHEUS *et al.*, 2015; BOLOGNIA *et al.*, 2013; RASTRELLI *et al.*, 2014). Já o melanoma nodular foi o segundo subtipo mais encontrado (21,4%), enquanto o lentigo maligno melanoma e o melanoma lentiginoso acral, corresponderam a 15,9% e 10%, respectivamente, do número de casos, dados que também correspondem aos encontrados em literatura (NASSER, 2011; BOLOGNIA *et al.*, 2013).

Em relação ao nível de Clark, que avalia a extensão do acometimento tumoral na pele, a maioria dos pacientes deste estudo (40%) foi classificado como nível I, o que significa que nestes pacientes o tumor encontrava-se mais superficial. Em seguida, aparecem os pacientes classificados no nível IV (28,2%) e nível V (13,6%), que representam os tumores mais invasivos.

Em estudo publicado em 2011, NASSER avaliou o nível de Clark dos melanomas dos pacientes de Blumenau entre os anos de 1980 a 2009, tendo constatado um aumento nos diagnósticos do nível I e II de Clark no período de 2000 a 2008 em relação ao período 1980-1999. Do mesmo modo, em relação à espessura (índice de Breslow), o autor também encontrou aumento proporcional de diagnóstico de tumores mais finos ao longo dos anos. Desta forma, o autor verificou um aumento do diagnóstico precoce (em estágios mais iniciais) do melanoma e provável melhora da sobrevida dos pacientes.

No presente estudo, a maioria dos pacientes (60,5%) apresentavam espessura tumoral  $\leq 1\text{mm}$  (Figura 12), enquanto 20% dos pacientes apresentavam espessura tumoral  $> 4\text{mm}$ . Ao analisar as espessuras tumorais ao longo dos anos, foi verificado um aumento proporcional do diagnóstico de tumores em fases iniciais ao passar dos anos assim como no estudo de NASSER, embora tenhamos analisado um intervalo de tempo inferior. Este aumento no número de diagnósticos precoces de melanoma pode ser explicado pelas campanhas de prevenção e treinamento de profissionais de saúde que foram realizadas em João Pessoa pela Campanha Salve Sua Pele assim como pelas

campanhas de câncer de pele no estado realizadas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia regional Paraíba.

Outras características histopatológicas também são determinantes em relação ao prognóstico dos pacientes a exemplo da presença de ulceração no tumor primário, presença de invasão angiolinfática e invasão perineural. Constatou-se, neste estudo, que a grande maioria dos pacientes não apresentava ulceração em suas lesões tumorais primárias (74,5%). Do mesmo modo, a maioria dos pacientes também não apresentou invasão angiolinfática (92,3%) ou invasão perineural (88,2%) em seus melanomas cutâneos primários.

Em relação à localização dos melanomas, o tronco foi o local mais frequente da lesão cutânea primária (43,5%), seguido pela localização de cabeça e pescoço (15,4%) e membros superiores (15%). O tronco também foi a localização mais encontrada em estudo de 50 anos no Canadá (PRUTHI *et al.*, 2009), especialmente em homens, e também em estudo brasileiro de 10 anos no Tocantins (COSTA *et al.*, 2015).

Os melanomas, de acordo com a sua localização, encontravam-se em áreas de fotoexposição (cabeça e pescoço), fotoexposição intermitente (tronco, membros superiores e membros inferiores) e não fotoexpostas (acral, região genital). Neste estudo, a maioria dos melanomas se encontrava em área de fotoexposição intermitente (70,1%), enquanto 15,4% dos melanomas estavam em áreas fotoexpostas e 14,5% em áreas não fotoexpostas. Estudos epidemiológicos ao longo dos anos têm demonstrado a importância da radiação ultravioleta na etiologia do melanoma (NASSER, 2011; RASTRELLI *et al.*, 2014). Existem muitos estudos que indicam uma forte associação entre o desenvolvimento do melanoma cutâneo com a predisposição genética e a exposição solar (MATHEUS *et al.*, 2015).

A exposição excessiva de indivíduos de pele clara à radiação UV é o principal fator de risco ambiental para o melanoma. Não foram ainda bem estabelecidos o exato comprimento de onda e o padrão de exposição que causa o melanoma. A exposição intermitente de alta intensidade da pele clara é um fator de risco maior para o melanoma do que a exposição solar cumulativa crônica. Esse conceito parte da observação de que trabalhadores ao ar livre apresentam menor taxa de melanoma do que aqueles trabalhadores em escritório na mesma latitude. Exposição solar intensa intermitente está mais associada a melanomas em tronco e pernas do tipo histológico disseminativo superficial. Já a forma lentigo maligno que ocorre em peles fotoexpostas cronicamente é menos comum e ocorre em indivíduos mais velhos, estando associado à presença de queratoses actínicas e lentigos solares (BOLOGNIA *et al.*, 2013).

COSTA e colaboradores, em estudo publicado em 2015 com casuística dos melanomas da cidade de Palmas no Tocantins, evidenciou uma maior proporção de melanomas em lavradores, os quais são trabalhadores com elevada exposição à luz solar e geralmente sem a devida fotoproteção. Neste estudo, predominou a localização em tronco e os tipos *in situ*, extensivo superficial e cutâneo metastático.

### **7.3 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM O SEXO**

Inicialmente, na casuística do estudo, ao considerar todos os tipos de melanoma, encontramos uma proporção de 1:1 entre os sexos. Entretanto, ao analisar o grupo de 220 pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo, verificamos a presença de 106 pacientes do sexo feminino e 114 do sexo masculino.

Em vários estudos, homens são mais susceptíveis ao melanoma. Em revisão da literatura, RASTRELLI *et al.*, encontrou prevalência do sexo masculino nos Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia, do mesmo modo que MATTHEWS *et al.* Entretanto esta mesma autora (MATTHEWS *et al.*, 2017) também cita que países como Canadá e Escócia apresentam maiores taxas de melanomas entre mulheres. No Brasil, estudo de 30 anos na cidade de Blumenau evidenciou um maior número de melanoma entre mulheres (NASSER, 2011). Também em estudo no Oeste de Santa Catarina, houve predomínio de melanoma cutâneo em pacientes do sexo feminino (MORENO *et al.*, 2015).

Também de acordo com alguns estudos, a diferença na prevalência entre os sexos deve ser analisada em relação à idade. A taxa de incidência de melanoma é maior em mulheres do que em homens na faixa etária até 40 anos de idade, enquanto na faixa etária dos 75 anos de idade a incidência de melanoma chega a ser três vezes maior em homens (RASTRELLI *et al.*, 2014). Na nossa análise, não foi verificada significância na associação entre sexo e faixa etária.

Em relação ao tipo histológico (*in situ* x invasivo), constatamos maior número de pacientes do sexo masculino classificado como tipo histológico invasivo. No entanto, não houve associação, segundo a análise, entre sexo e o tipo histológico.

No nosso estudo, o subtipo extensivo superficial foi o mais frequente em ambos os sexos. Não foi demonstrada associação entre o sexo e o subtipo histológico de acordo com a análise (Tabela 3). Em Blumenau, NASSER também identificou o subtipo extensivo superficial como aquele mais frequente, entretanto no sexo masculino o

subtipo mais comum foi o nodular. No nosso estudo, o subtipo nodular também teve maior prevalência no sexo masculino.

A maioria dos nossos pacientes de ambos os sexos, foram classificadas no nível I de Clark. Do mesmo modo, constatou-se que a maioria dos tumores tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino foram detectados nas menores espessuras. No entanto, quando considerada a maior espessura (>4,0mm), o sexo masculino apresentou maior proporção de pacientes. Além disso, na análise, demonstrou-se associação entre o sexo feminino e a espessura  $\leq 1,0$ mm.

Em ambos os sexos, a grande maioria dos pacientes não apresentou ulceração nos tumores primários e, na análise, não houve associação significativa entre o sexo e a presença de ulceração. A maior parcela dos pacientes de ambos os sexos não apresentava invasão angiolinfática ou invasão perineural nos tumores primários. Segundo a análise, houve associação entre ser do sexo feminino e ausência de invasão angiolinfática e houve uma tendência de associação entre ser sexo feminino e a ausência de invasão perineural. Desta forma, ao analisar as características histopatológicas de acordo com o sexo, verificou-se que pacientes do sexo feminino tendem a apresentar tumores mais finos e menos invasivos.

Em estudo no Oeste de Santa Catarina, de modo semelhante, no sexo feminino, foi verificado maior número de neoplasias in situ e menor número de lesões cutâneas primárias com ulceração, além de menor profundidade de invasão tumoral (MORENO *et al.*, 2015). Na literatura, existem fortes evidências de que mulheres com melanoma cutâneo têm uma sobrevida superior em relação aos homens, o que se atribui, na maior parte das vezes, à detecção precoce e/ou à distribuição local mais favorável (MERVIC, 2012).

Neste estudo, a localização mais frequente tanto no sexo feminino quanto no sexo masculino foi o tronco e, após análise, foi demonstrada associação entre ser do sexo masculino e ter lesão de melanoma em tronco. Em relação à localização, a maioria dos autores cita o tronco como o local mais frequente de melanomas em homens, enquanto no sexo feminino os membros seriam o local de predileção (SAMPAIO; RIVITTI, 2008; BOLOGNIA *et al.*, 2013; RASTRELLI *et al.*, 2014). Os melanomas cutâneos localizados em membros apresentam menor risco de mortalidade do que aqueles de localização da cabeça e do pescoço ou dos localizados em tronco. Um dos motivos para que isso ocorra seria que os melanomas localizados no tronco enviam metástases à distância mais frequentemente do que os localizados em extremidades (MORENO *et al.*, 2015).



#### **7.4 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A ESCOLARIDADE**

A escolaridade é variável que analisa o grau de instrução e remete, de certo modo, ao nível socioeconômico do indivíduo. Em relação à escolaridade, dos 268 pacientes da parte inicial do estudo, apenas 188 apresentavam os dados educacionais em seu prontuário e 80 pacientes não tinham este registro, dificultando uma análise mais precisa dos dados. No entanto, a análise dos pacientes cujas informações estavam completas nos prontuários proporcionou a identificação da escolaridade da maioria dos pacientes com diagnóstico de melanoma no estado. Este é um dado presente em poucos estudos sobre o tema (BARBATO *et al.*, 2011; MENDES, 2014; WALTER *et al.*, 2014).

Dos 220 pacientes com melanoma cutâneo incluídos na segunda parte do estudo, apenas 151 pacientes tinham a escolaridade reportada em seus prontuários. Ao analisar o tipo histológico do melanoma (*in situ* ou invasivo) e sua associação com a escolaridade, verificou-se associação estatisticamente significativa entre ter melanoma invasivo e escolaridade no nível fundamental. Em relação ao Nível de Clark, foi encontrada a maior proporção de pacientes associando a escolaridade no nível fundamental e nível de Clark IV. Dos 74 pacientes com nível fundamental de ensino, 30 (40,5%) foram classificados como Clark IV.

O nível socioeconômico, assim como a escolaridade, são variáveis sabidamente associadas ao desenvolvimento das doenças crônicas não transmissíveis, ao desenvolvimento de câncer e à mortalidade por câncer e o melanoma não constitui exceção a esta regra (MENDES, 2014). Indivíduos com baixa escolaridade tendem a ter seus tumores diagnosticados em estádios mais avançados, em vista da demora na busca por atendimento médico e muitas vezes pela dificuldade neste acesso. Em estudo conduzido por MENDES, publicado em 2010, observou-se uma associação positiva entre maior nível socioeconômico, medido pela escolaridade, e maior sobrevida global e sobrevida livre de doença em pacientes com melanoma.

#### **7.5 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA DE ACORDO COM A ESPESSURA**

A espessura tumoral é a variável considerada mais importante atualmente para avaliar o prognóstico dos pacientes com melanoma. Quanto menor a espessura do tumor, melhor o prognóstico do paciente (MENDES, 2014).

Neste estudo, considerando o tipo histológico, 89 pacientes foram diagnosticados com melanomas *in situ* e, portanto, com o menor nível de Breslow

( $\leq 1,0\text{mm}$ ). Dos 131 pacientes com tumores invasivos, 33,6% apresentavam espessura  $>4,0\text{mm}$ .

Ao analisar a distribuição dos melanomas de acordo com o subtipo e sua associação com a espessura do tumor, foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial e a espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ . Embora se possa imaginar que, pelo nome deste subtipo de melanoma, todas as lesões seriam superficiais, na verdade as lesões assim classificadas podem ter diferentes espessuras. Na nossa causuística, encontramos 8 pacientes com este subtipo e espessura entre 2 e 4 mm e um paciente com espessura maior que 4mm.

Foi demonstrada através da análise associação estatisticamente significativa entre ter nível de Clark I e espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ . Constatou-se também associação entre os tumores de menores espessuras ( $\leq 1,0\text{mm}$ ) e a ausência de ulceração, invasão angiolinfática e invasão perineural. Este achado de certa forma seria esperado, já que em tumores menos espessos, espera-se um menor grau de invasão tumoral.

Em relação à topografia, dos 220 pacientes, apenas 214 apresentavam esta descrição em seus prontuários. A maioria dos pacientes teve sua lesão localizada em tronco e apresentava tumores cujas espessuras eram  $\leq 1,0\text{mm}$ , sendo encontrada, na análise, associação entre espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$  e lesão em tronco. Em estudos realizados no Brasil, outros autores também encontraram maior prevalência do melanoma em tronco, assim como tumores com espessura  $\leq 1,0\text{mm}$  (NASSER, 2011; COSTA *et al.*, 2015).

## 8 CONCLUSÕES

- Neste estudo, foram encontrados 268 pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019, com proporções iguais entre os sexos feminino e masculino. As idades dos pacientes variaram de 9 a 98 anos, com maior prevalência na faixa etária acima de 60 anos. A maioria dos pacientes foi classificada como parda e tinha apenas o nível fundamental de ensino;
- Quase  $\frac{3}{4}$  dos pacientes era procedente da mesorregião Mata Paraibana, no litoral do estado;
- Dentre os tumores identificados, 82% eram melanomas cutâneos primários. A maior parte destes tumores eram invasivos e o subtipo mais frequente foi o melanoma extensivo superficial. A maioria dos pacientes foi classificada como nível I de Clark e apresentava tumor com espessura (Breslow)  $\leq 1\text{mm}$ , não apresentava ulceração, nem invasão angiolinfática ou perineural;
- Na análise, não foi verificada associação entre sexo e faixa etária. Também não houve associação entre sexo e o tipo histológico, subtipo histológico, nível de Clark ou presença de ulceração no tumor. Em relação à espessura, demonstrou-se associação entre o sexo feminino e a espessura  $\leq 1,0\text{mm}$ . O sexo feminino está associado à ausência de invasão angiolinfática e, segundo a análise, houve uma tendência de associação entre o sexo feminino e a ausência de invasão perineural. Quanto à topografia do tumor, demonstrou-se associação entre o sexo masculino e lesão de melanoma em tronco;
- Não houve associação estatisticamente significativa entre escolaridade e sexo ou escolaridade e cor dos pacientes. Verificou-se associação estatisticamente significativa entre ter melanoma invasivo e escolaridade até o nível fundamental. Em relação ao Nível de Clark, foi encontrada a maior proporção de pacientes associando a escolaridade no nível fundamental e nível de Clark IV. Houve associação entre escolaridade até o nível fundamental de ensino e a espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ ;
- Foi encontrada associação entre o subtipo extensivo superficial e a espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ . Foi demonstrada através da análise associação estatisticamente significativa entre ter nível de Clark I e espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$ . Também se constatou associação entre os tumores de menores espessuras ( $\leq 1,0\text{mm}$ ) e a ausência de ulceração,

invasão angiolinfática e invasão perineural. Houve associação entre espessura tumoral  $\leq 1,0\text{mm}$  e lesão em tronco. Nesta análise, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a espessura do tumor e sua localização do melanoma em área fotoexposta.

## **9 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo teve a intenção de avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de melanoma em hospital de referência oncológica no estado da Paraíba. São poucos os estudos publicados sobre câncer de pele neste estado e a maioria das publicações abrangem a casuística de câncer de pele não melanoma.

Com este estudo, pretende-se obter dados que possam ser úteis aos profissionais de saúde que aqui atuam, para que possam conhecer melhor o perfil dos pacientes com melanoma e se tornem mais capacitados à orientação de medidas preventivas, ao diagnóstico precoce e ao tratamento deste tumor.

Os dados desta análise aqui apresentados, de modo semelhante, podem ser úteis aos gestores do sistema público de saúde da Paraíba, tanto em âmbito estadual quanto municipal, a fim de direcionarem a ampliação e o aperfeiçoamento das políticas públicas de saúde direcionadas à oncologia cutânea que levem à diminuição da incidência e da morbimortalidade do melanoma nos pacientes paraibanos com consequente redução de custos ao sistema único de saúde.

Na Paraíba, existe a Lei Nº 11407 de 07 de agosto de 2019 que inclui o protetor solar como item que deve compor a cesta básica. No entanto, infelizmente, esta lei não é de conhecimento amplo da população e acaba não sendo cumprida efetivamente.

Há necessidade de estudos mais amplos que contemplem um maior número de instituições de saúde de todo o estado para que possamos conhecer os números reais do câncer de pele melanoma e não melanoma nesta população, visto que os números atuais provavelmente estão subestimados. Apenas com dados mais próximos da realidade, podemos planejar políticas públicas de qualidade que impactem efetivamente no aumento do diagnóstico precoce e tratamento adequado destes tumores.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Basal and Squamous Cell Skin Cancers. Disponível em: [Basal & Squamous Cell Skin Cancer Statistics](#). Acesso em: 16 de janeiro de 2021.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Key Statistics for Melanoma Skin Cancer. Disponível em: [Melanoma Skin Cancer Statistics](#). Acesso em: 22 de janeiro de 2021.

BARBATO M.T.; BAKOS, L.; BAKOS, R.M.; PRIEB, R.; ANDRADE, C.D. Preditores de qualidade de vida em pacientes com melanoma cutâneo no serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. An Bras Dermatol. 2011;86(2):249-56.

BOLOGNIA, J.L.; JORIZZO, J.L.; RAPINI, R.P. Dermatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.

BELDA, W. J.; DI CHIACCHIO, N.; CRIADO, P. R. Tratado de Dermatologia. 3.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2018. Cap.110, p. 2329-2339.

BRASIL. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: [Estimativa 2020.indd \(inca.gov.br\)](#). Acesso em: 07 de janeiro de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: [Estimativa 2017.indd \(fiocruz.br\)](#).

CALLEGARI. JACQUES, S.M. Bioestatística: Princípios e Aplicações. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2003.

COSTA, N.F.; FERNANDES, N.C.; BORGES, M.R.M.M. Estudo dos tipos histopatológicos do melanoma cutâneo em Palmas (TO) de 2001 a 2011. An Bras Dermatol. 2015;90(5):638-45.

CPTEC - Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos/ INPE - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Disponível em: [DSA - Radiação Ultravioleta \(inpe.br\)](#). Acesso em: 17 de maio de 2021.

CRIADO, P.R.; VASCONCELLOS, C.; SITTART, J.A.S.; VALENTE, N.Y.S.; MOURA, B.P.S.; BARBOSA, G.L.; ICHIHARA, C. Melanoma maligno cutâneo primário: estudo retrospectivo de 1963 a 1997 no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Rev Ass Med Brasil 1999; 45(2): 157-62.

ELDER, D.E.; BASTIAN, B.C.; CREE, I.A.; MASSI, D.; SCOLYER, R.A. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144 (4): 500–522. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0561-RA>.

ELLIOTT, T.M.; WHITEMAN, D.C.; OLSEN, C.M. *et al.* Estimated Healthcare Costs of Melanoma in Australia Over 3 Years Post-Diagnosis. *Appl Health Econ Health Policy* **15**, 805–816 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0341-y>

FERREIRA, F.R.; NASCIMENTO, L.F.C. Mortalidade por melanoma cutâneo na Região Sul do Brasil, sob enfoque espacial. *An Bras Dermatol.* 2016;91(4):437-41.

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

GOMES, E.; LANDMAN, G.; BELFORT, F.; SCHMERLING, R. Estadiamento do Melanoma pela AJCC – 8ª edição – 2017. *Melanoma.* 2017; 76:3-7.

GUY, G.P.; EKWUEME, D.U.; TANGKA, F.K.; RICHARDSON, L.C. Melanoma Treatment Costs: A Systematic Review of the Literature, 1990–2011. *American Journal of Preventive Medicine.* 2012; Volume 43 (5):537-545. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.07.031>.

KEUNG, E. Z.; GERSHENWALD, J. E. (2018). The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert review of anticancer therapy*, 18(8), 775–784. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1489246>

LEONARDI, G. C.; FALZONE, L.; SALEMI, R.; ZANGHI, A.; SPANDIDOS, D. A.; MCCUBREY, J. A.; CANDIDO, S.; LIBRA, M. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *International journal of oncology.* 2018; 52(4), 1071–1080. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>

MATHEUS, L. G. M.; VERRI, B.H.M.A. Aspectos epidemiológicos do melanoma cutâneo. *Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina - Número 3. Universidade do Estado de Mato Grosso - UNEMAT (Cáceres).* 2015; jan.-jul. (p. 10-24)

MATTHEWS N.H.; LI W.Q.; QURESHI A.A. *et al.* Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Dec 21. Chapter 1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/> doi:10.15586/codon.cutaneoumelanoma.2017.ch1.

MENDES, G. L. Q. Melanoma cutâneo Invasivo: mortalidade no Brasil e sobrevida hospitalar em centro de referência oncológica no Rio de Janeiro. 2010. 72 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

MENDES, G. L. Q. Melanoma no Brasil: tendência temporal de mortalidade com modelagem idade-período-coorte, e análise de sobrevida em coorte hospitalar. 2014. 134 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

MERVIC, L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. PLoS One. 2012;7(3):32955.

MORENO, M.; CONTE, B.; MENEGAT, E. Diferenças Clínico-epidemiológicas entre pacientes masculinos e femininos com diagnóstico de melanoma cutâneo no oeste de Santa Catarina. Revista Brasileira de Cancerologia 2015; 61(1): 15-21.

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.

PRUTHI, D.K.; GUILFOYLE, R.; NUGENT, Z.; WISEMAN, M.C.; DEMERS, A.A. Canada Incidence and anatomic presentation of cutaneous malignant melanoma in central Canada during a 50-year period: 1956 to 2005. J Am Acad Dermatol. 2009;61:44-50.

RASTRELLI, M.; TROPEA, S.; ROSSI, C.R.; ALAIBAC, M. Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. In vivo. 2014; 28: 1005-1012.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. Dermatologia, 3.ed. São Paulo: Artes Médicas, 2008. Cap. 76, p. 1163-1169.

SIEGEL, S. Estatística não paramétrica. São Paulo: ED. McGraw.Hill do Brasil, 1981.

SOUZA, Reynaldo José Sant'Anna Pereira de et al. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. An. Bras. Dermatol. 2009;84(3):237-243. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000300004>.



SWETTER, S.M.; TSAO, H.; BICHAKJIAN, C.K.; CURIEL-LEWANDROWSKI,C.; ELDER, D.E. *et al.* Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 80 (1): 208-250. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>.

VILANOVA, C.M.A.; LAGES R.B.; RIBEIRO, S.M.; ALMEIDA, I.P.; SANTOS, L.G.; VIEIRA, S.C. Perfil epidemiológico e histopatológico do melanoma cutâneo em um centro do nordeste brasileiro de 2000 a 2010.*An Bras Dermatol*. 2013;88(4):553-62.

WALTER, F.M.; BIRT, L.; CAVERS, D. *et al.* 'This isn't what mine looked like': a qualitative study of symptom appraisal and help seeking in people recently diagnosed with melanoma. *BMJ Open* 2014;4:e005566. doi:10.1136/bmjopen-2014- 005566.

WOLFF, K.; JOHNSON, R.A.; SAAVEDRA, A.P. *Dermatologia de Fitzpatrick: atlas e texto*, 7. ed. Porto Alegre:AMGH, 2015. Sessão 12, p.252-283.

## ANEXOS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADO I DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Perfil epidemiológico do Melanoma cutâneo de um hospital de referência em oncologia no estado da Paraíba, entre os anos 2017 a 2019

**Pesquisador:** FLAVIA ESTRELA MAROJA MARINHO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 30141120.9.0000.0036

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE VISCONDE DE S LEOPOLDO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADO II DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.035.402

#### Apresentação do Projeto:

"O melanoma é um tipo incomum de câncer de pele oriundo dos melanócitos, representando cerca de 3 a 4% dos tumores malignos de pele, porém é aquele de maior letalidade. Sua incidência vem aumentando progressivamente nas últimas décadas em todo o mundo, sendo, portanto, um problema de saúde pública substancial. Pode ser classificado histologicamente em quatro subtipos: melanoma extensivo superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno e melanoma lentiginoso acral. Os principais fatores de risco para o surgimento do melanoma resultam da combinação de fatores genéticos e ambientais. Este trabalho será baseado em um estudo quantitativo através de coleta de dados de laudos histopatológicos de pacientes com diagnóstico de melanoma que foram operados no Hospital Napoleão Laureano, hospital este de referência em oncologia no estado da Paraíba, entre os anos 2017 e 2019, com o objetivo de analisar a distribuição do melanoma segundo sexo, idade, localização do tumor, tipo histológico, nível de invasão (Clark), espessura tumoral (Breslow) e a procedência dos pacientes. O estudo pretende avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes com melanoma operados em hospital de referência no estado da Paraíba e avaliar o perfil histopatológico destes tumores através do nível de invasão e espessura tumoral. O conhecimento estatístico do comportamento biológico do melanoma cutâneo nesse meio é fundamental tanto para orientar o radioclinico da prática ambulatorial diária como para auxiliar políticas de saúde pública." Segundo a autora.

**Endereço:** Av. Conselheiro Nébias, nº 300  
**Cidade:** Vila Matilde **CEP:** 11.015-002  
**UF:** SP **Município:** SANTOS  
**Telefone:** (13)3228-1294 **Fax:** (13)3203-0888 **E-mail:** comet@unisantos.br



UNIVERSIDADE  
CATÓLICA  
DE SANTOS

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE  
SANTOS - UNISANTOS



Continuação do Parecer: 4.035.402

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, operados em hospital de referência oncológica no estado da Paraíba.

**Objetivo Secundário:**

Avaliar a incidência de melanoma nas microrregiões da Paraíba; Avaliar o perfil histopatológico dos melanomas e seus respectivos graus de invasão e espessura tumoral, identificando em quais estágios os melanomas são diagnosticados no estado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não são previstos riscos neste tipo de estudo.

**Benefícios:**

O estudo poderá traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com melanoma operados em hospital de referência no estado da Paraíba e avaliar o perfil histopatológico destes tumores através do nível de invasão e espessura tumoral. O conhecimento estatístico do comportamento biológico do melanoma cutâneo nesse meio é fundamental tanto para orientar o raciocínio clínico da prática ambulatorial diária como para auxiliar políticas de saúde pública.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa tem um delineamento adequado. Mas a apresentação confunde hipótese com objetivos, porém, essa confusão não prejudica o entendimento do projeto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram corrigidas as pendências do parecer anterior.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto pode ser aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Cumprindo a Resolução 466/2012 e da 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, o projeto de pesquisa foi analisado por um relator e em Reunião em 12/05/2020 o colegiado do Comitê de Ética da Universidade Católica de Santos considerou o projeto Aprovado.

Continuação do Parecer: 4.035.402

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                            | Situação |
|---|---|------------------------|----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1494800.pdf | 17/04/2020<br>17:07:34 |                                  | Aceito   |
| Declaração de concordância                | Anuencia_HNL.pdf                              | 17/04/2020<br>17:07:03 | FLAVIA ESTRELA<br>MAROJA MARINHO | Aceito   |
| Folha de Rosto                            | Folha_de_rosto_carimbada.pdf                  | 11/02/2020<br>20:09:02 | FLAVIA ESTRELA<br>MAROJA MARINHO | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PRE_PROJETOMELANOMA.docx                      | 06/01/2020<br>20:00:05 | FLAVIA ESTRELA<br>MAROJA MARINHO | Aceito   |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTOS, 19 de Maio de 2020


---

Assinado por:  
Cezar Henrique de Azevedo  
(Coordenador(a))

AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL/CARTA DE ANUÊNCIA

Avaliamos o Projeto de Pesquisa "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MELANOMA CUTÂNEO DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO ESTADO DA PARAÍBA, ENTRE OS ANOS DE 2017 A 2019", de Flávia Estrela Maroja Marinho (Médica Dermatologista), sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Alberto Amador Pereira e, em nossa avaliação, o Hospital Napoleão Laureano poderá participar como instituição colaboradora do referido projeto. Ressaltamos ainda, que é da responsabilidade do pesquisador todo e qualquer procedimento metodológico, bem como o cumprimento da Resolução 466/12, sendo necessário após a conclusão da pesquisa o encaminhamento de uma cópia para essa instituição.

João Pessoa, 16 de 10 de 2019.

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Maria Tereza Lyra Batista Gama  
Diretora Geral do HNL


**CENTRO DE ESTUDOS MARIO KRÖEFF (CEMAK)**

**Carta de Anuência Institucional**

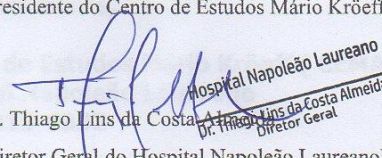
Declaramos para os devidos fins, que aceitamos o pesquisador(a) FLAVIA ESTRELA MAROJA MARINHO, da Faculdade Católica, de Santos, a desenvolver o estudo intitulado "PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MELANOMA CUTÂNEO DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA DO ESTADO DA PARAÍBA, ENTRE OS ANOS 2015 A 2019". O estudo está sob orientação de Prof. Dr. Alfésio Luís Ferreira Braga, cujo objetivo principal é identificar o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico histopatológico de melanoma, operados em hospital de referência oncológica no estado da Paraíba.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento dos pesquisadores aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou da comunidade.

Ao término, o pesquisador principal e seu orientador se comprometem a enviar ao CEMAK cópia eletrônica da monografia e/ou dos artigos científicos publicados da referida pesquisa.

  
Dr. André Albuquerque Silveira  
Prof. de Cabeça e Pescoço  
CRM - PB: 9275

Dr. André Albuquerque Silveira  
(Presidente do Centro de Estudos Mário Kröeff-CEMAK)

  
Hospital Napoleão Laureano  
Dr. Thiago Lins da Costa Almeida  
Diretor Geral

Dr. Thiago Lins da Costa Almeida  
(Diretor Geral do Hospital Napoleão Laureano)

João Pessoa, 01/04/2021