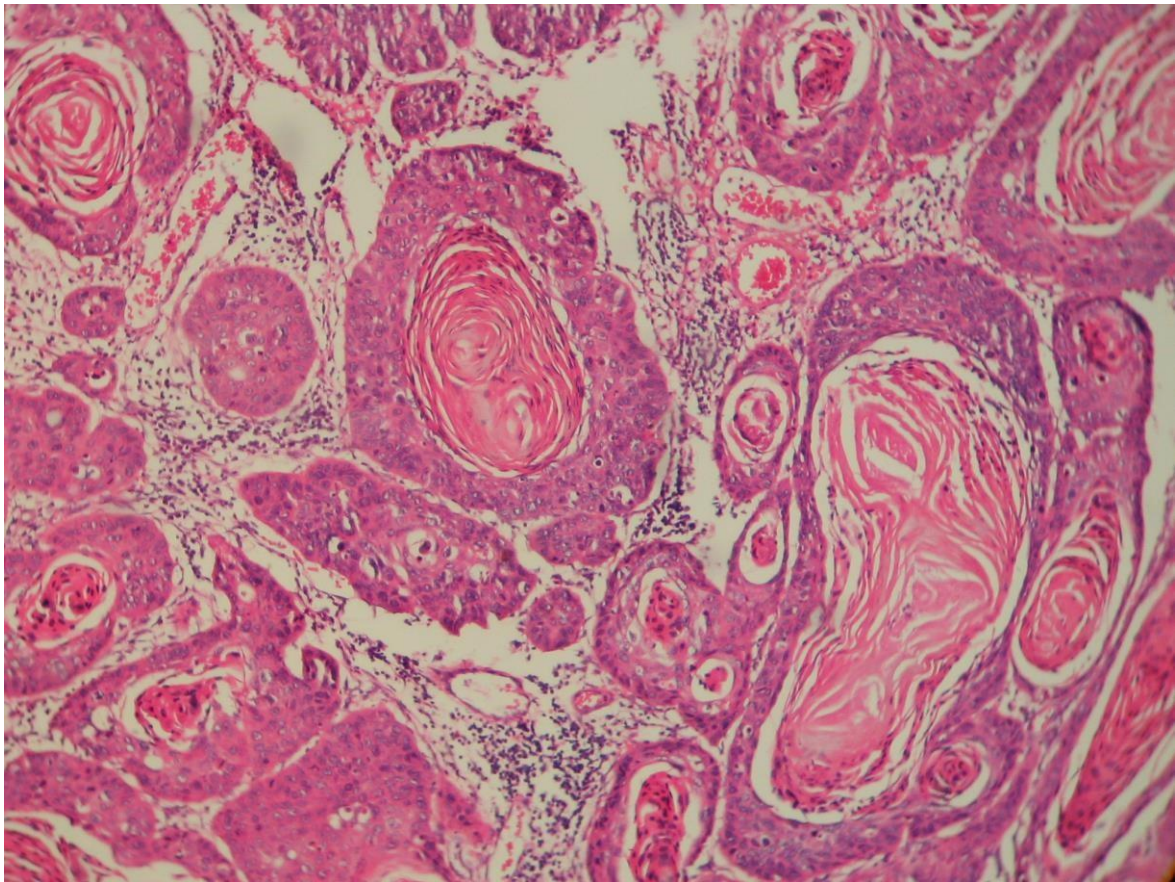


Câncer de Pele Não Melanoma

E

Abordagens Terapêuticas



Autores

Alessandra Lourenço Cecchini
Breno Pires Faggion
Daniel Bolotaro Lopes
Elis Caetano Fernandes
Eveline Gonçalves Maki
Gabriel Furlan Rodrigues

Julya Karen Bianchi
Liara Freitas Cavalcanti
Lucas Rennan de Oliveira Andrade
Natália Medeiros Dias Lopes
Thiago Henrique Daniel do Nascimento

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Câncer de pele não melanoma e abordagens
terapêuticas [livro eletrônico]. -- Londrina,
PR : Alessandra Lourenço Cecchini Armani, 2022.
PDF

Vários autores.
Bibliografia
ISBN 978-65-00-41311-3

1. Câncer 2. Câncer - Diagnóstico 3. Câncer -
Tratamento 4. Carcinoma basocelular 5. Pele - Câncer

22-104314

CDD-616.99477

Índices para catálogo sistemático:

1. Câncer de pele : Doenças : Medicina 616.99477

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964



Autoria da Foto da Capa: Profa. Dra. Alessandra L. Cecchini

Este trabalho foi realizado pelos alunos de mestrado da Pós-graduação em Patologia Experimental e alunos de Iniciação Científica Junior sob orientação da Professora Doutora Alessandra Lourenço Cecchini Armani do Departamento de Ciências Patológicas da Universidade Estadual de Londrina

Resumo

O câncer de pele não-melanoma é o tipo de câncer mais incidente na população mundial. Para que seja feita a estatística dos demais tipos de câncer, sempre é retirado este tipo, por apresentar uma alta taxa de desenvolvimento em todas as populações ao redor do mundo. Conhecer um pouco mais desta doença e deste tipo de câncer é fundamental para que possamos evitá-lo. O uso de protetor solar, evitar se expor ao sol nos horários de maior irradiação ultravioleta são algumas formas de evitar seu aparecimento. Vamos entender mais sobre este tipo de câncer de pele?

Introdução

Aspectos Fisiológicos da Pele e Seus Componentes

A pele é o maior órgão do corpo humano, sendo constituído por três porções: a epiderme (de origem ectodérmica), a derme (formada por tecido conjuntivo onde a epiderme se apoia) e a hipoderme¹. Este tecido desempenha múltiplas funções: proteção mecânica, térmica, impede a desidratação e protege contra os efeitos deletérios dos raios UV solares. Também é responsável por transmitir sensações de dor, pressão e temperatura; participa da termorregulação corporal; além de desempenhar funções metabólicas como produção de vitamina D^{2,3}. A pele conta com um sistema de vasos e receptores sensoriais que emitem ramos para as papilas dérmicas. Cada papila tem uma alça vascular, com um ramo arterial ascendente e um venoso descendente. Devido a abundante inervação sensorial, uma das funções mais importantes da pele é receber estímulos do meio ambiente, sendo o receptor sensorial mais extenso do organismo².

Em relação às camadas, a primeira e a mais superficial delas é a epiderme, formada por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado². Ela apresenta 4 tipos celulares: queratinócitos (o tipo mais abundante), melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (Figura 1). Os queratinócitos são células produtoras de queratina

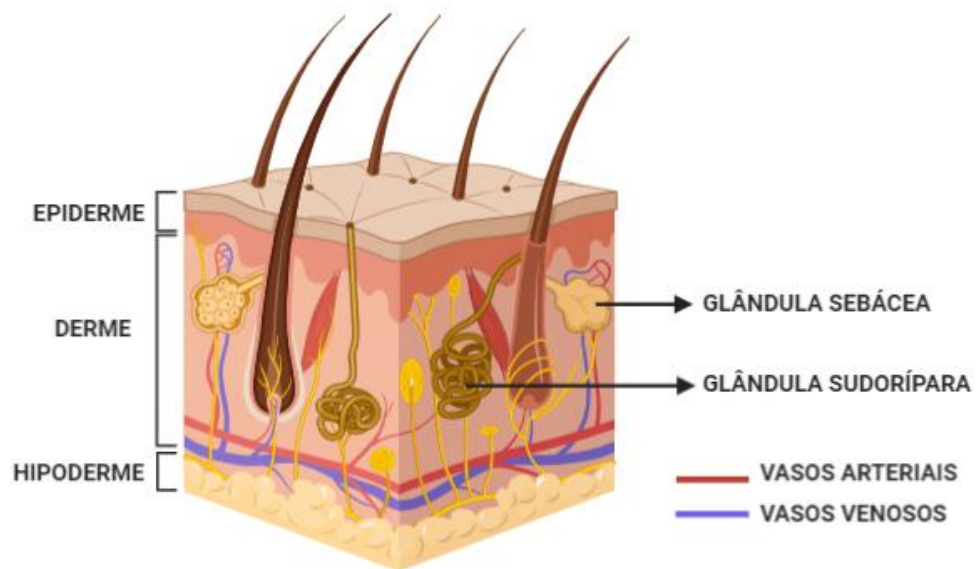
(que é armazenada no citoplasma) e formam uma camada superficial que funciona como uma barreira protetora e que está em constante descamação⁴. Os melanócitos são células produtoras de melanina. A melanina, além de garantir a pigmentação da pele, funciona como um importante regulador da concentração de espécies reativas nessas células e possui a capacidade de absorver os raios UV, prevenindo danos ao DNA^{4,5,6}. As células de Langerhans desempenham um importante papel nas reações imunitárias cutâneas já que são um tipo de célula dendrítica. As células de Merkel ficam próximas as terminações nervosas, funcionando como mecanorreceptores, além de estarem envolvidas com o crescimento de pelos^{2,7}.

A espessura da epiderme varia de acordo com a região do corpo podendo ser de 0.04 mm a 1.6 mm em locais como a palma das mãos e a sola dos pés. Nessas áreas ela se subdivide em 5 camadas ou estratos que são formados basicamente por queratinócitos: basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo⁸. O estrato basal (também chamado de camada germinativa) é o mais profundo e separa a epiderme da derme, estando em contato direto com a derme. Esse estrato possui melanócitos, queratinócitos e células tronco que estão em constante divisão para a renovação dos queratinócitos mais velhos^{1,2}. O estrato espinhoso contém de 8 a 10 camadas de queratinócitos com núcleo central e curtas expansões do citoplasma que além de dar à célula um aspecto espinhoso, participa da adesão às células vizinhas. Quanto mais próximos da camada basal, menos queratina essas células acumulam e maior é a sua capacidade mitótica⁹. O estrato granuloso possui 3 camadas de queratinócitos achatados, com núcleo central e citoplasma cheio de grânulos basofílicos⁸. O estrato lúcido é composto por uma fina camada de queratinócitos achatados e translúcidos, que tiveram seu núcleo e organelas citoplasmáticas digeridos por enzimas lisossômicas². O estrato córneo é o estrato mais externo, sendo formado por queratinócitos mortos e sem núcleo, com citoplasma repleto de queratina³. Nessa camada essas células se desprendem constantemente, levando a uma renovação constante da epiderme. Devido a presença de queratina, essa camada que protege o organismo de agentes químicos, físicos, biológicos e contra a perda de água e fluídos internos¹.

A derme é uma camada de tecido conjuntivo, de espessura variável, de origem mesodérmica no qual a epiderme se apoia. Possui uma superfície externa irregular

com saliências, chamadas de papilas dérmicas, que aumentam a área de contato entre epiderme e derme². É uma camada importante para termorregulação, estímulos sensitivos e proteção. Conta com suprimento sanguíneo e nervoso, glândulas, fibroblastos, colágeno tipo I e tipo III, fibras elásticas, além de ser onde se localiza o folículo piloso¹⁰. A derme é subdividida em duas camadas: uma mais superficial, a papilar e uma mais profunda, a reticular. A camada papilar é a mais superficial, formada por tecido conjuntivo frouxo e fibras de colágeno que se inserem na membrana basal e na derme, contribuindo para união da derme e epiderme. Além disso, esse aspecto frouxo contribui para a difusão de nutrientes para a epiderme. A camada reticular é a mais profunda e espessa, formada por tecido conjuntivo. Apresenta também fibras colágenas dispostas em diversas direções⁸. Em relação às glândulas, dois tipos diferentes estão presentes na derme: as sudoríparas e as sebáceas. As sudoríparas são glândulas tubulosas, com ductos que desembocam na superfície da pele. Secretam água e eletrólitos (merócrinas), sendo essenciais para a regulação da temperatura corporal ou secretam um líquido rico em proteína nos folículos pilosos (apócrinas), estimuladas por hormônios sexuais¹¹. As sebáceas são produtoras de lipídios (sebo) e desembocam os ductos nos folículos pilosos ou na superfície da pele, com função de lubrificar e impermeabilizar¹²

A hipoderme é a camada mais profunda da pele, formada basicamente por tecido adiposo que realiza síntese de vitamina D³. Se funde com a derme unindo-a aos órgãos subjacentes. Pode ter uma camada de tecido adiposo (panículo adiposo) dependendo da idade, sexo e nutrição do indivíduo. O panículo adiposo possui funções de termorregulação, proteção mecânica, reserva de energia e função endócrina¹³.



Created in BioRender.com 

Figura 1: Histologia da pele. A pele é constituída por três porções: epiderme, que é a camada mais externa; derme, onde se localizam as glândulas sebáceas e sudoríparas; e hipoderme, onde estão os vasos arteriais e venosos.

Lesões Macroscópicas e Hiperqueratose

Lesões macroscópicas também são chamadas de lesões elementares e incluem as máculas, pápulas, placas, nódulos, vesículas, bolhas, pústulas, úlceras e petéquias. As máculas são áreas com alterações de cor da pele (podendo ser brancas, azuladas ou avermelhadas), sem alteração do relevo e de tamanho variável¹⁴. As pápulas são lesões menores ou iguais a 5 mm de diâmetro, altas em forma de cúpula, com a parte superior achatada, arredondada ou oval¹⁵. As placas são áreas de elevações da pele maiores que 2 cm de diâmetro¹⁶. Os nódulos são massas firmes e sólidas, maiores do que as pápulas, localizados subcutaneamente. Podem ser formados em consequência de infiltrado inflamatório ou devido a neoplasias¹⁴. As vesículas são lesões elevadas devido a presença de pequenas cavidades intraepidérmicas. Podem ter até 1 cm de diâmetro e a superfícies pode ser esférica ou pontiaguda¹⁷. As bolhas são lesões elevadas preenchidas por fluido, com diâmetro maior do que 5 mm¹⁵. As pústulas são lesões pequenas e elevadas, similares as vesículas, porém o seu conteúdo é purulento. Pode ser séptica (acne) ou asséptica

(psoríase)¹⁷. As úlceras são lesões cutâneas com bordas elevadas que se estendem para o tecido subcutâneo, sendo derivada de um processo patológico¹⁴. As petéquias são pequenos pontos de hemorragias de 1-2 mm de diâmetro visíveis na pele e mucosas. São causadas por contagem plaquetária baixa ou função plaquetária defeituosa¹⁵. Em relação às lesões microscópicas, a hiperqueratose é um exemplo e corresponde ao espessamento do estrato córneo e granuloso e a presença anormal de queratina. Pode ser ocasionada em resposta a inflamação crônica ou a calor e pressão¹⁸.

Irradiação Solar e Estresse Oxidativo no Câncer de Pele Não Melanoma

A radiação ultravioleta (UV) é dividida em três categorias, definidas de acordo com o comprimento de onda, sendo elas: onda longa UVA (315-400nm), onda média UVB (280-315nm) e ondas curtas UVC (100-280nm). Destas três categorias, temos contato com a radiação UVB (em menor intensidade) e com a UVA (em maior intensidade). Isso ocorre devido à absorção de radiações de até 310nm realizada pela camada de ozônio. Porém, a camada de ozônio tem sofrido danos cada vez maiores, permitindo, portanto, que cada vez mais raios UVB entrem em contato direto com nossa pele¹⁹ (Figura 2).

Os longos raios UVA atingem nossa epiderme e derme sendo eficaz no efeito de bronzeamento da pele. Entretanto, a alta irradiação de raios UVA pode ser prejudicial, causando desde um dano na sensibilidade da pele, quanto ao envelhecimento precoce, que pode até mesmo ser perceptível a olho nu. A exposição aos raios UVA pode ainda gerar espécies reativas de oxigênio (ERO) que podem causar danos a proteínas celulares, lipídios, sacarídeos, estrutura do DNA, sistema imunológico e desencadear a carcinogênese¹⁹.

Por conta do comprimento da radiação UVB ser menor do que a radiação UVA, seus raios são absorvidos em 95% pela camada de ozônio¹⁹. Apesar da menor incidência dos raios UVB, essa radiação pode ser lesiva ao nosso DNA, danificando-o. Este processo de danificação é explicado por Martinez e colaboradores (2006), que relatam que há dois tipos de danos resultantes da absorção dos raios UVB pelo DNA, sendo estes os fotoprodutos 6-4 (PPs) e os dímeros de pirimidinas ou ciclobutanos.

Estas lesões ocorrem devido à uma ligação errônea de duas bases nitrogenadas pirimidinas em uma mesma fita de DNA. Ao invés de se ligarem da forma correta, Adenina com Timina e Guanina com Citosina, as pirimidinas podem ligar-se por meio de CC, TT ou CT. Dentre estes tipos de alterações, as mutações nos dímeros de pirimidina são associadas ao câncer de pele não melanoma (CPNM)^{20,21}.

Apesar de evidências de que as ERO estão envolvidas no controle de processos biológicos importantes, sabe-se também que algumas delas, geradas dentro da célula, podem alterar diretamente uma ou a dupla fita de DNA, oxidando as bases pirimidinas, purinas e desoxirribose, levando à mutagênese²².

Na relação com o estresse oxidativo, o câncer se origina em parte pelos efeitos da radiação que produz ERO e a 8-oxi-8-hydroxy-2 deoxiguanosina (8-OHdG) que, quando presente no DNA provoca a transversão da guanina para timina. O aumento de sua concentração pode ainda aumentar a instabilidade genômica, podendo originar um comportamento fenotípico de maior malignidade dos tumores²².

Mutações do DNA causadas por agentes patogênicos como os radicais livres podem promover a proliferação celular descontrolada. O processo de carcinogênese envolve a hipótese da expansão do número de células que tiveram uma mutação em genes como os oncogenes e genes supressores de tumores, os quais tem um importante papel no controle da proliferação celular, integridade dos genes e diferenciação celular²².

A geração de ERO está associada a diversos fatores, como o aumento do metabolismo das células transformadas, alteração do sistema antioxidante ou até mesmo a radiação ultravioleta (UV) (esta, tem a função de exercer efeitos biológicos ao ser absorvida nas camadas da pele por cromóforos e fotossensibilizadores). Os danos causados pela radiação UV são induzidos tanto pela absorção de fótons pelos cromóforos como pelos processos de fotossensibilização, causando a mudança na distribuição dos elétrons nas moléculas de cromóforos/fotossensibilizador, gerando o oxigênio singlete. Quando isso ocorre, a molécula pode liberar energia em forma de calor, e ser submetida a uma reação fotoquímica com o objeto de formar fotoprodutos

ou alterar o oxigênio para o estado triplete excitado. Assim, alterações nas células e tecidos biológicos podem ser provocadas pelas reações fotobioquímicas²².

A radiação UV pode ainda causar danos através do RNA, causando danos na estrutura e expressão dos genes, o que pode influenciar em uma alteração no funcionamento das proteínas. Pode ainda, por conta da formação de fotoprodutos no DNA, induzir o bloqueio da transcrição do RNA, conduzindo à apoptose de queratinócitos sujeitos à irradiação através da ativação da proteína p53^{22,23,24}.

A radiação UVB, especificamente, pode também causar danos estruturais no DNA, através da liberação de ERO. Esta radiação pode ainda promover a supressão imunológica, a redução da tolerância a antígenos e de concentrações de antioxidantes na pele²².

A radiação UVA por sua vez, mediada por processos oxidativos, pode induzir modificações na resposta celular; A UVA pode ainda induzir a geração de ERO, além de estar envolvida com respostas biológicas como a imunossupressão e modificações oxidativas de proteínas²².

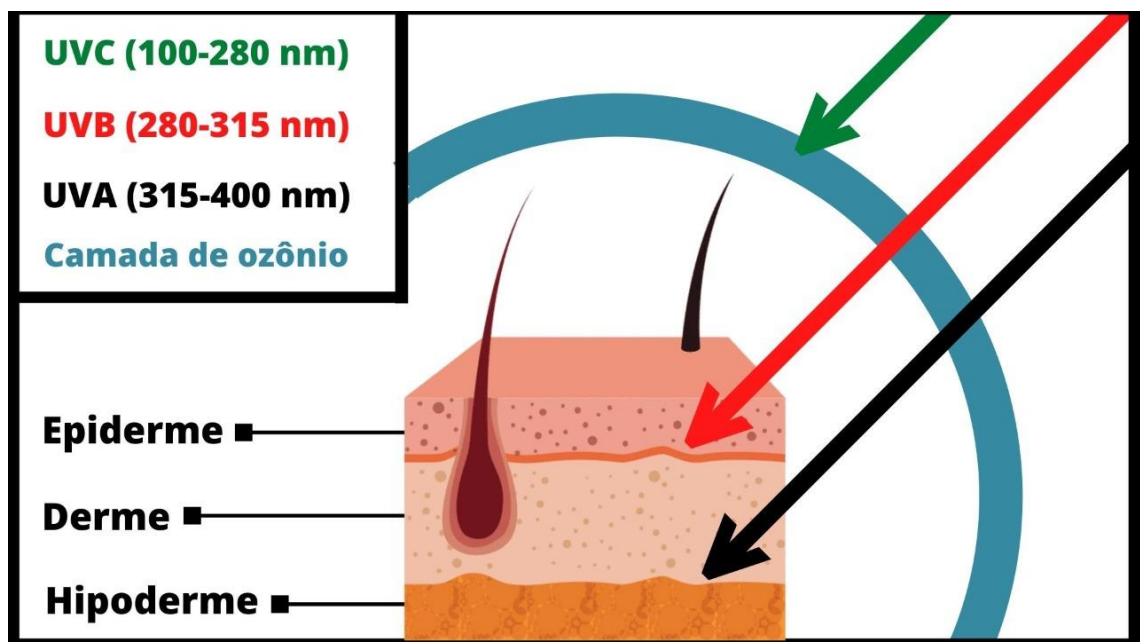


Figura 2: Incidência dos raios ultravioletas sobre a pele.

A incidência de cada tipo de radiação UV depende do seu comprimento de onda. Epiderme (camada mais superficial da pele, em contato com o ambiente), Derme (localizada imediatamente sob a epiderme, é um tecido conjuntivo que contém fibras proteicas, vasos sanguíneos, terminações nervosas, órgãos sensoriais e glândulas) e Hipoderme (camada mais profunda da pele, tecido subcutâneo localiza-se abaixo da derme. A incidência de cada tipo de radiação UV depende do seu comprimento de onda. UVA: radiação ultravioleta A; UVB: radiação ultravioleta B; UVC: radiação ultravioleta C. (Fonte: Próprio autor).

Queratose Actínica - Tumor Epidérmico Pré Maligno

A queratose actínica (QA) é uma lesão pré-maligna, geralmente originada pela exposição solar crônica e associada com hiperqueratose. Esta lesão pode regredir ou permanecer estável, entretanto, com o passar do tempo pode se tornar maligna, sendo necessária sua erradicação local. A QA tem como características morfológicas placas cobertas de escamas secas, aderentes, coloração vermelha ou marrom-acastanhada e textura áspera ao toque. Microscopicamente, há atipias celulares nas regiões inferiores da epiderme, que podem estar relacionadas ao aumento do número de células basais ou com atrofia e redução difusa da superfície da epiderme. A derme sofre danos solares crônicos que resultam em fibras elásticas espessas, azul-acinzentadas. Já a camada córnea é espessa, com núcleos retidos^{25,26}.

Muito comum em pessoas de pele clara, a incidência da queratose actínica aumenta progressivamente conforme o avanço da idade do paciente ou de sua exposição ao sol. Quanto ao tratamento, pode ser realizado crioterapia local, processo de congelamento superficial da pele, ou com agentes tópicos²⁶.

Carcinoma de Células Basais - Tumor Epidérmico Maligno

O carcinoma de células basais (também conhecido como “carcinoma basocelular” – “CBC” – “CCB”), é uma neoplasia maligna originada no tecido epitelial, sendo a neoplasia maligna mais comum em humanos, mesmo sendo considerada maligna, tal neoplasia possui um crescimento lento^{31,32}.

Por conta de alguns fatores, como o de normalmente o CBC surgir apenas na camada mais superficial da pele, este tumor maligno raramente gera metástase, portanto sua malignidade está no dano local que este pode causar, possuindo um grande poder destrutivo, que pode resultar no desfiguramento ou perda de funções de estruturas importantes, caso não seja devidamente tratado³¹.

Porém, em estágios mais avançados, a lesão se encontra mais profunda e espessa, o que pode acarretar em metástase, conseqüentemente diminuindo as possibilidades de cura, por isso é tão importante um primeiro tratamento adequado, onde se consiga obter uma remoção completa da neoplasia, pois o índice de falha obtido no tratamento de tumores recidivados, é muito maior que o obtido em tratamentos primários³³.

O maior responsável pela origem de um CBC, é a exposição ao sol, pois os raios ultravioletas (UV) B produzem fotoprodutos mutagênicos no DNA, que promovem mutação genética celular no DNA, acarretando na origem do CBC. É possível evitar que o CBC se desenvolva, para isto os fotoprodutos mutagênicos no DNA, precisam ser reparados antes da divisão celular³¹.

A exposição ao sol não é o único fator de risco, capaz de originar um CBC, outros fatores que contribuem na origem do CBC são: A exposição a radioterapia; histórico familiar de CBC; Imunossupressão e outros, por conta de fatores como estes, é importante que pessoas de todos os fototipos se previnam, porém, pessoas de fototipo 1 e 2 devem prestar ainda mais atenção, pois fazem parte do grupo de risco, sendo mais propícios a desenvolver um CBC³³.

A prevenção está diretamente ligada a métodos de evitar a exposição direta ao sol, tais métodos vão desde formulas químicas, como o protetor solar, até métodos naturais, como usar chapéu, óculos e camisetas³².

O tratamento mais comum é a ressecção cirúrgica, ou seja, a remoção da parte do tecido em que se encontra o CBC, busca-se sempre fazer tal remoção com uma margem de segurança, para evitar o reaparecimento da neoplasia³¹. Existem outros métodos de tratamento, como a criocirurgia, por exemplo, onde busca-se destruir o tumor através do congelamento com nitrogênio líquido, porém métodos que evitam a

ressecção cirúrgica, normalmente apresentam uma taxa de êxito menor, possuindo então uma taxa de cura menor, mesmo assim, a criocirurgia não deixa de ser um ótimo método para o tratamento do CBC, obtendo também ótimos resultados³¹.

Carcinoma de Células Escamosas - Tumor Epidérmico Maligno

O Carcinoma de Células Escamosas (também conhecido como “carcinoma espinocelular” – “CCE”) é um tumor maligno, originado na cavidade oral e na orofaringe, sendo este a lesão maligna mais comum na região da boca, nos EUA de todos os cânceres que se originam nestas regiões, 90% são do tipo CCE³⁴. Já no Brasil, a ocorrência de CCE corresponde a cerca de 95% de todas as neoplasias malignas originadas na região bucal³⁵.

Assim como o Carcinoma de Células Basais, o CCE também possui grande poder de destruição local, porém, o CCE possui maiores chances de gerar metástase, podendo ser regional ou a distância, o que agrava ainda mais suas consequências, e pode vir a dificultar mais ainda seu tratamento³⁶. Outra semelhança entre estes carcinomas, é um fator de risco em comum, em ambos a exposição ao sol pode ocasionar no desenvolvimento do tumor, no caso do CCE, as lesões causadas por este fator, se encontram normalmente no lábio inferior³⁶. Porém a exposição ao sol não é o maior fator de risco, pois neste caso, o uso de álcool e tabaco é o maior responsável pelo desenvolvimento da neoplasia, outro fator importante, é o fator de ser mais comum o desenvolvimento destes tumores na região do assoalho da boca, em pessoas com mais de 50 anos, enquanto é mais comum encontrar estes tumores na região da orofaringe em jovens³⁶.

Nos últimos anos o tratamento do CCE tem evoluído muito, mas, ainda assim, a taxa de sobrevivência de longo prazo pós CCE, tem sido inferior a 50%, e tal taxa tem se mantido assim nos últimos 50 anos, o principal fator responsável por isso, é que normalmente o diagnóstico deste Câncer Bucal, é dado quando já se encontra em estágio avançado, dificultando seu tratamento³⁷.

Os cânceres de células escamosas possuem duas vias patogênicas distintas, pelas quais podem surgir, a primeira, consiste em um grupo de tumores, localizado na cavidade oral, e que está diretamente ligado ao uso de álcool e tabaco, com isso é

possível afirmar que evitar o uso crônico de tabaco e álcool é um método de prevenção, já a outro via, está ligada aos tumores normalmente localizados nas criptas tonsilares, ou na base da língua, possuindo variantes oncogênicas de papilomavírus humanos, particularmente o HPV-16, esse grupo por sua vez, carrega menos mutações³⁷.

Através do estudo de fatores prognósticos é possível traçar uma estratégia específica para cada caso, com isso, aqueles que possuem piores evoluções receberão um tratamento mais agressivo³⁸. O tratamento do câncer vai depender de alguns fatores, como a localização da lesão, seu grau de malignidade e a saúde do paciente, o principal método de tratamento do CCE é a ressecção cirúrgica, da mesma forma que no CBC, porém no caso da CCE, o tratamento pode ser combinado com a radioterapia³⁹.

Tabela 1 - Principais características do CBC, CCE de Cutâneo e CCE de Mucosa.

	<i>CBC</i>	<i>CEC</i>	<i>CEC de Mucosa</i>
<i>Tipo Celular</i>	Células Basais	Células Escamosas	Células Escamosas
<i>Principal Localização</i>	Face e Região Cervical	Lábio Inferior	Cavidade Oral e Orofaringe
<i>Índice de Metástase</i>	0,0028 a 0,5%	0,1 a 9,9%	2,4%
<i>Etiologia</i>	Exposição Excessiva à Luz Solar	Exposição Excessiva à Luz Solar	Uso Crônico de Álcool e Tabaco
<i>Lesão Tumoral</i>	Bem Delimitada	Bem Delimitada	Bem Delimitada
<i>Crescimento</i>	Lento	Lento	Lento
<i>Tipo Histológico</i>	Superficial	Intraepidérmico	Superficial

*CBC: Carcinoma de células basais;

CEC: Carcinoma de células escamosas;

Prevalência, Incidência e Fatores Associados ao Desenvolvimento de Câncer de Pele Não-Melanoma.

Risco vem sendo definido pela epidemiologia como a probabilidade de ocorrência de um resultado desfavorável, como um dano ou fenômeno indesejado. Este conceito tem se expandido, e assumido um significado mais geral, tendo dentre outros significados, diversas condições que podem ameaçar os níveis de saúde ou qualidade de vida de uma população. Assim é no relativo ao câncer, o risco real de adoecimento é determinado pela forma que fatores e condições proporcionados pelo modo de vida e ambiente interagem com a susceptibilidade genética⁴⁴.

Já é estabelecido na literatura mundial que a população branca é a mais propensa ao desenvolvimento de um câncer de pele, sendo a exposição solar o segundo maior fator⁴⁵. Em 1976 Fitzpatrick classificou a pele humana em fototipos, variando do tipo I (pele mais branca) a VI (pele negra), conforme apresenta a Tabela 2⁴⁶.

Tabela 2 – Classificação dos fotótipos de pele segundo a escala de Fitzpatrick.

<i>Grupo</i>	<i>Eritema</i>	<i>Bronzeado</i>	<i>Sensibilidade</i>
I Branca	Sempre	Nunca	Muito sensível
II Branca	Sempre	Às vezes	Sensível
III Morena clara	Moderado	Moderado	Normal
V Morena moderada	Pouco	Sempre	Normal
V Morena escura	Raro	Sempre	Pouco sensível
VI Negra	Nunca	Pele muito pigmentada	Insensível

Fonte* Wolff & Johnson, 2013.

Outros fatores, incluem: olhos e cabelos claros; histórico familiar ou pessoal de câncer de pele e imunossupressão. Fatores ambientais e ocupacionais também aumentam o risco de câncer de pele, como exposição à fuligem, ao arsênico e seus compostos, ao alcatrão de carvão (piche), óleos minerais não tratados ou pouco tratados e exposição aos óleos de xisto, utilizados pela indústria petroquímica⁴⁷.

Trabalhadores da construção civil, agricultores, pescadores, guardas de trânsito, salva-vidas, entre outros, que desenvolvem suas atividades ao ar-livre, com maior tempo de exposição solar, apresentam maior risco de câncer de pele não-melanoma do tipo espinocelular; Já o tipo basocelular apresenta maior relação com casos de queimaduras solares ou exposição intensa durante a infância^{48,49}.

Quanto a outros aspectos do perfil de pacientes com câncer de pele não melanoma, no Brasil este é formado por ambos os sexos, no entanto, a idade desses pacientes é mais restrita, segundo Syrigos evidências epidemiológicas levaram a concluir que esta patologia se expressa praticamente de forma exclusiva em indivíduos idosos, raramente vista antes dos 40 anos^{44,50}.

O câncer, cutâneo não melanoma, apesar de possuir um possível subregistro e subdiagnóstico, devido à sua baixa letalidade e bom prognóstico, ainda é dentre todas as neoplasias malignas diagnosticadas no mundo, a mais incidente em ambos os sexos⁵¹. No ano de 2018 foi estimado 1,04 milhão (5,8) de novos casos, sendo 640 mil em homens (16,6/100 mil) e 400 mil em mulheres. As maiores taxas de incidência do câncer de pele não melanoma, tanto em homens quanto em homens

quanto em mulheres, se localizam na Austrália e Nova Zelândia, América do Norte e nos países da Europa Ocidental. No cenário nacional a estimativa para cada ano do próximo triênio 2020-2022, é de 83.770 em homens e de 93.160 em mulheres, portanto o risco estimado é de um risco estimado de 80,12 casos novos a cada 100 mil homens e 86,65 casos novos a cada 100 mil mulheres⁵².

Na tabela 3 é possível observar as taxas de incidência e mortalidade do câncer pele melanoma e não melanoma no Brasil, segundo o INCA⁵³.

Tabela 3 – Incidência e Mortalidade do câncer de pele no Brasil a 100.000 indivíduos.

<i>Neoplasia</i>	<i>Incidência em homens</i>	<i>Incidência em mulheres</i>	<i>Incidência em homens região Sul do Brasil</i>	<i>Incidência em homens região Sudeste do Brasil</i>	<i>Incidência em homens região Centro-Oeste do Brasil</i>
Não melanoma	80,12	86,65	123,67	85,55	89,68
Melanoma	4,03	3,94	3,89	2,89	2,01

<i>Incidência em homens região Nordeste do Brasil</i>	<i>Incidência em homens região Norte do Brasil</i>	<i>Morte homem / ano</i>	<i>Morte mulher / ano</i>	<i>Mortes totais</i>
65,59	21,28	1,45	0,76	1,06
1,55	1,56	1,08	0,65	0,84

Fonte* BRASIL. Ministério da Saúde - INCA, Rio de Janeiro; 2020.

Câncer de Pele Não Melanoma em Pacientes Imunossuprimidos (HIV).

O carcinoma espinocelular (CEC) ou carcinoma de células escamosas representa 90% de todos os tumores malignos que afetam a cavidade oral. O câncer oral está fortemente associado ao uso de álcool e tabaco, no entanto há uma pequena proporção de pacientes (entre 15-20%) que não possuem histórico de tabagismo ou etilismo, sugerindo a existências de outros fatores de risco. Possíveis agentes carcinogênicos que vem sendo amplamente estudados são os vírus⁵⁴.

Estudos indicam o papilomavírus humanos, o HPV, como um fator independente e de muita importância para o CEC, sendo encontrado 4,7 vezes mais em CEC quando comparado com a mucosa oral normal. Apesar disto, ainda há

variabilidade de resultado entre diferentes autores, o que pode ser atribuído aos diferentes métodos e disponibilidade de amostras⁵⁴.

Um grupo de pacientes que possui tendência a infecção por HPV são os soropositivos, conseqüentemente também possuem tendência a lesões induzidas pelo vírus. A concomitância HIV-HPV induz a replicação do HPV, o que intensifica o processo infeccioso, promovendo a reativação e tornando-o mais persistente. Além disso, existe a possibilidade de alteração em sua carga genética, o que poderia causar lesões com potencial carcinogênico intensificado⁵⁵.

Segundo Howard *et al.* (2018), altos níveis de imunossupressão, resultado do uso de imunossupressores de forma intensiva por longo período de tempo, é um fator associado ao desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. A imunossupressão também é um risco em infectados por HIV, o desenvolvimento de câncer de pele espinocelular é cinco vezes maior em pacientes infectados pelo HIV em relação ao resto da população, esse número aumenta para aqueles que não controlam o vírus de forma adequada, ou seja, com maior déficit imunológico⁵⁶.

Câncer de Pele Não Melanoma e Transplante Renal

O câncer de pele não melanoma (CPNM), dividido em carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular, é uma das doenças cutâneas que se manifestam após o transplante renal em muitos pacientes²⁷. Isso acontece, pois, a pele é um elemento ativo do sistema imune, afinal, há semelhanças moleculares, funcionais e anatômicas entre esse órgão e células epiteliais do timo (órgão imunológico), além de ser barreira física para a entrada de microrganismos²⁸. Tendo em vista estas informações, entende-se que, por utilizarem medicamentos imunossupressores com o objetivo de evitar a rejeição do rim pelo organismo, conseqüentemente há diminuição da resposta imunológica do organismo, deixando os pacientes mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças, como o CPNM²⁹.

Pacientes submetidos ao transplante renal e que são submetidos a algum tratamento com imunossupressores, podem desencadear deficiências em sua resposta imune por conta deste tratamento, somado à radiação ultravioleta devido à exposição excessiva ao sol. Nesses pacientes, mesmo antes de ocorrerem

complicações neoplásicas cutâneas, o número de subtipos de linfócitos CD4 e CD8, e o número de linfócitos que expressam receptores da Interleucina-2 (IL-2) se encontram em menor número na pele normal, protegida ou exposta ao sol. As alterações cutâneas aumentam proporcionalmente ao uso dos imunossupressores. As células de Langerhans (tipo de células dendríticas) também estão em menor quantidade nestes pacientes, causando uma menor expressão de MHC-II, prejudicando a capacidade imunológica local, podendo dar início a lesões pré-neoplásicas e neoplásicas³⁰.

Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Pele

As pessoas que são expostas constantemente ao sol, especialmente os caucasianos, estão susceptíveis aos raios ultravioletas (RUV), por isso, devem ficar atentas aos sinais e sintomas do câncer de pele⁵⁷. O diagnóstico pode ser realizado a partir de exames clínicos e anatomopatológico, porém, em algumas situações é necessário a biópsia para confirmação. O diagnóstico precoce do câncer de pele é fundamental para um bom prognóstico e tratamento efetivo⁵⁸.

O exame ABCDE é um tipo de exame básico e de triagem que ajuda a identificar o câncer de pele precocemente, o mesmo pode ser realizado pelo médico e pelo próprio paciente e consiste em analisar em torno de uma possível pinta ou da mancha que apareça na superfície da pele. São utilizadas cinco regras básicas: assimetria, borda, cor, diâmetro e evolução. Se a assimetria da pinta for irregular, este pode ser um sinal. Caso a borda não apresente um limite definido ou se espalhe de forma indefinida, pode ser um indicativo de não melanoma⁵⁹. Pintas que possuem cor escura ou mais de uma cor também podem ser um indicativo. Apesar das pintas maiores serem mais relacionadas ao melanoma o diâmetro deve ser levado em consideração nas pintas de menor diâmetro. Após a análise desses quatro parâmetros é necessário observar a evolução, se a pinta ou mancha muda de cor, tamanho ou formato⁶⁰.

	A ssimetria	B orda	C or	D iâmetro	E volução
Benigno	 Simétrico	 Bordas regulares	 Uma só cor	 Menor que 6mm	 Mudança na cor, forma e tamanho
Maligno	 Assimétrico	 Bordas irregulares	 Mais de uma cor	 Maior que 6mm	 Mudança na cor, forma e tamanho

Figura 3: Método ABCDE para o auxílio na identificação de manchas ou sinais na pele. Cada letra corresponde a uma característica que requer atenção.

O tratamento mais indicado é a remoção cirúrgica, a partir dos exames que podem determinar o estadiamento da doença e discussões para o melhor tratamento do paciente, mas podem ser combinados outros métodos de tratamento para obter um melhor resultado, tanto em casos de câncer do tipo melanoma e também no carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC). Portanto, em casos de carcinoma basocelular de curta extensão pode ser tratado com medicamento tópico ou radioterapia. Já o tratamento mais recomendado para carcinoma espinocelular é a combinação de radioterapia com cirurgia³².

Para o melanoma em estágios mais avançados, a quimioterapia é a primeira opção de tratamento⁶¹. A droga utilizada é a dacarbazina, caracterizada por ser um agente alquilante, ou seja, se liga em um grupamento específico do DNA (grupo alquil), é o medicamento quimioterápico padrão para melanoma metastático⁶².

Duas drogas que se destacam no tratamento do câncer de pele não melanoma, são o imiquimode e o 5-fluorouracil, que já são usados como agentes tópicos na terapia do câncer. O imiquimode é um composto de imidazoquinolona, um modificador tópico da resposta imune mais bem caracterizado até o momento. Dentre as características do imiquimode, além de induzir resposta imune inata e adaptativa pela ativação de macrófagos, tem a capacidade de se ligar a um receptor do tipo *toll* (TLR7) em células inflamatórias como células de Langerhans epidérmicas, células dendríticas e monócitos levando à produção e secreção de citocinas como como IFN- α e TNF- α

resultando em resposta imune local para erradicação de células cancerosas, o imiquimode também tem a capacidade de inibir a produção de citocinas do tipo TH2 que são frequentemente expressas no câncer de pele^{63, 32}.

Os aspectos levados para o tratamento do câncer basocelular são os mesmos para o espinocelular no tratamento quimioterápico, entretanto deve ser avaliado a possibilidade de ocorrer metástase e sua recidiva nesse tipo de tratamento⁶⁴.

A cabeça e o pescoço são regiões que diariamente são expostas ao sol, por isso os tumores não melanomas se desenvolvem principalmente nesses locais. Além do mais, em todos os tipos de peles esse tipo de tumor possui a capacidade metastática baixa, por isso são de fácil tratamento cirúrgico quando diagnosticados precocemente⁶⁵.

Câncer de Pele Não Melanoma Relacionado ao Envelhecimento

Podem gerar danos leves, como mudanças na degeneração do colágeno e da elastina na pele, enrugamento e a aparência envelhecida da pele, até danos radicais, como queimaduras, inflamações na pele, mutações genéticas e o câncer de pele, quando há a exposição diária excessiva do indivíduo à radiação ultravioleta sem o uso de vestimentas grossas e/ou proteção solar ultravioleta⁶⁶.

Contudo, pode-se conferir que o envelhecimento e o câncer de pele pode estar relacionado pela consequência dos raios ultravioletas em excesso sobre a pele do indivíduo sem proteção ultravioleta, por isso a importância do uso do filtro solar, pois em geral suas funções estão ligadas na ação antirradical livre, na prevenção de manchas actínicas, na inibição da profundidade de rugas, na hidratação da pele, no retardamento do envelhecimento, e também na proteção do DNA sobre mutações por conta do excesso dos raios ultravioletas, que podem gerar câncer de pele não melanoma⁶⁷.

Referências

1. Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology Skin, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>>. Acesso em: 30 jul. 2020.
2. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
3. The histology guide - Skin functions and Layers, 2003. Disponível em: <https://www.histology.leeds.ac.uk/skin/skin_layers.php>. Acesso em: 30 jul. 2020.
4. Hirobe T. Keratinocytes regulate the function of melanocytes. *Dermatologica Sinica*. 2014;32(4):200-4.
5. Cooper KL, Yager JW, Hudson LG. Melanocytes and keratinocytes have distinct and shared responses to ultraviolet radiation and arsenic *Toxicol Lett*. 2014; 224(3):407-15.
6. Long W, Yeong WY, Naing MW. Cellular Approaches to Tissue-Engineering of Skin: A Review. *J Tissue Sci Eng*. 2015; 6(2).
7. Abraham J, Mathew S. Merkel Cells: A Collective Review of Current Concepts. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019; 9(1):9-13.
8. Ribeiro CS, Leal F, Jeunon T. *Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology*. Springer, 2017.
9. Yousef H, Alhajj M, Sharma S. *Anatomy, Skin (Integument), Epidermis*, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>>. Acesso em: 30 jul. 2020.
10. Brown TM, Krishnamurthy K. *Histology, Dermis*. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535346/>>. Acesso em: 4 ago. 2020.
11. Hodge BD, Brodell RT. *Anatomy, Skin Sweat Gland*, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482278/>>. Acesso em: 4 ago. 2020.
12. Krzysztof K, Kandyba E, Leung Y. *Skin and Skin Appendage Regeneration. Translational Regenerative Medicine*, 2015.
13. Carroll RG. *Elsevier's Integrated Physiology*, 1ªed. Elsevier, 2007.
14. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology*, 7ªed. McGraw-Hill Education, 2013.
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *Robbins Patologia básica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

16. Hunter J, Savin J, Dahl M. Clinical dermatology. Blackwell Science, 2002.
17. Rivitti E. Manual de dermatologia clínica de Sampaio e Rivitti. São Paulo: Artes Médicas, 2014.
18. Jakeman A. The effective management of hyperkeratosis. Wounds Essentials. 2012; 1.
19. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2006;150(1), 25-38.
20. Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. An Bras Dermatol. 2006;81(5):405-19.
21. Balogh TS, Velasco MVR, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. An Bras Dermatol. 2011;86(4):732-42.
22. Freitas BJSA. Possíveis marcadores de estresse oxidativo para câncer de pele não melanoma: efeito da suplementação de vitamina C, E e mineral zinco em indivíduos que tiveram câncer de pele não melanoma [tese]. São Paulo: Universidade Estadual de Campinas; 2014.
23. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3S1):S100-S109.
24. Watson M, Holman DM, Maguire-Eisen M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):241-254.
25. Rodrigues, MV. Avaliação do efeito quimioprotetor do citral sobre câncer de pele não melanoma induzido por irradiação UVB em camundongos *hairless* [dissertação]. Paraná: Universidade Estadual de Londrina; 2016.
26. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Patologia Básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
27. Almeida APM, Almeida LM, Franco KP, Peçanha MAP. Lesões Cutâneas Malignas e Pré-Malignas Pós Transplante Renal: relato de caso e revisão da literatura. Rev. Científica da Faculdade de Medicina de Campos. 2014;9(1): 30-35.
28. Lima AM, Reis Filho EGM, Reis CMS, Rocha SP, Eid DRM. Study of dermatoses in kidney transplant patients. An Bras Dermatol. 2013;88(3):361-7.
29. Arruda GO, Renovato RD. Uso de medicamentos em transplantados renais: práticas de medicação e representações. Rev Gaúcha Enferm. 2012;33(4):157-164.

30. Ximenes Filho JA, Ferreira FV, Rocha Filho FD, Tsuji DH, Sennes LU. Células de Langerhans no epitélio da prega vocal humana: estudo imunoistoquímico. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2004;70(5):584-8.
31. Rosa, Joao Osmario Mariano et al. Carcinoma basocelular em região frontal e dorso nasal: Relato de Caso. *Anais da Jornada Odontológica de Anápolis-JOA*, 2019.
32. Chinem, VP; Miot, HA. Epidemiologia do carcinoma basocelular. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2011, 86(2): 292-305.
33. Oishi, Danielli Pereira; Catalano, Seomara Passos; LELLIS, Rute Facchini. Carcinoma basocelular. *BWS Journal*,1:1-7, 2018.
34. Venturi, Beatriz RM; Pamplona, Ana CF; Cardoso, Abel S. Carcinoma de células escamosas da cavidade oral em pacientes jovens e sua crescente incidência: revisão de literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 70(5): 679-86, 2004.
35. Paulo, Moises Lucio et al. Carcinoma de células escamosas de boca: Uma revisão de literatura. *Revista de Odontologia Contemporânea*, 3(1): 27-27, 2019.
36. Manso de Oliveira, Guilherme; C Ferreira Colatino, Jacqueline. Carcinoma de células escamosas. 2019.
37. Robbins; Cotran. *Patologia Básica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2018.
38. Montoro, José Raphael de Moura Campos et al. Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 74(6): 861-866, 2008.
39. Neville, Brad W.; DAY, Terry A. Oral cancer and precancerous lesions. *CA: a cancer journal for clinicians*, 52(4): 196-215, 2002.
40. Carneiro, Vinícius Figueiredo et al. Carcinoma Espinocelular cutâneo bem diferenciado: apresentação atípica. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 10(2): 52-58, 2012.
41. Díaz, María Luz Negrín. Carcinoma basocelular. *Dermatología venezolana*, v. 46(1), 2008.
42. Lara, José Roberto Lozano et al. Carcinoma basocelular metastático: relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 76(4): 429-435, 2001.
43. Momares, Bárbara et al. Sobrevida em carcinoma espinocelular de mucosa oral: análise de 161 pacientes. *Revista chilena de cirugía*, 66(6): 568-576, 2014.
44. Instituto Nacional do Câncer. *A situação do câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2006.

45. Mutti AEC, Menezes A, Magalhães TN, Lopes ML. Distribuição da procedência de pacientes operados de câncer de pele não-melanoma no Hospital Aristides Maltez e sua relação com mapeamento populacional no estado da Bahia. *Rev Baiana de Saúde Pública*, Salvador, 28(2): 227-24, 2004.
46. Barja PR, Mota JP. Classificação de fototipos de pele: análise fotoacústica *versus* análise clínica. Paraíba, 2006.
47. American Cancer Society. Skin cancer facts. Atlanta, 2016.
48. Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *British Association of Dermatologists*, Oxford, 67: 76-84, 2012.
49. Saraya M, Glanz K, Briss AP, Nichols P, White C, Das D, et al. Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. *American Journal of Preventive Medicine*, New York, 27(5): 422-466, 2004.
50. Imanichi D, Filho JLG, Moraes CF, Sotero RC, Gomes LO. Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil. *Rev Narrativa da Literatura*, Brasília, 22(1): 3-7, 2017.
51. Martinez MAR, Franciso G, Cabral LS, Ruiz IRG, Neto CF. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo, 81(5): 405-419, 2006.
52. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar. Estimativa 2020: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019.
53. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar. Atlas on-line de mortalidade. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
54. Xavier SD, Filho IB, Lancellotti CLP. Prevalência de achados sugestivos de papilomavírus humano (HPV) em biópsias de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe: estudo preliminar. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 71(4): 510-4, jul./ago. 2005.
55. Bonilha JL, Yakabe MF, Camargo BF, Martins EKL, Ribeiro MCA, Costa-Neto JM, et al. Incidência de HPV em colo do útero de gestantes HIV positivas atendidas no Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP. *Einstein*. 2009.
56. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin* vol, 2018, 37: 83–94.
57. Rizzatti K, Scheneider IJC, D'ordi E. Perfil epidemiológico dos cidadãos de Florianópolis quanto à exposição solar. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2011, 20(4): 459-469.
58. Margotto, FS; Silva, HP; Meireles, RS; Neugebauer, MGFP; Abrahão, GF; Rauber, JL. Fotoexposição e fatores de risco para câncer de pele:

avaliação de hábitos e conhecimentos da população participante da campanha de prevenção ao câncer de pele em Morro Redondo/RS. Revista da AMRIGS, 2016, 60(1): 32-37.

59. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Câncer de pele. Disponível em:< <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/>> Acesso em: 28 de agosto de 2020.
60. Ministério da Saúde. Câncer de pele: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Disponível em:< <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer-de-pele>> Acesso em: 10 de agosto de 2020.
61. Wilson, MA; Schuchter, LM. Chemotherapy for Melanoma. Cancer Treat Res, 2016, 167: 229-209. DOI: 10.1007/978-3-319-22539-5_8
62. Kim, C; Lee, CW; Kovacic, L; Shash, A; Klasa, R; Savage, KJ. Oncologist. 2010; 15(7):765-771. doi:10.1634/theoncologist.2009-0237
63. Vidal, D; Alomar, A; Mode of action and clinical use of imiquimod. Expert Review of Dermatology, 2008, 3(2): 151-159.
64. Papakostas, D; Stockfleth, E. Topical treatment of basal cell carcinoma with the immune response modifier imiquimod. Future Oncology, 2015, 11(22): 2985-2990.
65. Park, SW; Heo, EP; Choi, JH; Cho, HC; Kim, SH; Xu, L et al. Reconstruction of defects after excision of facial skin cancer using a venous free flap. Ann Plast Surg, 2011.
66. Agbai, ON; Buster, K; Sanchez, M; Hernandez, C; Kundu, RV; Chiu, M et al. Skin cancer and photoprotection in people of color: A review and recommendations for physicians and the public. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014, 70(4) pg. 748-762.
67. Cortez, DAG; Machado, ES; Vermelho, SCSD; Teixeira, JJV; Cortez, LER. O conhecimento e a utilização de filtro solar por profissionais da beleza. Ciência & Saúde Coletiva, 2016, 21(7) pg. 2267-2273. Doi:10.1590/141381232015217.00302015.