



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

WILTON PEDRO ALMEIDA SANTOS

**PERFIL DEMOGRÁFICO E ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER
DE PELE EM UMA INSTITUIÇÃO TERCIÁRIA DE SERGIPE**

ARACAJU

2019

WILTON PEDRO ALMEIDA SANTOS

**PERFIL DEMOGRÁFICO E ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER
DE PELE EM UMA INSTITUIÇÃO TERCIÁRIA DE SERGIPE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Médico, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, do Departamento de Medicina, da Universidade Federal de Sergipe.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Dantas Oliveira

ARACAJU

2019



Ministério da Educação
Universidade Federal de Sergipe
Campus da Saúde
Centro das Ciências Biológicas e da Saúde
Departamento de Medicina



TERMO DE APROVAÇÃO

PERFIL DEMOGRÁFICO E ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER DE PELE EM
UMA INSTITUIÇÃO TERCIÁRIA DE SERGIPE

por

WILTON PEDRO ALMEIDA SANTOS

Este(a) Trabalho de Conclusão de Curso foi apresentado(a) em _____ de _____ de 2019 como requisito parcial para a obtenção do título de Médico. O candidato foi arguido pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

Pedro Dantas Oliveira
Prof. Orientador

Membro titular

Membro titular

- O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do Curso -

Dedico esse trabalho aos que estiveram
comigo durante toda essa caminhada.
Aos que partiram, aos que permanecem
aqui.

AGRADECIMENTOS

Esse espaço não contemplaria todos os meus agradecimentos, pois em uma caminhada tão longa, e que apenas começou, palavras nos faltam e todo um idioma de gratificações não seria suficiente. Por esse motivo, espero que todos que fizeram parte desse início de jornada sintam-se contemplados pelas minhas breves e escassas palavras.

Agradeço ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Pedro Dantas, por mostrar todos os caminhos para ser um ser humano incrível, e por consequente, um médico primoroso.

Aos meus colegas de sala.

Ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, que tem se empenhado muito no melhor para os alunos e para o curso, desde os técnicos administrativos à chefia. Meu muito obrigado

À minha família, que sempre mostrou apoio e admiração.

Aos meus amigos, próximos e distantes, por terem vivido tantas coisas comigo, construído histórias, acrescentado no meu conhecimento sobre a vida e sobre sentimentos. Obrigado

Aos queridos professores, mestres e doutores. Àqueles que mostraram realmente, na teoria e vida prática, o que é ser médico, no sentido filosófico e majestoso da palavra.

Aos que participaram dessa pesquisa ativamente, seja na coleta de dados, trabalhando os resultados e oferecendo apoio técnico. Vocês são parte disso.

A todos que participaram da minha formação como médico, seja na área da pesquisa e extensão, seja nos serviços por onde passei. Somos feitos de experiências e no médico Wilton Pedro existe vários pedaços de vocês.

O que eu vejo não é mais que uma casca.
O mais importante é invisível aos olhos.
(Saint-Exupéry, Antoine de, 1943)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa de Sergipe	39
Figura 2 - Estimador de Kernel: maiores taxas de prevalência	43
Figura 3 A - Prevalência de casos.....	44
Figura 3 B - Taxas de concentração (Método Bayesiano).....	44
Figura 4 A - Áreas de concentração	45
Figura 4 B - Áreas de risco.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

CPNM	Câncer de pele não melanoma
CBC	Câncer basocelular
CEC	Câncer espinocelular

LISTA DE SIGLAS

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
HU/UFS	Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

SUMÁRIO

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2 REFERÊNCIAS	18
3 NORMAS DA REVISTA	23
4 ARTIGO ORIGINAL	34

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O câncer de pele é o câncer mais incidente no Brasil (FACINA, 2014), apresentando-se assim como um grande problema de saúde pública. O câncer de pele pode ser definido, dentre outras definições, como um distúrbio da proliferação das células da pele que ocorre de forma desordenada e anormal, que podem, progressivamente, invadir e danificar os tecidos e órgãos de um indivíduo (LOWIT; CASCIATO, 2008).

Os principais tipos de câncer de pele são o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, que constituem o grupo dos cânceres de pele não melanoma, e afetam cerca de 75% e 20% dos cânceres de pele, respectivamente, e o melanoma cutâneo (SOUZA et al., 2009) sendo esse último o mais agressivo destes (SILVA et al., 2009). É observada a presença de lesões não-malignas em tecidos adjacentes dos tumores, que podem indicar fatores de risco na gênese das lesões, como a elastose solar. Essa alteração do elástico do derma das partes do corpo expostas à luz solar, caracteriza-se por acentuado aumento do componente elástico, formando massas amorfas ou fibras grossas, fragmentadas e sem orientação. Nos levando a afirmar relação da exposição solar como fator de risco de desenvolvimento de câncer de pele (CINTRA, 2005; BENEDET et al, 2007; DE ALMEIDA; NAI, 2010).

O CBC não tem lesão precursora conhecida, embora hamartomas ou nevos sebáceos possam se transformar nesse tipo de carcinoma. Oitenta e seis por cento dos CBC ocorrem na cabeça e 7%, no tronco e em extremidades. Neoplasias cutâneas do lábio superior são quase sempre CBC, enquanto no lábio inferior são mais provavelmente CEC. O CEC ocorre mais frequentemente em face, mãos e antebraços, sendo a queratose actínica a lesão precursora mais comum. CEC é a malignidade cutânea mais comum no conduto auditivo externo (MIOT e CHIMEN, 2011; NETSCHER et al., 2011).

Histologicamente, a maioria dos CBCs parece originar-se da epiderme e dos folículos pilosos. Alguns autores sugerem que o CBC e o CEC se originam da mesma célula epitelial pluripotente e que outros fatores, como a interação com o estroma, determinariam que tipo de tumor se desenvolveria. Os CBCs são classificados em subtipos com comportamento mais ou menos agressivo, que são nodulares, micronodulares, superficiais, pigmentados, císticos, infiltrativos e

morfeiformes. Os CECs se apresentam como ninhos irregulares de células epidérmicas invadindo a camada dérmica e sua graduação histológica depende do grau de diferenciação celular (CULLIFORD et al., 2009).

Os CBCs podem ser divididos entre os grupos clínicos nodulares-ulcerativos, pigmentados, esclerodermiforme, superficial e outros, como fibroepitelioma, variando entre os autores (MIOT e CHIMEN, 2011). A forma nódulo-ulcerativa é a mais comum delas, se apresenta geralmente como lesão única. Apresenta-se como papula ou nódulo com aspecto de brilho perolado, com presença de telangectasias superficiais visíveis à dermatoscopia, que pode ulcerar por má irrigação. A forma pigmentada é muito parecida, morfologicamente, com a nódulo-ulcerativa. Constitui em diagnóstico diferencial importante de outras lesões pigmentadas, como o melanoma e a ceratose seborreica. O subtipo esclerodermiforme apresenta-se, geralmente, em forma de placa deprimida com limites mal definidos.

Os CBCs se caracterizam à histopatologia por um amontoado de células dispostas em paliçada perifericamente, sendo um comum achado uma fenda entre o parênquima tumoral e o estroma. Diversas outras características dão o diagnóstico diferencial entre os diferentes subtipos histológicos de carcinoma basocelular. A forma sólida é a mais comum nos relatos literário e se apresenta como uma massa nodular que se separa do tecido saudável por um artefato de separação. Pode se apresentar na forma cística, adenoide, anexial e pigmentada. O subtipo superficial se caracteriza por apresentar-se na superfície inferior da epiderme, com proliferação das células basóides em paliçada periférica. Fibroblastos podem ser observados em torno das células neoplasias. A forma esclerodermiforme apresenta vários conglomerados neoplásicos que, de forma geral, infiltram a derme reticular e promovem reações, que geral a reação fibromatosa. Ainda temos o subtipo basoescamoso, com características intermediárias entre CBC e CEC e costuma ser mais agressivo que outros CBCs. Grande parte das lesões (43%) apresentam mais de um subtipo histológico no mesmo tumor, com predominância de um (KOPKE e SCHIMIDT, 2002; FAURSCHOU e WULF, 2007; MIOT e CHIMEN, 2011)

Os CECs podem ser diferenciados pelos seus subtipos também. Os subtipos mais relatados na literatura são os ceratoacantomas, acantolíticos, adenoides, em anel de sinete, verrucoso, de células claras, papilífero e desmoplásticos. Entretanto, observa-se maior relevância para o prognóstico da doença a classificação por grau de diferenciação do tumor, que se divide em bem diferenciado, moderadamente

diferenciado e bem diferenciado; além do grau de infiltração do tumor, que pode ser determinado como CEC *in situ* e outras profundidades, em milímetros (mm) ou utilizando escalas específicas (Clark, TNM, entre outras) (ALAM e RATNER, 2001; RINKER, 2001).

Com o envelhecimento da população, estima-se em cerca de 50% das pessoas brancas com mais de 60 anos desenvolverão algum tipo de neoplasia cutânea (FERREIRA; NASCIMENTO, 2008). Diversos fatores têm sido atribuídos como risco para o desenvolvimento dessas neoplasias, tais como: cor da pele, horário de exposição, residir em país tropical, idade elevada e uso de imunossupressão crônica (CAPICHE et al, 2018; IMANICHI et al, 2017; POPIM, 2008). Entretanto, fatores culturais, demográficos, socioeconômicos e políticos se apresentam como fatores de risco diferentes às determinadas populações. A qualidade da atenção, acesso à informação e facilidade de diagnóstico se apresentam como fatores prognósticos importantes nas diversas regiões do país (YAMAMOTO et al, 2018).

Dentre os fatores de risco, a exposição solar é o principal. A incidência de luz solar e a altitude da região parece ter influência direta na incidência de casos de neoplasia cutânea (KIRCHHOFF, 2000). O desenvolvimento de elastose solar para evidenciar isso nos exames histopatológicos das lesões cutâneas, que apresentam esse padrão na adjacência dos tumores malignos de pele (CINTRA, 2005; BENEDET et al, 2007). Outros fatores recorrentes na literatura são doenças cutâneas prévias, cicatrizes e exposição crônica à fatores químicos, que costumam causar cânceres de pele a longo prazo (POPIM, 2008). Exposição solar excessiva é o principal fator de risco, principalmente em países localizados na faixa tropical e subtropical do globo, como o Brasil, destacando-se a região Nordeste. Contudo, existem ainda vários outros fatores que podem estar relacionados como genodermatoses, imunossupressão e pele clara. Quanto à cor da pele, o estado da Paraíba destaca-se por ter, segundo o IBGE, um percentual de brancos (36,4%) maior que a média (28,8%) e um percentual de negros (4,9%) menor que a média da região Nordeste (8,1%) (RICHARD e GOGAU, 2000).

Embora a taxa de mortalidade dos cânceres de pele não melanoma seja baixa, a morbidade é elevada em decorrência das lesões que surgem, sobretudo na região como face, orelhas, pescoço, couro cabeludo, ombros e dorso (BROETTO et al, 2012). A utilização de mapas para análises espaciais epidemiológicas se tornou

um instrumento de grande importância nas ações de vigilância em saúde (ROJAS et al., 1999). Os instrumentos de geoprocessamento possuem uma larga e crescente aplicação na área da saúde (BARCELOS e BASTOS, 1996; NASCIMENTO et al., 2007; NUCKOLS et al., 2004; POULSTRUP e HANSEN, 2004; RUSHTON, 2003; VERKASALO et al., 2004). Agravos como casos de câncer têm sido objeto por meio desta técnica (NUCKOLS et al., 2004; BREWER, 2006; HOLOWATY et al., 2010; KINOSHITA et al., 2007; RUSHTON et al., 2006).

O Boletim “Estimativas 2018” do Governo do Estado de Sergipe, responsável pelo Registro de Câncer de Base Populacional no Estado, apresentou a estimativa de números de casos novos de câncer não-melanoma. O número total estimado de cânceres no Estado é de 9.320, e destes, 46% foram de pele não-melanoma na população estimada pelo IBGE de 2.288.116 (LIMA, 2017) e este estudo pode corroborar para consolidar o Registro de Câncer no Estado, pois nos propomos a fazer busca ativa nos exames de biópsia de um dos centros de referência em câncer de pele em Sergipe.

A importância do diagnóstico precoce nos cânceres de pele se dá pelos altos índices de cura nos CBC e CEC quando detectados precocemente, de acordo com a instituição de tratamentos adequados (MIOT e CHIMEN, 2011). Esse tratamento varia de acordo com a localização, tipo histológico, tamanho e outros fatores (FIGUEIREDO GATTI, 2016; OWCZAREK et al, 2015; SARAIVA, 2004).

Dentre as opções terapêuticas, se destacam as cirúrgicas que abarcam a exérese cirúrgica, técnicas cirúrgicas micrográficas, criocirurgia, curetagem seguida de eletrocoagulação; e as técnicas não cirúrgicas, que incluem a terapia fotodinâmica, imunomodulação tópica e interferons. Os melhores resultados ainda são observados com as terapias cirúrgicas, por sua menor taxa de recorrência, capacidade de laudo histopatológico, determinação de adequação das margens e bons resultados estéticos, dependendo da lesão (JANSEN et al, 2019; KAMATH, 2018; FIGUEIREDO GATTI, 2016; OWCZAREK et al, 2015).

O Hospital Universitário de Sergipe (HU/UFS) é a maior referência do Sistema Único de Saúde no manejo de lesões cutâneas (pelo Departamento de Dermatologia e pela Cirurgia de Cabeça e Pescoço) do Estado de Sergipe. Dentre as neoplasias malignas tratadas, destacam-se o CPNM pela sua alta incidência. Desta forma, faz-se necessário estudo das características epidemiológicas dos pacientes e anatomopatológicas dos tumores de pele tratados.

Tendo em vista que os perfis epidemiológicos se modificam em diferentes regiões, estados, microrregiões e municípios, é mister a produção científica a fim de analisar dados e traçar o perfil epidemiológico da população sergipana, em suas diversas regiões. Este projeto tem por objetivo analisar a distribuição de incidência de casos de câncer de pele no Estado de Sergipe por meio de um estudo ecológico, calcular as taxas de incidência por município/microrregiões e ano, analisar espacialmente as variáveis determinadas e, com estas informações, criar um banco de dados sobre o câncer de pele do serviço de referência de Sergipe, iniciando com um recorte cronológico, podendo ampliar o mesmo.

2 REFERÊNCIAS

- ALAM, M.; RATNER, D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 13, p. 975-983, 2001.
- KOPKE, L. F. F.; SCHIMIDT, S. M. Carcinoma basocelular. **An Bras Dermatol**, v. 77, n. 3, p. 249-285, 2002.
- FAURSCHOU, A.; WULF, H. C. Ecological analysis of the relation between sunbeds and skin cancer. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 23, n. 4, p. 120-125, 2007.
- ANDRADE, P. et al. Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a Department of Dermatology: a 5 year review. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 87, n. 2, p. 212-219, 2012.
- BARCELLOS, C.; BASTOS, F. I. **Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível?** *Cadernos de Saúde Pública*, 12 (3), p. 389-397, 1996.
- BARKSDALE, S. K.; O'CONNOR, N.; BARNHILL, R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis, and development of subsequent skin cancers. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 6, n. 3, p. 625-638, 1997.
- BARUCCI, F. M. P. et al. Perfil e características anatômopatológicas em 100 pacientes com câncer de pele não melanoma. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 44, n. 3, p. 124-129, 2015.
- BATTISTI, R. et al. Avaliação do perfil epidemiológico e da mortalidade dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário no município de Florianópolis-SC, Brasil. **An bras dermatol**, v. 84, n. 4, p. 335-42, 2009.
- BENEDET, L. et al. Avaliação clínica e histopatológica dos pacientes portadores de carcinoma basocelular diagnosticados no instituto de diagnóstico anátomo-patológico em Florianópolis-SC de janeiro a fevereiro de 2004. **ACM Arq Catar Med**, v. 36, n. 1, p. 37-44, 2007.
- BREWER, C.A. **Basic Mapping Principles for Visualizing Cancer Data Using Geographic Information Systems (GIS)**. *American Journal Preventive Medicine*, 30(Suppl 2):S25-36, 2006.

BROETTO, J. et al. Tratamento cirúrgico dos carcinomas basocelular e espinocelular: experiência dos Serviços de Cirurgia Plástica do Hospital Ipiranga. **Rev. bras. cir. plást**, v. 27, n. 4, p. 527-530, 2012.

BROWN, C. I.; PERRY, A. E. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. **The American journal of dermatopathology**, v. 22, n. 2, p. 123-125, 2000.

CASTRO, IA et al. Ceratoses actínicas. **Revista HCPA. Porto Alegre. Vol 26, n. 2 (ago. 2006), p. 66-72**, 2006.

CHINEM, V. P.; MIOT, H. A. Epidemiology of basal cell carcinoma. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 292-305, 2011.

CINTRA, M.L. Anatomia Patológica – Dermatopatologia. FCM/Unicamp 2005. (fcm.unicamp/Dep/Anatomia), 2005.

CULLIFORD, A. Dermatologia para cirurgias plásticas. In: eds. **Grabb & Smith cirurgia plástica**. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p.103-12.

DE ALMEIDA, A.M.P.; NAI, G.A. Câncer de pele e sua associação com dano solar, 2010.

DE PAULA, AAP et al. Carcinoma epidermóide do pênis: considerações epidemiológicas, histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 243-252, 2005.

DEDIVITIS, Rogério A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 70, n. 1, p. 35-40, 2004.

FAURSCHOU, Annesofie; WULF, Hans Christian. Ecological analysis of the relation between sunbeds and skin cancer. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 23, n. 4, p. 120-125, 2007.

FERREIRA, F. R.; NASCIMENTO, L. F. C. Skin cancer in Taubaté (SP)–Brazil, from 2001 to 2005: a prevalence study. **An Bras Dermatol**, v. 83, n. 4, p. 317-22, 2008.

FIGUEIREDO GATTI, Eduardo et al. Cirurgia micrográfica de Mohs: análise de 39 casos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 3, 2016.

HOLLOWATY, E. J.; NORWOOD, T. A.; WANIGARATNE, S.; ABELLAN, J. J.; BEALE, L. Feasibility and utility of mapping disease risk at the neighbourhood level

within a Canadian public health unit: an ecological study. **International Journal of Health Geographics**, 9(21), p.1-14, 2010.

Hospital A. C. Camargo (Brasil). Pele Não Melanoma. 2015.

IMANICHI, Danielle et al. Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil. **Diagn. tratamento**, v. 22, n. 1, p. 3-7, 2017.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. TNM: classificação de tumores malignos. 6a ed. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2004.

JANSEN, Maud HE et al. Commentary on “Long-Term Follow-Up Results of Topical Imiquimod Treatment in Basal Cell Carcinoma”. **Dermatologic Surgery**, v. 45, n. 1, p. 144-145, 2019.

JOHNSON, Timothy M. et al. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 26, n. 3, p. 467-484, 1992.

KAMATH, Preetha et al. A Review on Imiquimod Therapy and Discussion on Optimal Management of Basal Cell Carcinomas. **Clinical drug investigation**, p. 1-17, 2018.

KIRCHHOFF, V. W. J. H. et al. A variação sazonal da radiação ultravioleta solar biologicamente ativa. **Brazilian Journal of Geophysics**, v. 18, n. 1, p. 63-73, 2000.

Koogan; 2009. p.103-12.

KOPKE, Luis Fernando Figueiredo; SCHIMIDT, Sílvia Maria. Carcinoma basocelular. **An Bras Dermatol**, v. 77, n. 3, p. 249-285, 2002

LETO, Maria das Graças Pereira et al. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, n. 2, p. 306-317, 2011.

LIMA, C. A. **Estimativas – 2018**. Incidência de câncer no Estado de Sergipe e nas suas regiões de saúde. 2017

MACHADO FILHO, Carlos D.'Apparecida S. et al. Neoplasias malignas cutâneas: estudo epidemiológico. **An. bras. dermatol**, v. 71, n. 6, p. 479-84, 1996.

MAJEWSKI, Slawomir; JABLONSKA, Stefania. Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations?. **Archives of dermatology**, v. 138, n. 5, p. 649-654, 2002.

NASCIMENTO, L.F.C. et al. Análise espacial da mortalidade neonatal no Vale do Paraíba, 1999 a 2001. **Revista de Saúde Pública**, 41(1), p.94-100, 2007.

NETSCHER, D. T.; et al. Cutaneous malignancies: melanoma and nonmelanoma types. **Plast Reconstr Surg**. 2011;127(3):37e-56e.

NUCKOLS, J. R.; WARD, M. H.; JARUP, L. Using Geographic Information Systems for Exposure Assessment in Environmental Epidemiology Studies. **Environmental Health Perspectives**, 112(9), p. 1007-1015, 2004.

NUNES, Daniel Holthausen et al. Incidência do carcinoma de células escamosas da pele na cidade de Tubarão (SC)-Brasil nos anos de 2000, 2003 e 2006. **An Bras Dermatol**, v. 84, n. 5, p. 482-8, 2009.

OBERYSZYN, Tatiana M. Non-melanoma skin cancer: importance of gender, immunosuppressive status and vitamin D. **Cancer letters**, v. 261, n. 2, p. 127-136, 2008.

OWCZAREK, W. et al. Recommendations on the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma prepared by the Oncology Department of the Polish Dermatology Society and the Melanoma Academy Department of the Polish Society of Oncological Surgery. **Oncol Clin Pract** 2015;11(5):246-255.

PELUCCHI, C. et al. Risk Factors for Histological Types and Anatomic Sites of Cutaneous Basal-Cell Carcinoma: An Italian Case–Control Study. **Journal of Investigative Dermatology**. Milão, 19/10/2006. volume 127, Caderno p. 935-944. 2007

POPIM, R. C. et al. Câncer de pele: uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 1331-1336, 2008

POULSTRUP, A.; HANSEN, H.L. Use of GIS and Exposure Modeling as Tools in a Study of Cancer Incidence in a Population Exposed to Airborne Dioxin. **Environmental Health Perspectives**, 112(9), p.1032–1036, 2004.

RICHARD, G. GOGAU, M. D. Connexins: a Connection With the Skin Squamous Cell Carcinoma. **Exp Dermatol Review**, 2000. 9: p. 77-96.

RINKER, M. H. et al. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. **Cancer Control**, v. 8, n. 4, p. 354-363, 2001.

ROJAS L.I.; BARCELLOS C.; PEITER P. **Utilização de mapas no campo da epidemiologia no Brasil**. Informe Epidemiológico do SUS,8(2), p.27-35, 1999.

RUSHTON, G. Public Health, GIS, and Spatial Analytic Tools. **Annual Reviews of Public Health**, 24, p. 43-56, 2003

RUSHTON, G.; ARMSTRONG, M.P.; GITTNER, J.; GREENE, B.R.; PAVLIK, C.E.; WEST, M. M.; ZIMMERMAN, D. L. Geocoding in cancer research a review. **American Journal of Preventive Medicine**,30(Suppl 2), p.S16-24, 2006.

SALMON, P. et al. Surgical excision of skin cancer: the importance of training. **British Journal of Dermatology**, v. 162, n. 1, p. 117-122, 2010.

SCANAVINI JUNIOR, Rui Carlos et al. Estudo dos fatores prognosticos do carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço. 2005.

SILVA, C. A., et al. A Ciência Cosmética como instrumento da Saúde Pública: uso correto de fotoprotetores. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, p. 159- 165, 2009.

SOUZA, M. C. M. R. et al. Câncer de pele: hábitos de exposição solar e alterações cutâneas entre agentes de saúde em um município de Minas Gerais. **Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro**, v. 1, p. 1945-1956, 2016.

VERKASALO, P. K. et al. Cancer risk near a polluted river in Finland. **Environmental health perspectives**, v. 112, n. 9, p. 1026, 2004.

WAKEFIELD, J. Ecological studies revisited. **Annual Review of Public Health**, 29, p.75-90, 2008.

YAMAMOTO, Ana Letícia Campos; CORRÊA, Marcelo de Paula; CCOYLLO, Odón Roman Sánchez. Validation and Analysis of UV Radiation Time Series Collected in Different Peruvian Sites. **Revista Brasileira de Meteorologia**, v. 33, n. 2, p. 298-305, 2018.

3 NORMAS DA REVISTA

3.1 NORMAS DA REVISTA

3.2 INFORMAÇÕES GERAIS

O periódico Anais Brasileiros de Dermatologia, indexado nas bases de dados *MedLine*, *Web of Science*, *Scopus*, *Embase – Excerpta Medica*, *Latindex*, *LILACS*, *Periódica*, *Tropical Diseases Bulletin (TDB)* –, e incluído na coleção da biblioteca eletrônica SciELO Brasil, é uma publicação bimestral destinada à divulgação de trabalhos técnico-científicos inéditos, resultantes de pesquisas ou revisões de temas dermatológicos e correlatos. Permutas com outras publicações poderão ser aceitas e, conforme consta no Estatuto da Sociedade Brasileira de Dermatologia, sua distribuição é gratuita aos seus associados.

Os Anais Brasileiros de Dermatologia seguem os "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (normas de Vancouver), cujo texto original atualizado está disponível no endereço eletrônico www.icmje.org. Trabalhos originados de experimentos em seres humanos e animais devem atender às normas oficiais vigentes (Resolução CNS 466/12). Pesquisas que envolvam intervenção em seres humanos e animais precisam ter aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, que deve ser informada nos manuscritos.

A submissão aos Anais Brasileiros de Dermatologia requer que os manuscritos não tenham sido publicados anteriormente, exceto na forma de resumos, e nem estejam sendo considerados para publicação em outros periódicos.

Os originais recebidos são encaminhados a especialistas para emissão de pareceres. Nomes de autores e de pareceristas são mantidos em sigilo. Nomes de instituições, cidades, estados e países, onde o trabalho foi realizado, deverão ser omitidos no título e no corpo do texto no início da submissão. Os autores são informados quanto aos pareceres emitidos e devem cuidar da revisão dos originais quando sugeridas modificações substanciais.

As opiniões e declarações contidas na revista são de responsabilidade única e exclusiva de seus autores, não sendo, necessariamente, coincidentes com as da Equipe Editorial, do Conselho Consultivo ou da Sociedade Brasileira de Dermatologia. A Equipe Editorial dos Anais Brasileiros de Dermatologia e a Sociedade Brasileira de Dermatologia não garantem nem endossam os produtos ou serviços anunciados – as propagandas são de responsabilidade única e exclusiva dos anunciantes – nem qualquer promessa relacionada a serviço ou produto anunciado na revista.

3.3 NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DOS ORIGINAIS

3.4 DESENVOLVIMENTO, ELEMENTOS ESSENCIAIS

Encaminhar os originais por meio do sistema de submissão *online*, de acordo com as orientações do mesmo. A fonte a ser utilizada deverá ser Times New Roman, tamanho 12. Optar pela seção a que se destina o manuscrito e verificar o título completo do artigo, os nomes dos autores, por extenso e abreviados, suas afiliações, com o nome da instituição a que estão vinculados, cidade, estado e país, local em que o trabalho foi realizado, com nome da instituição, o endereço completo do autor correspondente, seus telefones, e-mail, eventual suporte financeiro e conflitos de interesse. Informar ainda, em declaração assinada pelo autor principal, a participação específica de

cada autor na execução do trabalho, quando solicitada pelo Conselho Editorial (veja adiante em "Critérios de autoria").

Indicar, no mínimo, três e, no máximo, dez descritores (palavras-chave), em inglês e português, que identifiquem os assuntos tratados no texto e que estejam incluídos na publicação da Bireme "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS), disponível no endereço <http://decs.bvs.br> ou no *Medical Subject Headings (MeSH)*, do *Index Medicus*, disponível no endereço www.nlm.nih.gov/mesh.

3.5 CRITÉRIOS DE AUTORIA

A inclusão como autor subentende substancial contribuição intelectual na elaboração do trabalho, que compreende a participação na concepção e no planejamento do estudo, na obtenção, análise e interpretação dos dados, na redação ou revisão crítica do manuscrito e na aprovação de sua versão final.

Outras participações, como obtenção de financiamento, simples coleta e catalogação de dados, auxílio técnico na execução de rotinas, encaminhamento de pacientes, interpretação de exames de rotina e chefia de serviço ou departamento, que não estejam diretamente envolvidas no estudo, não constituem critérios para autoria. Entretanto, caso tenham contribuído substancialmente para o estudo, merecerão citação nos "Agradecimentos", ao final do texto, para o que será preciso autorização escrita dos responsáveis.

3.6 REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas completas, em ordem de citação, devem incluir apenas as publicações mencionadas na matéria e obedecer aos "Requisitos de Uniformidade para Manuscritos Submetidos a Periódicos Biomédicos" (estilo Vancouver). Os títulos de periódicos devem ser abreviados como no *Index Medicus*, cuja lista de abreviaturas pode ser obtida na publicação da *NLM List of Serials Indexed for Online Users*, que está disponível no endereço <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>. É de responsabilidade dos autores a exatidão das referências bibliográficas.

Exemplos mais comuns

Artigo de periódico

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.

Se o artigo tiver vários autores, mencionar, no máximo, seis; havendo mais, citar os seis primeiros, seguidos da expressão "*et al.*".

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK *et al.* Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res*. 2002;935:40-6.

Capítulo de livro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Tese ou dissertação

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Nery JAC. Reação na hanseníase: uma descrição epidemiológica [tese]. Niterói (RJ): Universidade Federal Fluminense; 1995. 129 p.

Livro

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

Portal da internet

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>. Saude.gov.br [Internet]. Prevalência da hanseníase no Brasil, macrorregiões e estados, 1985 - 2003 [acesso 22 fev 2005]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/hansen_prevalencia.pdf. No caso de uma referência existir somente na internet, conservar cópia do arquivo para fornecer a leitores interessados, no caso de mudança ou desativação da URL.

Está disponível, também, uma [lista completa de exemplos de citações bibliográficas](#) (requer [Adobe Acrobat Reader](#)).

Ilustrações

As ilustrações compreendem quadros, tabelas, gráficos, figuras e vídeos, justificando-se sua inclusão apenas quando servirem, efetivamente, para complementar as informações do texto ou simplificar sua compreensão. Por esse motivo, serão aceitas somente até o limite determinado para o tipo de artigo, salvo melhor juízo da Equipe Editorial.

Referir as ilustrações no texto e numerá-las em algarismos arábicos, em sequência própria para cada tipo, conforme a ordem de entrada.

Anexar todas as ilustrações nos campos apropriados disponíveis no sistema de submissão.

Inserir imagens digitalizadas sob a forma de arquivos nos formatos com extensão ".jpg" e resolução mínima de 300 dpi. Vídeos poderão ser aceitos até 10 MB com extensões ".mpg", ".avi" e ".wmv".

Quadros, tabelas e gráficos

Os quadros servem para apresentação tabular de informações textuais, sem dados estatísticos, ao contrário das tabelas, que têm por objetivo indicar resultados numéricos e valores comparativos, permitindo avaliação estatística. Nos gráficos, os dados são apresentados sob a forma de desenho, preferencialmente como diagramas de barras ou circulares.

Quadros, tabelas e gráficos devem ter título sucinto e claro, com explicações, se necessárias, como notas de rodapé.

Se, nos quadros e nas tabelas, forem usados dados de outra fonte, publicados ou não, será necessário obter permissão e informar a autoria, a data e a localização dos dados. A fonte deverá ser citada nas referências, e os créditos devem aparecer abaixo do quadro, tabela ou gráfico.

Figuras e vídeos

Figuras compreendem as demais formas de ilustração, principalmente fotografias e fotomicrografias, devendo ser informado método de coloração e aumento. Anexar as fotos na extensão ".jpg", e especificar e identificar as legendas com a respectiva numeração.

Se uma figura já tiver sido publicada, mencionar a fonte original e enviar permissão por escrito do detentor dos direitos autorais para a sua reprodução. Documentos de domínio público constituem exceção.

Para os vídeos, é necessário inserir legendas contendo informações, como título do manuscrito, autoria, instituição e outros comentários pertinentes.

Para usar fotografias de pacientes, sua identidade deverá ser resguardada; do contrário, será preciso anexar-lhes permissão, por escrito, para divulgação (v. "Proteção dos direitos e privacidade dos pacientes que participam de pesquisas").

Proteção dos direitos e privacidade dos pacientes que participam de pesquisas

Informações que permitam identificar participante de pesquisa ou relato de caso clínico não devem ser publicadas sob a forma de descrições, fotografias ou genealogias, a menos que a informação seja essencial para os propósitos científicos, e o paciente, ou seu responsável, dê permissão, por escrito, para a publicação.

O consentimento, por escrito, para esses propósitos exige que se mostre ao paciente, ou ao responsável, o manuscrito a ser publicado. Na publicação deverá constar que se obteve a autorização.

Na busca do anonimato, nunca alterar nem falsificar os dados do paciente. Omitir os detalhes que sirvam para identificar as pessoas, caso não sejam essenciais.

Não usar o nome do paciente, suas iniciais ou registro que lhe tiver sido conferido no hospital, especialmente no material ilustrativo.

Quando se tratar de experimentação com animais, deverá ser informada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal da instituição onde foi realizada a pesquisa.

Reprodução de imagens

O periódico poderá permitir o direito de reprodução de imagens mediante solicitação prévia aos editores, desde que citada a fonte e dados os devidos créditos a todos os envolvidos.

Unidades de medida e abreviações

Abreviações não são permitidas no Título nem recomendáveis no Resumo, exceto em situações excepcionais. O termo completo deverá preceder a abreviatura quando esta for utilizada pela primeira vez no texto.

Todas as medidas devem estar de acordo com o Sistema Internacional de Medidas (SI), encontradas no portal <http://physics.nist.gov/cuu/Units/units.html>. Informar as temperaturas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mmHg).

Conteúdo

Redigir o original para publicação nos Anais Brasileiros de Dermatologia e enquadrá-lo em uma das diferentes seções da revista:

3.7 EDUCAÇÃO MÉDICA CONTINUADA

Autores são convidados pelos Editores dos Anais Brasileiros de Dermatologia a elaborar artigos aprofundados sobre temas de grande interesse científico, no campo da Dermatologia, visando à atualização.

Autores não convidados, interessados em colaborar com esta seção, devem entrar em contato prévio com a Equipe Editorial do periódico, antes de submeter seus trabalhos.

Os manuscritos devem conter, obrigatoriamente:

Resumo, em inglês e português, com, no máximo, 250 palavras. Além de Introdução, sugerem-se os seguintes tópicos, se pertinentes: Histórico; Epidemiologia; Etiopatogenia; Aspectos clínicos; Classificação; Diagnóstico clínico, laboratorial e diferencial; Evolução; Prognóstico; Tratamento. O texto deve ter, no máximo, 10.000 palavras, excluídas ilustrações e referências bibliográficas. É obrigatório apresentar referências bibliográficas recentes. Serão permitidas 12 ilustrações, no máximo. Ao final do texto, incluir um teste de avaliação com 10 questões de múltipla escolha, de quatro alternativas, sendo apenas uma correta, para efeito de apuração de créditos relativos ao programa de Educação Médica Continuada da Sociedade Brasileira de Dermatologia. As questões devem atender aos princípios de elaboração da Educação Médica Continuada, disponíveis no site: <http://www.anaisdedermatologia.org.br/normas>.

3.8 INVESTIGAÇÃO

Artigo original, abrangendo estudos observacionais e de intervenção, caracterizados como ensaios controlados e randomizados; estudos quanto à fisiopatogenia das doenças e/ou sobre associações nosológicas; estudos sobre testes diagnósticos e prognósticos, assim como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter, no máximo, 6.000 palavras, excluídas ilustrações e referências bibliográficas. No manuscrito, deverão constar a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e o número do protocolo do documento. O número máximo de referências é 50 e o de ilustrações, dez. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de seis autores para artigos desta seção. Entretanto, poderão admitir, em caráter excepcional e a juízo da Equipe Editorial, maior número de autores em trabalhos de maior complexidade, que deverão ser acompanhados de justificativa convincente da participação excedente. Incluir os seguintes tópicos:

1. Introdução;
2. Métodos;
3. Resultados;
4. Discussão;
5. Conclusão;
6. Referências.

Estruturar o Resumo, em inglês e português, com, no máximo, 250 palavras, nos seguintes tópicos:

1. Fundamentos (estado atual do conhecimento);
2. Objetivos;
3. Métodos;
4. Resultados;
5. Limitações do estudo;
6. Conclusões (com nível exato de significância da estatística clínica para evitar especulação).

3.9 CASO CLÍNICO

Relatar um ou mais casos com justificada razão para publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações diagnósticas e terapêuticas, efeitos terapêuticos adversos relevantes ou inusitados). No sistema de submissão os autores terão que responder a duas questões essenciais: 1. O que já se sabe sobre este tópico?; 2. O que este artigo acrescenta? O texto não deve exceder 1.000 palavras, excluídas ilustrações e referências. São permitidas, no máximo, seis ilustrações e dez referências bibliográficas. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção. Os seguintes tópicos devem ser contemplados:

- Resumo, em inglês e português, com, no máximo, 120 palavras;
- Introdução;
- Relato do(s) Caso(s);
- Discussão;
- Referências.

3.10 DERMATOPATOLOGIA

Esta seção inclui temas que enfatizem importantes aspectos dermatopatológicos.

Utilizar, no máximo, 150 palavras no Resumo, em inglês e português.

O texto não deve exceder 1.000 palavras, excluídas ilustrações e referências. São permitidas, no máximo, cinco ilustrações e dez referências bibliográficas. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.11 REVISÃO

Artigo habitualmente elaborado, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência, que se destina a abordar, de forma aprofundada, o estado atual do conhecimento referente a temas de importância clínica, com ênfase em aspectos como causa e prevenção de dermatoses, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico, devendo compreender, de preferência, análises críticas e sistemáticas da literatura (medicina baseada em evidências científicas), assim como metanálises. Poderão ser consideradas, sem convite, análises sistemáticas e metanálises. O texto deve ter, no máximo, 10.000 palavras, excluídas ilustrações e referências bibliográficas.

São permitidas, no máximo, dez ilustrações. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de seis autores para artigos desta seção. Entretanto, poderão admitir, em caráter excepcional, maior número de autores em trabalhos de maior complexidade, que deverão ser acompanhados de justificativa convincente da participação excedente.

As referências bibliográficas devem ser recentes. Apresentar, obrigatoriamente, os seguintes tópicos: Resumo, em inglês e português, com não mais do que 250 palavras; Introdução; Métodos, quando se tratar de revisão sistemática e metanálise. Os demais tópicos ficam a critério do autor.

3.12 DERMATOLOGIA TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA (IMAGENS, INVESTIGAÇÃO)

Esta seção destina-se a privilegiar a publicação de trabalhos que têm como ênfase as doenças infecciosas e parasitárias com repercussão dermatológica, incluindo a hanseníase, a leishmaniose

tegumentar, as doenças sexualmente transmissíveis e AIDS, entre outras. Compreende documentações por imagens clínicas, histopatológicas ou de outros exames complementares representativas de casos clínicos relevantes, assim como trabalhos de investigação referentes a essa área do conhecimento. O corpo do texto poderá ser contínuo, com no máximo 500 palavras, ou subdividido em tópicos, com no máximo 750 palavras, se no formato de investigação. Deve-se incluir resumo não estruturado, em inglês e português, com máximo de 100 palavras, sendo permitidas quatro ilustrações e dez referências. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.13 IMAGENS EM DERMATOLOGIA

Esta seção destina-se à publicação de imagens que sejam relevantes ao diagnóstico e tratamento de dermatoses, assim como permitir a descrição de novas tecnologias (Dermatoscopia, Microscopia Confocal a Laser, Imagens Radiológicas, etc.) de interesse do dermatologista.

Resumo com 80 palavras, no máximo, em inglês e português. O texto não deve exceder 800 palavras, cinco ilustrações e dez referências.

Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.14 QUAL O SEU DIAGNÓSTICO?

Destina-se ao relato de um único caso de interesse indiscutível em que se questiona o diagnóstico final da enfermidade. Compreende: Relato do caso; Discussão; Referências.

O Relato do Caso está limitado a 150 palavras e a Discussão, a 350 palavras, excetuando-se as ilustrações e referências. Serão permitidas quatro ilustrações e 10 referências bibliográficas. Deve constar Resumo em português e inglês de, no máximo, 100 palavras.

Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.15 CARTAS

Esta seção se destina à publicação mais rápida de comunicações sucintas originárias de estudos mais simples, que incluem:

a) Cartas/Caso clínico (Case letters) – breves relatos de casos ou de novas reações adversas a drogas;

b) Cartas/Investigação (Research letters) – trabalhos de investigação de menor complexidade, como pequenas séries de casos, divulgação de resultados preliminares de pesquisas originais e relatórios iniciais de ensaios terapêuticos.

O texto deve ser contínuo, sem divisão por tópicos, com no máximo 750 palavras, sendo permitidas três ilustrações (não subdivididas) e cinco referências. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.16 CORRESPONDÊNCIA

Esta seção admite comentários, opiniões ou respostas a questionamentos decorrentes de artigos publicados neste periódico, até dois números precedentes, cujo texto deve ser contínuo e não exceder 400 palavras. Toda correspondência estará sujeita à análise, revisão e aprovação da Equipe Editorial. Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.17 ARTIGOS ESPECIAIS

Artigos sob convite que se destinam a abordar temas específicos, tais como: questões relacionadas a publicações científicas; epidemiologia e bioestatística aplicadas à dermatologia; abordagem de técnicas fotográficas ou de imagem; memórias, com abordagem de aspectos históricos de interesse dermatológico, como comemorações de fatos marcantes no desenvolvimento da Medicina ou da Dermatologia, biografias e comemorações referentes a figuras relevantes da Dermatologia nacional e internacional; e necrológios.

O texto deve conter, no máximo, 10.000 palavras, excluídas ilustrações e referências bibliográficas. São permitidas, no máximo, 30 referências bibliográficas e seis ilustrações. Deverá ser elaborado um resumo (em português e em inglês), com, no máximo, 250 palavras. Os artigos serão submetidos à revisão da Equipe Editorial.

Os Anais consideram aceitável o limite máximo de quatro autores para artigos desta seção.

3.18 INFORMES

Os Informes são notícias sobre eventos, atividades da Sociedade Brasileira de Dermatologia, pessoas ou fatos relevantes para a Dermatologia, assim como publicações de livros e teses de interesse para essa área, acompanhadas ou não de resenhas.

3.19 SUPLEMENTOS

Em caráter excepcional e a critério da Equipe Editorial dos Anais, poderão ser publicados suplementos com artigos que estarão sujeitos às mesmas normas de publicação e ao processo de revisão do periódico.

Artigos de outros temas, considerados relevantes e elaborados sob convite dos editores, poderão ser incluídos na seção de Artigos Especiais.

Submeter seu manuscrito para avaliação do Corpo Editorial do periódico no endereço eletrônico que se segue: <http://www.sgponline.com.br/abd/sgp/>.

Todos os documentos, como Consentimento de uso para publicação, Conflito de interesses, Autorização para publicação de fotografias e Participação no trabalho, estão disponíveis no site do periódico. Estes documentos devem ser assinados por todos os autores participantes e anexados no sistema ao se submeter o manuscrito. Autorização para publicação de fotografias só se faz necessária quando identifica a face do paciente por completo. O documento de Participação no trabalho só será solicitado pelos editores se houver necessidade.

Contato do periódico:

a/c Anais Brasileiros de Dermatologia Av. Rio Branco, nº 39, 18º andar
20090-003 Rio de Janeiro – RJ abd@sbd.org.br

3.20 CONSENTIMENTO DE USO PARA PUBLICAÇÃO

CEDENTE(S):

Nome completo:
Nacionalidade:
Profissão:
RG: CPF/MF:
Tel.: ()
Endereço:

CESSIONÁRIA:

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 42174094/0001-65, com sede na Av. Rio Branco, nº 39, 18º andar, Centro – Rio de Janeiro (RJ).

Obra: (Inserir o título da obra).

1 – O(s) CEDENTE(S) declara(m) que a obra referida acima é original e de sua exclusiva autoria; que não está sendo submetida a nenhum veículo de comunicação com objetivo de publicação e que foram obtidas todas as autorizações para citação de fontes, responsabilizando-se perante a CESSIONÁRIA por quaisquer violações ou ofensas aos direitos de terceiros, decorrentes, eventualmente, do conteúdo da obra ou por ela caracterizados, trate-se de direitos autorais ou de quaisquer outros direitos, isentando a CESSIONÁRIA de qualquer responsabilidade ou participação nesses atos e suas consequências e efeitos. Assim, na qualidade de titular(es) e detentor(es) da totalidade dos direitos autorais da obra, o(s) CEDENTE(S), neste ato, cede(m) e transfere(m) à CESSIONÁRIA, em caráter definitivo, exclusivo e a título gratuito, a totalidade dos direitos patrimoniais de autor sobre ela, incluindo as imagens de sua propriedade constantes na obra.

2 – Por este ato, desde já, fica transferida à CESSIONÁRIA a totalidade dos direitos patrimoniais de autor incidente sobre a obra"____",para reprodução de natureza editorial e/ou comercial, para publicação impressa, eletrônica, eletromagnética, digital e/ou composição multimídia, para modificação, alteração, tradução, reprodução, distribuição sem limite de quantidade e/ou área geográfica do Brasil e/ou exterior, em qualquer idioma, ou seja, a presente cessão abrange todas as formas de utilização, sem que seja necessária autorização prévia, podendo a obra, ainda, ser utilizada no todo ou em parte.

3 – O(s) CEDENTE(S) declara(m) ser o(s) único(s) responsável(eis) pelas reproduções de texto(s) e/ou imagens contidas na obra aqui cedida, bem como pela veracidade e exatidão dos créditos e copyright.

4 – O(s) CEDENTE(S) não dispensa(m) a citação do seu crédito autoral na publicação da obra cujos direitos são aqui cedidos.

5 – A Sociedade Brasileira de Dermatologia , entretanto, concederá ao(s) CEDENTE(S) o direito de republicar a obra em qualquer coleção impressa e/ou eletrônica, sem cobrança de nenhum valor, desde que: a obra já tenha sido publicada na revista de propriedade da CESSIONÁRIA intitulada ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA; solicite o consentimento prévio dos editores desta revista e faça a devida referência à mesma na nova publicação.

6 – A presente cessão entra em vigor na data da assinatura deste termo. Porém, caso a obra não seja aceita pelo Conselho Consultivo da Revista da CESSIONÁRIA, intitulada ANAIS BRASILEIROS

DE DERMATOLOGIA, ou não seja publicada na mesma revista em um prazo de cinco anos contados da data da assinatura deste termo, a presente cessão perderá seu efeito, retornando ao(s) CEDENTE(S), automaticamente, a totalidade dos direitos patrimoniais aqui cedidos.

_____, ____ de _____ de _____ (inserir local e data no documento).

Ass.

CEDENTE: _____

3.21 AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE FOTOGRAFIAS

Nome completo:

Nacionalidade:

Profissão:

RG:

CPF:

Endereço:

Nome do responsável legal (se for o caso):

Grau de parentesco:

Nome do médico:

Objeto: Fotografias do(s) OUTORGANTE(S) datadas de _____ (inserir data e descrição das fotografias, com diagnóstico).

Neste ato, a título gratuito, autorizo, por prazo indeterminado e sem limites de território, a SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 42174094/0001-65, a reproduzir a minha imagem fixada nas fotos, objeto desta autorização, para publicação na sua revista científica intitulada ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA, bem como na sua página na internet www.anaisdedermatologia.com.br, sem limite de tiragem e para todos os fins científicos e educacionais não expressamente mencionados aqui.

Declaro que tenho ciência de que minhas feições poderão ficar visíveis, portanto reconhecíveis nas fotos a serem publicadas e utilizadas para todos os fins mencionados no parágrafo anterior. Entretanto, somente não autorizo a inclusão do meu nome em nenhuma das imagens a serem utilizadas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia para os propósitos desta autorização.

Por fim, renuncio a quaisquer direitos relacionados à presente autorização para uso e publicação de minhas fotografias, isentando a Sociedade Brasileira de Dermatologia e seus integrantes profissionais de qualquer ação judicial que tenha como objeto esses mesmos direitos.

_____, ____ de _____ de _____ (inserir local e data no documento).

Ass.: _____

Nome:

Testemunhas:

1) _____

Nome:

CPF:

2) _____

Nome:

CPF:

* Se o paciente for menor ou inapto para conceder a permissão por escrito, por qualquer razão ou motivo, ela deverá ser obtida pelo responsável legal em benefício do paciente.

3.22 CARTA DE AUTORIZAÇÃO PARA AGRADECIMENTOS

Eu, _____ autorizo a divulgação do meu nome na
publicação _____ do _____ artigo _____ intitulado

_____ a ser publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia, sob a forma de Agradecimentos.

_____, _____ de _____ de _____ (inserir local e data no documento).

4 ARTIGO ORIGINAL

Perfil demográfico e anatomopatológico do câncer de pele em uma instituição terciária de Sergipe

Wilton Pedro Almeida Santos

Larissa Silva de Sales

Karoline Novaes Cardozo

Allan Dantas dos Santos

Pedro Oliveira Dantas

RESUMO: Os cânceres de pele são agrupados em câncer de pele não melanoma (CPNM) e melanoma. Os CPNM têm sua incidência muito maior em comparação ao melanoma, sendo esse último mais agressivo. O trabalho foi realizado na única referência estadual em dermatológica e oncologia cutânea. Teve como objetivo analisar as características histopatológicas, perfil dos pacientes e analisar o padrão da distribuição espacial dos pacientes. Foram obtidos 435 resultados anatomopatológicos de lesão cutaneomucosa maligna após a realização de busca ativa nos laudos emitidos no ano de 2018 e seus dados foram catalogados sendo avaliados o tipo/subtipo histológico, presença de lesões não-malignas peritumorais, nível de invasão, infiltração perineural e angiolinfática e comprometimento de margens. Foram também registradas informações epidemiológicas dos pacientes. Como resultado, obtivemos acometimento igual entre os sexos nos CPNM e no melanoma, com alta prevalência em pessoas com mais de 50 anos de idade e a região mais acometida foi a cefálica, com predominância da face. O tipo mais encontrado foi o carcinoma basocelular e os subtipos menos agressivos foram maioria, com prevalência das formas mais agressivas acima das relatadas na literatura. Foi verificada presença de autocorrelação espacial positiva e significativa ($I=0,4148$; $p=0,01$). Foram elaborados mapas coropléticos, evidenciando *clusters* (“*hot spots*”) de alto risco localizados nas regiões noroeste do Estado e de baixo risco nas regiões sul e leste. A análise espacial permitiu a construção de mapas que mostram regiões de maiores concentrações casos por câncer de pele no estado, configurando-se como uma importante ferramenta para definição de áreas prioritárias. Faz-se necessários delineamentos de outros estudos epidemiológicos relacionados a uma melhor elucidação dos fatores de risco associados à ocorrência

de câncer de pele para assim formulamos melhores estratégias de saúde pública para prevenção primária e secundária desses tumores.

ABSTRACT: Skin cancers are grouped into non-melanoma skin cancer and melanoma. Non-melanoma skin cancer has a much higher incidence compared to melanoma, however, the latter is more aggressive. This work was carried out in the only state reference in dermatological and cutaneous oncology. This study had as objective to analyze the histopathological characteristics, patient profiles and analyze the pattern of spatial distribution of patients. A total of 435 anatomopathological results of malignant cutaneo-mucosal lesions were obtained after an active search in the reports issued in 2018 and their data were cataloged. Histological type / subtype, presence of non-malignant peritumoral lesions, level of invasion, perineural infiltration and angiolymphatic and commitment margins. Epidemiological information on patients was also recorded. As a result, we obtained equal involvement between the sexes in non-melanoma and melanoma cancer, with a high prevalence in people over 50 years of age and the most affected region was cephalic, predominantly face. The most frequent type is basal cell carcinoma and most were less aggressive subtypes, with prevalence of the most aggressive forms of the above reported in the literature. It was observed the presence of positive and significant spatial correlation ($R = 0.4148$, $p = 0.01$). Choropleth maps were drawn, showing clusters ("hotspots") located in high-risk northwestern regions of the state and low risk in southern and eastern. Spatial analysis allowed the construction of maps that show regions of higher concentrations of cases of skin cancer in the state, being an important tool for the definition of priority áreas. It is necessary to delineate other epidemiological studies related to a better elucidation of the risk factors associated with the occurrence of skin cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de pele é o câncer mais incidente no Brasil¹, apresentando-se assim como um grande problema de saúde pública. O câncer de pele pode ser definido como um distúrbio da proliferação das células da pele que ocorre de forma desordenada e anormal, que podem, progressivamente, invadir e danificar os tecidos e órgãos de um indivíduo².

Os principais tipos de câncer de pele são o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular (CEC), que constituem o grupo dos canceres de pele não melanoma (CPNM), e correspondem por cerca de 75% e 20% dos cânceres de pele,

respectivamente, além do melanoma cutâneo² menos frequente, porém mais agressivo³.

O melanoma representa cerca de 4% dos tumores de pele e costuma ser de pior prognóstico, somando cerca de 79% de todas as mortes por câncer de pele. A atenção a esse tipo de câncer deve ser acentuada, principalmente, pelo aumento de sua incidência nas últimas décadas. Estima-se que a frequência de novos casos dobra a cada período de 10 a 15 anos⁴.

É observada a presença de lesões não-malignas em tecidos adjacentes dos tumores, que podem indicar fatores de risco na gênese das lesões, como a elastose solar. Essa alteração das fibras elásticas da derme nas partes do corpo expostas à luz solar, caracteriza-se por acentuado aumento do componente elástico, formando massas amorfas ou fibras grossas, fragmentadas e sem orientação. Levando-nos a afirmar relação da exposição solar como câncer de pele^{5,6}. Essa relação está muito bem estabelecida com os CBCs e CECs, mas em comparação ao melanoma essa correlação é menos evidente⁷.

Histologicamente, a maioria dos CBCs parece originar-se da epiderme e dos folículos pilosos. Alguns autores sugerem que o CBC e o CEC se originam da mesma célula epitelial pluripotente e que outros fatores, como a interação com o estroma, determinariam que tipo de tumor se desenvolveria. Os CBCs são classificados em subtipos com comportamento mais ou menos agressivo. Os CECs se apresentam como ninhos irregulares de células epidérmicas invadindo a camada dérmica e sua graduação histológica depende do grau de diferenciação celular⁸. O CEC se apresenta como tipo histológico importante do carcinoma de pênis, com correlação direta a sorotipos oncogênicos do vírus HPV, presente em 55% dos carcinomas penianos invasores e em 92% dos portadores de carcinoma *in situ* e neoplasia intraepitelial do pênis^{9,10}.

Os CECs podem ser diferenciados pelos seus subtipos também. Os subtipos mais relatados na literatura são os ceratoacantomas, acantolíticos, adenoides, em anel de sinete, verrucoso, de células claras, papilífero e desmoplásticos. Entretanto, observa-se maior relevância para o prognóstico da doença a classificação por grau de diferenciação do tumor, que se divide em bem diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado; além do grau de infiltração do tumor, que pode ser determinado como CEC *in situ* e outras profundidades, em milímetros (mm) ou utilizando escalas específicas, como a classificação de Clark, entre outras^{11,12}.

Com o envelhecimento da população, estima-se que cerca de 50% das pessoas brancas com mais de 60 anos desenvolverão algum tipo de câncer de pele^{13,14}. Diversos fatores têm sido atribuídos como risco para o desenvolvimento dessas neoplasias, tais como: cor da pele, horário de exposição, residir em país tropical, idade elevada e imunossupressão crônica^{15,16}. Entretanto, fatores culturais, demográficos, socioeconômicos e políticos se apresentam como fatores de risco diferentes às determinadas populações. A qualidade da atenção, acesso à informação e facilidade de diagnóstico se apresentam como fatores prognósticos importantes nas diversas regiões do país¹⁷.

Embora a taxa de mortalidade dos CPNM seja baixa, a morbidade é elevada em decorrência das lesões que surgem, sobretudo na região como face, orelhas, pescoço, couro cabeludo, ombros e dorso¹⁸. A utilização de mapas para análises espaciais epidemiológicas se tornou um instrumento de grande importância nas ações de vigilância em saúde¹⁹. Os instrumentos de geoprocessamento possuem uma larga e crescente aplicação na área da saúde²⁰. Agravos como casos de câncer têm sido objeto por meio desta técnica^{21, 22}.

Dentre as opções terapêuticas, se destacam as cirúrgicas que abarcam a exérese cirúrgica, técnicas cirúrgicas micrográficas, criocirurgia, curetagem seguida de eletrocoagulação; e as técnicas não cirúrgicas, que incluem a terapia fotodinâmica, imunomodulação tópica e interferons. Os melhores resultados ainda são observados com as terapias cirúrgicas, por sua menor taxa de recorrência, capacidade de laudo histopatológico, determinação de adequação das margens e bons resultados estéticos, dependendo da lesão²³⁻²⁵.

O Boletim “Estimativas 2018” do Governo do Estado de Sergipe, responsável pelo Registro de Câncer de Base Populacional no Estado, apresentou a estimativa de números de casos novos de câncer não-melanoma. O número total estimado de cânceres no Estado é de 9.320, e destes, 46% foram de pele não-melanoma na população estimada pelo IBGE de 2.288.116²⁶ e este estudo pode corroborar para consolidar o Registro de Câncer no Estado, pois nos propomos a fazer busca ativa nos exames de biópsia do centro de referência estadual em câncer de pele.

O Hospital Universitário de Sergipe (HU/UFS) é a referência do Sistema Único de Saúde no manejo de lesões cutâneas (pelo Departamento de Dermatologia e pela Cirurgia de Cabeça e Pescoço) do Estado de Sergipe. O objetivo deste

trabalho foi avaliar as características anatomopatológicas e correlacionar com o perfil dos pacientes tratados no HU/UFS, além de analisar o padrão da distribuição espacial dos pacientes.

MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo e transversal em 435 resultados anatomopatológicos consecutivos com câncer de pele submetidos à ressecção cirúrgica ou biópsia incisional no período de primeiro de janeiro a dezembro de 2018, no HU/UFS. Foi realizada também uma análise espacial através do uso de dados secundários. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CAAE 60316916.0.000.5546).

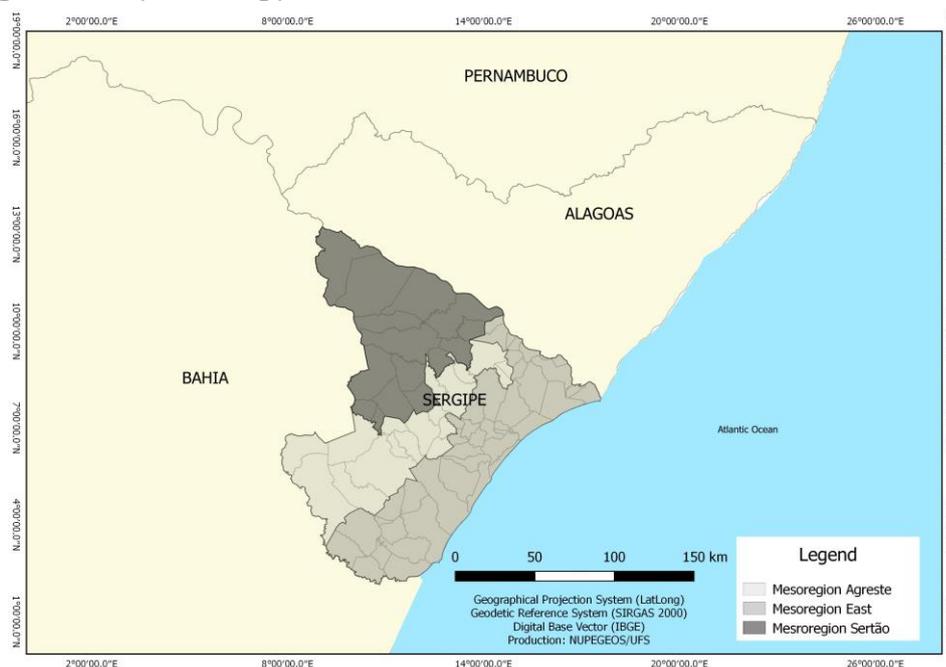
Critérios de inclusão:

Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma basocelular, espinocelular, melanoma ou outros tumores malignos da pele. Foram analisados os pedidos e resultados dos exames anatomopatológicos, na busca das seguintes informações:

- Identificação dos pacientes
- Município de residência atual
- Suspeita de lesão maligna na solicitação do exame
- Localização das lesões
- Resultado anatomopatológico
 - Tipo e subtipo histológico
 - Comprometimento das margens
 - Profundidade da invasão
 - Presença de ulceração
 - Presença de invasão perineural e angiolinfática
 - Presença de lesão não-maligna no tumor/peritumor (elastose solar, melanose, ceratose, fibrose).

Empregou-se o estimador bayesiano para minimizar a instabilidade ocasionada pela flutuação aleatória dos casos, suavizando as taxas padronizadas por aplicação de médias ponderadas e criando uma segunda taxa corrigida. A Taxa Bayesiana Empírica ilustrou correção da taxa multiplicativa igual a 100.000, levando-se em consideração a população masculina em risco e o número de casos para cada ano analisado, por área municipal²⁷.

Figura 1 – Mapa de Sergipe



Fonte: IBGE

Na análise espacial, os endereços do local de residência dos casos foram georreferenciados e foi realizada a marcação dos pontos a partir de captura das coordenadas de latitude e longitude fornecidas pelo *Google Earth Pro*. Foram construídos mapas temáticos dos casos de câncer de pele nos municípios para o ano analisado. Adotou-se o estimador de intensidade Kernel que através da suavização estatística gerou uma superfície de densidade para a detecção visual de “áreas quentes” (*hot spots*), indicando aglomeração em uma distribuição espacial e superfície contínua a partir dos dados²⁸.

Esta é uma interpolação de dados apropriada para aplicação em dados de localização de pontos. A distribuição dos pontos foi transformada em uma superfície alisada e apresentada como um mapa contínuo, representando diferentes níveis de intensidade de casos. A quantidade de suavização, ou seja, a largura do raio de influência foi definida como 3.000 metros, pois esse valor gerou uma representação adequada da distribuição dos casos câncer nos municípios, minimizando o viés de sobreposição ou a ocorrência de padrões de sub-distribuição. Para o estimador de densidade de Kernel utilizou-se a fórmula:

$$\hat{f}_h(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n K_h(x - x_i) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - x_i}{h}\right)$$

Onde n é o número de amostras, h é o parâmetro de suavização do kernel $eK(x_t, x_i)$ é o operador de kernel.

A autocorrelação espacial entre as taxas de mortalidade foi utilizada para investigar se a distribuição espacial da doença ocorre de forma aleatória ou segue algum padrão de ocorrência no espaço. Elaborou-se uma matriz de proximidade espacial obtida pelo critério de contiguidade, adotando-se um nível de significância de 5% e calculado o Índice Global de Moran (I)²⁹ variando entre -1 e +1, que representa a expressão da autocorrelação espacial por câncer de pele no espaço geográfico analisado para identificar aglomerados espaciais e áreas de riscos. Valores próximos de zero indicam aleatoriedade espacial; valores entre 0 e +1 indicam autocorrelação espacial positiva e, entre -1 e 0, autocorrelação espacial negativa.

O coeficiente de autocorrelação de Moran global baseia-se nos produtos cruzados dos desvios a partir da média sendo calculada para n observações como se segue³⁰:

$$I = \frac{[(n \sum_i^n \sum_j^n \omega_{ij} (y_i - \bar{y}) (y_j - \bar{y}))]}{[\sum_i^n (y_i - \bar{y})^2 \sum_i^n \sum_j^n \omega_{ij}]} \quad (1)$$

Onde, ω_{ij} é um elemento de ω matriz de contiguidade; y_i é a taxa de prevalência do município i ; y_j é a taxa de prevalência de município j ; \bar{y} é a média da amostra e o símbolo n representa o número total de municípios.

O Diagrama de espelhamento de Moran foi utilizado para indicar as áreas críticas ou de transição, a fim de comparar o valor de cada município com os municípios vizinhos e verificar a dependência espacial mostrada pelo Índice de Moran Local (*Local Index of Spatial Association – LISA*) para detecção de regiões com correlação espacial significativa²⁹.

Para verificar se a hipótese de estacionariedade do processo verifica-se localmente, calculado da seguinte forma³⁰.

$$I = \frac{n[(Z_i \sum_j^n \omega_{ij} Z_j)]}{(\sum_j^n Z_j^2)} \quad (2)$$

Onde, $z_i = y_i - \bar{y}$; $z_j = y_j - \bar{y}$; ω_{ij} é um elemento de matriz de contiguidade ω ; y_i é a taxa de prevalência do município i ; y_j é a taxa de prevalência do município j ; \bar{y} é a média da amostra e o símbolo n representa o número total de municípios.

Moran maps foram construídos para a representação espacial, considerando os municípios com diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$)²⁹. Dessa forma pode ser evidenciada a distribuição dos padrões espaciais de possíveis aglomerados (*cluster*) de risco para a ocorrência quando as áreas forem formadas áreas homogêneas de municípios com elevados valores da taxa, tendo como vizinhos outros municípios com a mesma característica. Consideram-se como áreas críticas aquelas formadas por áreas enquadrados na classe Q1(alto/alto) do *Moran Map*.

A base cartográfica do estado de Sergipe foi fornecida pelo IBGE. A projeção cartográfica correspondeu ao sistema Universal Transversa de Mercator (UTM), usando modelo da Terra Datum SIRGAS 2000 (Sistema de Referência Geocêntrico para as Américas 2000). Os dados descritivos foram tabulados e analisados pelos programas Graph PadPrism versão 5.01 e Microsoft Office Excel 2010. Para a análise espacial foi utilizado o programa *TerraView* 4.2.2

RESULTADOS

Foram avaliados 435 resultados anatomopatológicos de pacientes com câncer de pele submetidos à biópsia incisional ou excisional de janeiro de 2018 a dezembro de 2018. A idade dos pacientes variou de 22 a 96 anos, com 53% deles com mais de 65 anos de idade, 43% deles com idade entre 36 e 64 anos e 4% com 35 anos ou menos. Foram avaliados 377 pacientes, sendo 189 (50%) do gênero masculino e 188 (50%) do gênero feminino.

A grande maioria das lesões malignas de pele avaliadas no estudo foram do tipo histológico CBC, contemplando o número de 305 lesões (70%), enquanto o CEC correspondeu a 101 casos (23%). O melanoma representou 13 casos (3%) em oito pacientes. Dois pacientes apresentaram melanoma em mais de um exame anatomopatológico. Cerca de 2% dos laudos (9 casos) apresentaram concomitantemente, na mesma abordagem cirúrgica, CBC e CEC e um paciente apresentou lesão de CBC e melanoma simultaneamente. 37 pacientes (10%) foram submetidos a mais de uma biópsia com resultado constando lesão maligna no Hospital Universitário de Sergipe no período analisado.

O local mais acometido pelas lesões em geral foi a face (247 casos, 52%). No melanoma, o local mais acometido foi o tórax/dorso (13 casos, 46% dos melanomas). Trinta e nove (9%) lesões apresentaram invasão perineural e onze

(3%) não foi informado. Invasão angiolinfática estava presente em oito casos (2%), e em doze casos (3%) não havia informação.

As margens cirúrgicas estavam livres de neoplasia em 361 (83%) das lesões e comprometidas em 68 (16%). Não foi informado comprometimento de margem de seis casos (1%). Não podemos avaliar esse parâmetro, pois não foi especificado na amostra se a biopsia foi incisional ou excisional.

Em relação à profundidade das lesões, 93 (49,2%) atingiam derme reticular, 45 (28,3%) a derme profunda, 29 (15,3%) o tecido subcutâneo, 10 (5,3%) a musculatura esquelética, três (1,6%) a derme papilar e também três (1,6%) a derme superficial, assim como três (1,6) atingiram a transição entre a derme papilar e reticular. Dois casos relataram invasão de corpo esponjoso peniano e um caso, submucosa nasal. Um caso relatado corresponde a invasão de uretra. Alguns laudos apresentavam a profundidade de invasão em milímetros, mas devido à diferente espessura da pele nas diversas topografias das lesões a compilação e interpretação desse dado foram prejudicadas.

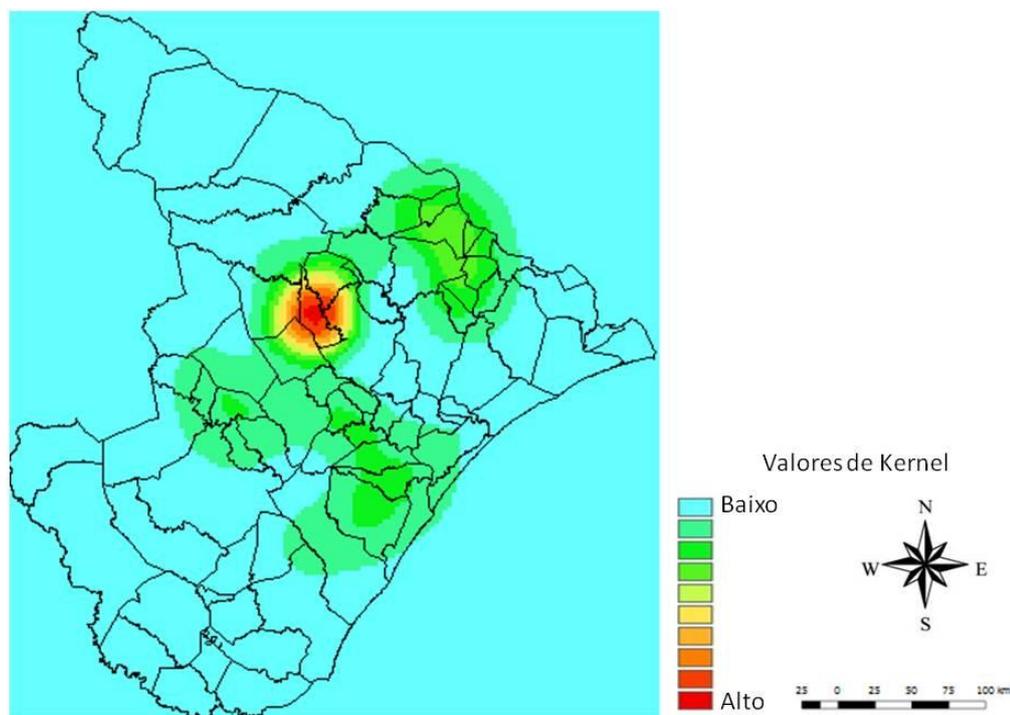
Os subtipos histológicos mais recorrentes nos CBCs apresentados foram 255 (48% do total de CBCs), 72 (13,5%) CBC superficial, 61 (11,6%) CBC esclerodermiforme, 47 (8,9%) CBC adenoide, 42 (7,9%) CBC micronodular, 34 (6,5%) CBC pigmentado, oito (1,5%) CBC cribiforme, um (0,2%) CBC reticulado, e seis (1,1%) sem especificações ou com outro subtipo não descrito no estudo. Pontuamos aqui que vários subtipos podem ser encontrados na mesma lesão e alguns subtipos são especificações de um específico subtipo. Entre as lesões de CECs, 45 (41,6%) eram moderadamente diferenciados e invasivos, 39 (36,1%) invasivos e bem diferenciados, 18 (16,6%) *in situ*, três (2,7%) descritos apenas como invasivos, sem grau de diferenciação, dois (1,8%) pouco diferenciado e um (0,9%) como acantolítico. Um paciente foi diagnosticado com carcinoma basoescamoso, um subtipo histológico mais raro.

No que tange as lesões não malignas peritumorais, 131 casos (29% das lesões) foram descritos contendo elastose solar ao exame anatomopatológico. 32 (7%) resultados apontaram ceratose actínica, outros onze (3%) fibrose e seis casos (1%) apresentaram melanose.

As técnicas de análise espacial empregadas evidenciaram um processo de conglomerados no espaço com uma alta variação para ocorrência de casos de câncer de pele no estado de Sergipe. O estimador de Kernel (Figura 2) mostrou

adensamentos (*hot spot*) das maiores taxas de prevalência localizadas em uma região principal: noroeste do estado, entre as mesoregiões agreste e sertão. Áreas de baixa ocorrência podem ser vistas no estado e são observadas na região leste.

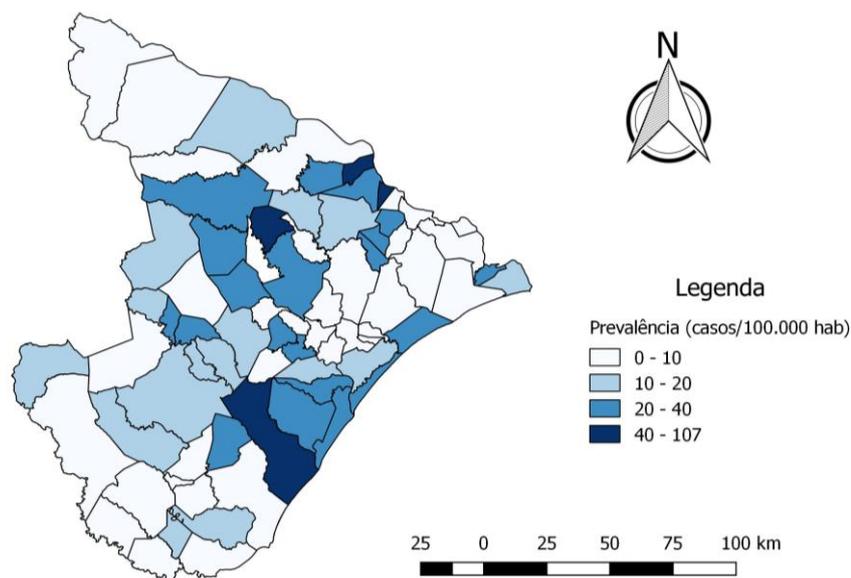
Figura 2 - Estimador de Kernel: maiores taxas de prevalência



Fonte: produção autoral

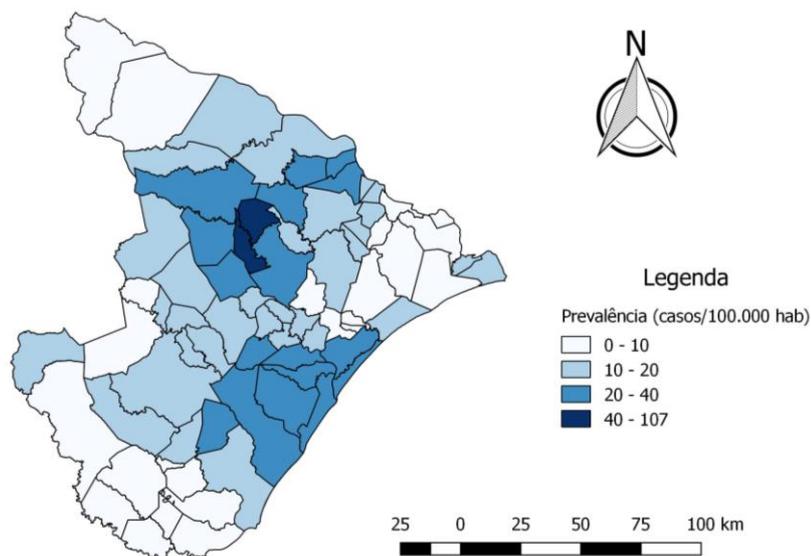
Na figura 3A, a distribuição dos casos apresentou as cidades de Nossa Senhora de Lourdes, Telha, Feira Nova e Itaporanga D'Ajuda com maiores coeficiente por 100 mil habitantes. Na suavização pelo estimador Bayesiano (Figura 3B), as maiores taxas se concentraram nas regiões do agreste central sergipano e médio sertão sergipano, principalmente nas cidades de São Miguel do Aleixo e Feira Nova.

Figura 3 A - Prevalência de casos



Fonte: produção autoral

Figura 3 B - Taxas de concentração (Método Bayesiano)



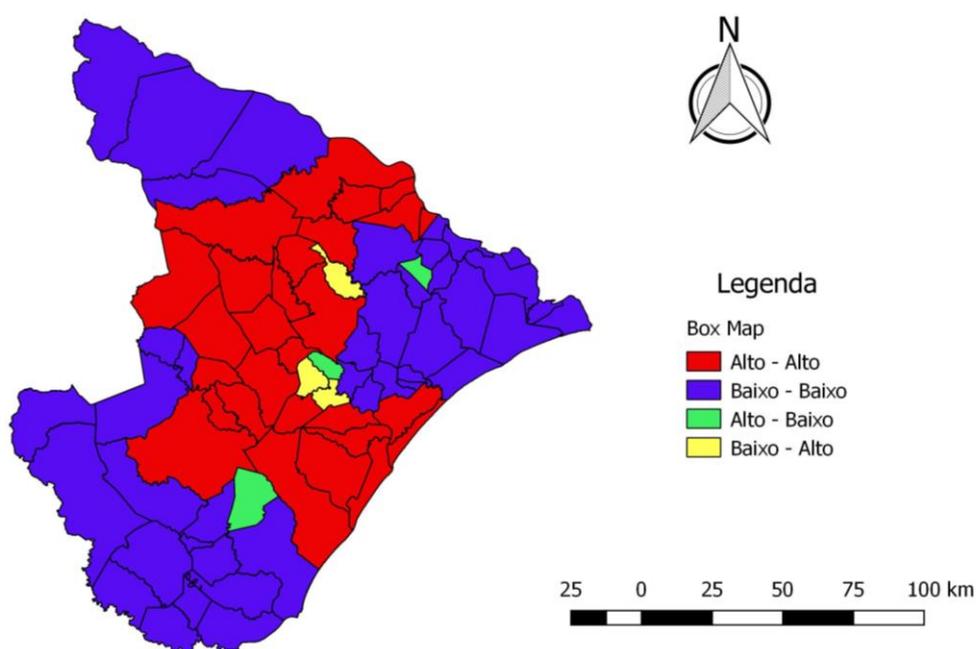
Fonte: produção autoral

Estatísticas de autocorrelação espacial do Índice Global de Moran foram calculados para o ano em estudo. A autocorrelação espacial positiva e significativa da taxa prevalência foi observada ($I = 0,4148$; $p=0,01$). O valor positivo do Moran permitiu inferir que municípios de alta ocorrência de câncer de pele são susceptíveis de estar próximo de outros municípios de alta ocorrência e, inversamente, os

municípios caracterizados por baixa prevalência são susceptíveis de encontrarem-se perto de outros municípios com baixa prevalência.

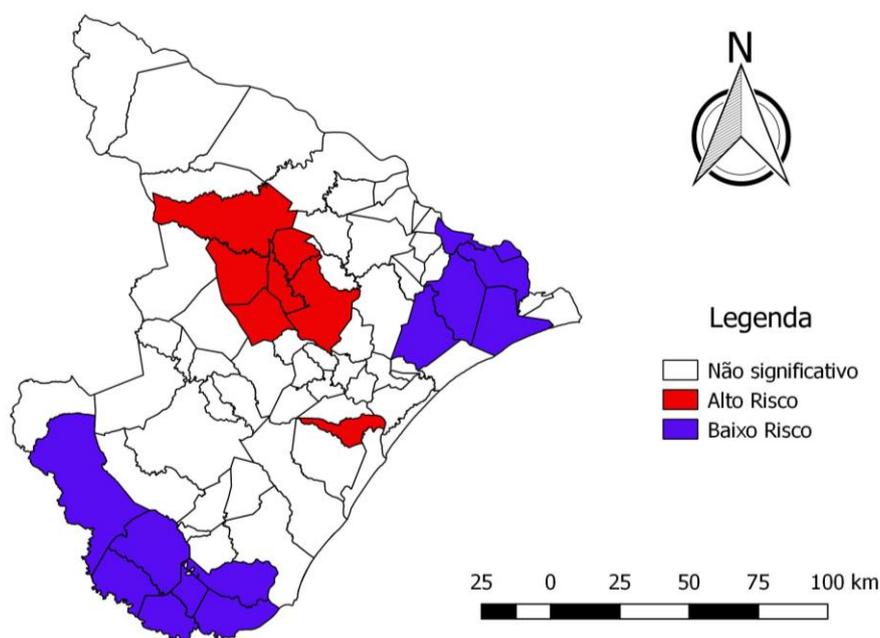
The box map confirmou que esses municípios estão concentrados em 4 áreas. *The box map* mostrou *cluster* alto-alto em 28 municípios, maior parte deles localizados na mesoregião do agreste e sertão (Figura 4A). Os mapas de Moran (Figura 4B) mostram *clusters* de alta ocorrência de câncer de pele ($p < 0,05$) localizados na região noroeste (municípios de Nossa Senhora da Glória, Nossa Senhora Aparecida, São Miguel do Aleixo, Ribeirópolis, Moita Bonita, Nossa Senhora das Dores e Feira Nova) e outro pequeno cluster evidenciado no município de Nossa Senhora do Socorro. *Clusters* de baixa prevalência ($p < 0,05$) compreendendo municípios localizados predominantemente no sul e nordeste do Estado de Sergipe.

Figura 4 A - Áreas de concentração



Fonte: produção autoral

Figura 4 B - Áreas de risco



Fonte: produção autoral

DISCUSSÃO

O câncer de pele é mais comum acima dos 50 anos segundo a literatura consultada^{4,31}, o que foi semelhante aos achados deste estudo, onde foi visto uma maior prevalência em pacientes com idade acima de 65 anos (53%).

Na literatura pesquisada, a maioria dos autores observou maior incidência de CPNM nos pacientes do gênero masculino^{32,33}, outros autores encontraram predomínio no sexo feminino^{34,35}, e outros relataram frequência similar em ambos os sexos³¹. No nosso estudo, a prevalência foi equivalente entre ambos os sexos. No que diz respeito ao melanoma, nosso estudo apontou também equivalência entre os sexos, com quatro pacientes em cada gênero (50% masculino e 50% feminino).

Em outros estudos nacionais, o tipo histológico mais prevalente é o CBC, que corresponde a 70% dos CPNM, seguido pelo CEC que corresponde a 25%³², concordando com o achado nessa casuística, que prevaleceu o CBC (70%), seguido pelo CEC (23%). O melanoma representou 13 casos de biopsias no nosso estudo (3,3%).

O local mais acometido pelo CPNM é a região cefálica, com ocorrência aumentada em face^{6,32,34}. No nosso estudo esse dado foi concordante, apontando

247 casos (52%) de pacientes com lesões malignas não melanoma em face e 44 (9%) em outras áreas do crânio. Outro local com alta taxa de ocorrência de lesões não melanoma no nosso estudo foi a região de tórax/dorso (60 casos, 13%). Os CPNM geralmente ocorrem em locais submetidos à exposição solar tanto em atividades laborais quanto recreativas, principalmente face, cabeça e colo e reforça a importância da exposição ultravioleta como fator de risco.

Foram observados seis resultados anatomopatológicos de CEC em boca e cinco em língua, uma em palato duro e duas em gengiva, que foram relacionados a tabagismo crônico no momento da solicitação da biópsia. Esse dado entra em concordância com a literatura, que aponta o tabagismo como principal causa de CEC em região oral e língua³⁶.

Foram encontrados ainda CECs em região de pênis (9), região perianal e anorretal (3 lesões) e uma em saco escrotal, essas lesões costumam estar relacionadas a infecção pelo Papilomavirus humano (HPV), principalmente pelos subtipos com maior risco oncogênico que são o HPVs 16, 18, 31 e 33, sendo o sorotipo 16 presente em 92% dos carcinomas penianos *in situ*, e em 55% dos carcinomas penianos invasores; e HPVs 14, 17, 20 e 47, com menor frequência^{10,37-40}.

A presença de invasão perineural pôde ser observada em 39 (9%) lesões, sendo todas elas de CPNM. Invasão angiolinfática em oito (2%) lesões, todos CPNM, sendo que em 12 (3%) o resultado não foi informado. A invasão perineural e angiolinfática, assim como subtipos histológicos mais agressivos como o micronodular, esclerodermiforme e metatípico nos CBCs e pouco diferenciado no CEC são alguns dos indicadores que sugerem pior prognóstico e estão relacionados à maior taxa de recidiva e maior índice de excisão incompleta^{12,41}. No nosso estudo, notamos que ao compararmos a presença de invasão perineural entre os CECs e CBCs agressivos não houve diferença estatística. Segundo a literatura, considera-se que 2,2% dos pacientes com CBC apresentam invasão perineural e que 5% dos CEC cutâneos apresentam esse fenômeno^{42,43}. A incidência encontrada, maior que a literatura, pode ser justificada por ser tratar de um serviço terciário, que atua como referência dermatológica e oncológica para todo o Estado de Sergipe. Nesse estudo não foi separado a invasão perineural e angiolinfática entre os dois grupos de CPNM.

Os subtipos de CBC mais agressivos, como o esclerodermiforme, esclerosante, micronodular e infiltrativos, são reportados na literatura como presente em 9,9% dos CBCs⁴⁴. Dessa forma, alinhado com a literatura, o subtipo esclerodermiforme foi referido em 61 resultados de biópsias, isoladamente ou não isolado, representando 11,6% dos resultados de subtipos histológicos de CBC. O subtipo micronodular foi referido em 42 (7,9%) dos resultados, isolado ou não.

Os CEC são classificados de acordo com seu grau de diferenciação, que classifica em apenas dois grupos: bem ou moderadamente diferenciado e pouco diferenciado⁴⁶. No estudo mantivemos em três categorias pelo uso recorrente no âmbito da patologia. O prognóstico costuma ser pior no último grupo. Em nosso trabalho, 45 (41,6%) dos resultados anatomopatológicos com diagnóstico com CEC apresentaram o subtipo moderadamente diferenciado. Outros 39 (36,1%) apresentaram o subtipo bem diferenciado. Dessa forma, adequando à literatura que vislumbra esses subtipos em um mesmo grupo, somamos 84 (77,7%) casos do primeiro grupo. Dois (1,8%) dos resultados continham o diagnóstico de CEC pouco diferenciado. É ainda muito utilizado no ambiente da patologia a classificação quanto ao nível de invasão. Nos documentos analisados, 18 (16,6%) foram classificados como CEC *in situ*. Outros 3 (2,7%) foram classificados como CEC invasivo, sem outra classificação descrita.

Segundo a literatura, tumores de pele que atingem a partir da derme reticular profunda e hipoderme costumam apresentar comportamento mais agressivo e maior chance de recidiva local. Tem sido sugerido que a profundidade dos tumores medida em milímetros, para melhor avaliação da invasão tecidual e avaliação de prognóstico^{32,46}. Em 189 resultados (43,4%), a descrição foi realizada considerando profundidade das camadas da pele. Em 154 (35,4%) dos resultados, os valores foram descritos em milímetros. Quando descritas por profundidade em relação as camadas da pele, a maioria dos resultados (93 resultados, totalizando 49,2%) mostraram acometimento da derme reticular. Outra parcela importante de resultados (45 lesões, 23,8% dos exames descritos por profundidade), apontou invasão até a derme profunda. 29 resultados (15,3%) relatavam invasão até o tecido subcutâneo. 37 pacientes (10%) foram submetidos a mais de uma biópsia com câncer nesse período, isso pode indicar falha no sistema de saúde, pela lentidão no diagnóstico e/ou na instituição de terapêutica adequada ou múltiplas lesões no mesmo paciente, carecendo de várias abordagens. Esse atraso no diagnóstico ou na aplicação de

terapia pode viabilizar a proliferação das lesões, levando a necessidade de diversas abordagens para tratamento. Reforça, assim, a necessidade de investimento e ampliação do serviço de referência estadual de neoplasias cutâneas, tendo em vista que o CPNM é o tipo de câncer mais recorrente no Estado²⁶ e no país¹.

Dois resultados apontaram invasão de corpo esponjoso peniano em casos de CECs e um apresentou invasão uretral. Pela classificação TNM 2004⁴⁷, invasão de corpo esponjoso ou cavernoso e invasão uretral correspondem, respectivamente, ao T2 e T3, correlacionado assim com tipos mais agressivos de câncer em pênis e pior prognóstico. Dessa forma, boa parte dos nossos resultados apontam lesões com potencial agressivo maior e com maior probabilidade de recidiva, e esse fato pode ser justificado por esse serviço ser a única referência pública estadual em lesões dermatológicas, cirurgia de cabeça e pescoço, cirurgia urológica e oncologia cutânea. 38 (10,1%) pessoas foram abordadas mais de uma vez com diagnóstico de neoplasia cutânea. Entretanto, por limitação do estudo, não conseguimos apontar quantas dessas foram abordadas por recidiva e quais foram abordadas por um caso novo de câncer de pele. Observamos, dessa forma, a necessidade de adoção de padronizações na leitura das lâminas dos materiais biopsados e na escrita dos resultados, para que contemplem cada vez mais os padrões de invasão tecidual dos tumores, tendo em vista a importância prognóstica dessas informações⁴⁷.

Algumas lesões não malignas são forte indício, segundo a literatura, de grande exposição solar que pode levar a gênese de lesões malignas^{5-7,48,49}. Nosso estudo apontou presença de elastose solar em 131 (29%) dos casos, sendo referida em dois dos 13 casos de melanoma. A ceratose actínica foi relatada em 32 (7%) dos casos, sendo observada também em duas biópsias de melanoma. Dessa forma, em concordância com a literatura consultada, sugerimos que a exposição solar pode ser um fator de risco importante nos casos de câncer de pele tendo em vista a localização geográfica do local do nosso estudo, que oferece maior exposição solar. Essa relação é vista, principalmente, nos CPNM e pode indicar a necessidade de políticas públicas de ação em saúde individuais e coletivas, sobretudo em ambientes laborais onde ocorre grande exposição à radiação ultravioleta.

A correlação da exposição solar pode perpassar também pela análise espacial dos casos de câncer de pele no Estado. Tipicamente, nas regiões de destaque no estudo (mesorregião agreste e sertão sergipano), as atividades laborais com exposição solar crônica, como a agricultura, são destaque. Esse estudo não

catalogou as profissões e atividades dos pacientes acometidos. Outro fator que pode ser influenciador desse resultado é a composição étnica das regiões com maiores marcadores de ocorrência de câncer de pele. É conhecida a ocupação holandesa no Estado de Sergipe, que iniciou em São Cristóvão em 1637 e ocuparam, sobretudo, o Sertão e Agreste Sergipano⁵⁰, e são notados até hoje os traços fenótipos de coloração de pele, olhos e cabelos claros nessa população. Os pacientes com fototipos baixos têm maior chance de ter câncer de pele e costumam ser acometidos pelos subtipos mais graves da doença^{15,16}. Os resultados reforçam a necessidade de estudos em geoprocessamento aprofundados para melhor elucidar a relação do clima, da altitude e longitude, e outros fatores naturais, das atividades humanas, predisposições genéticas e condições socioeconômicas com a alta ocorrência apresentada nesse estudo nessas regiões.

Ao que temos ciência, esse é o primeiro levantamento detalhado sobre as características demográficas e anatomopatológicas do câncer de pele em Sergipe. Desse modo, percebemos a necessidade de estudos aprofundados sobre o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por essas neoplasias e das características dessas lesões. Objetivando, desse modo, correlacionar fatores de riscos para efetivar ações preventivas e terapêuticas, visando redução nas taxas de acometimento, recidiva e falta de tratamento no Estado. A fomentação de debates no âmbito da saúde pública se mostra necessária para maior eficácia no diagnóstico e manejo do câncer de pele.

CONCLUSÃO

No presente estudo, observamos que a grande maioria dos pacientes acometidos pelos dois grandes grupos de câncer de pele, o CPNM e o melanoma, têm mais de 50 anos de idade, com aumento progressivo com a faixa etária no caso do CPNM. Não foi evidenciado diferença entre os gêneros dos pacientes dos dois grupos. Como esperado, houve predomínio dos CPNM, com destaque para o carcinoma basocelular.

Os subtipos mais encontrados entre os CPNM foram o nodular/sólido para o CBC e o bem/moderadamente diferenciado para o CEC. As lesões de CPNM acometeram mais regiões fotoexpostas, como a região cefálica e tórax/dorso, juntamente com outros dados como a presença significativa de lesões não-malignas que ocorrem principalmente por exposição solar. Esses dados reforçam a

necessidade de estratégias para intensificar as medidas de fotoproteção. Os subtipos mais agressivos foram observados com uma recorrência maior que na literatura consultada, que pode ser justificado pelo serviço estudado ser referência para todo o Estado de Sergipe ou ainda pela dificuldade de acesso dos pacientes ao serviço com capacidade resolutiva.

A porcentagem de lesões com margem comprometida ao procedimento cirúrgico está em concordância com a literatura mas reforça à necessidade de aperfeiçoarmos as técnicas adotadas, como avaliar a possibilidade de procedimentos cirúrgico com controle intraoperatório de margens, a exemplo da cirurgia micrográfica de Mohs. Houve recorrência de casos de melanoma em pacientes que já apresentaram esse tipo de câncer e em pacientes que apresentavam algum outro CPNM. Nos casos de CEC em região genital, observou-se uma relação clínica nas justificativas dos pedidos que podem apontar a infecção por HPV como fator presente nos casos estudados.

Os resultados das análises espaciais indicam maior concentração de ocorrências, proporcionalmente, nas mesorregiões do agreste e sertão sergipanos. Apontamos a necessidade de estudos aprofundamentos de geoprocessamento e epidemiológicos para melhor relacionar fatores naturais, genéticos, comportamentais e socioeconômicos na alta prevalência do câncer de pele nessas regiões.

REFERÊNCIAS

- 1- Facina T. "Estimativa 2014–incidência de câncer no brasil." *Rev Bras Cancerol* 60.1 (2014): 63-64.
- 2- Souza MCMR, Horta TG, Melo ES, Rocha FDB. Câncer de pele: hábitos de exposição solar e alterações cutâneas entre agentes de saúde em um município de Minas Gerais. *Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro* (2016).
- 3- da Silva CA, Pereira DC, Marques ED, Rahal ICK, Falconi K, Favaretto L, Ferrari MA. Ciência Cosmética como instrumento da Saúde Pública: uso correto de fotoprotetores. *Rev. Bras. Farm*, 90.2 (2009), 159-165.
- 4- Battisti R, Nunes DH, Lebsa-Weber A, Schweitzer LC, Sgrott, I. Avaliação do perfil epidemiológico e da mortalidade dos pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo primário no município de Florianópolis-SC, Brasil. *An bras dermatol*, 84.4 (2009): 335-42.

- 5- Cintra. ML. Anatomia Patológica – Dermatopatologia. FCM/Unicamp 2005. (fcm.unicamp/Dep/Anatomia), 2005.
- 6- Benedet L, Bastos MF, Teixeira JF, Miranda LF, Bolan R. Avaliação clínica e histopatológica dos pacientes portadores de carcinoma basocelular diagnosticados no instituto de diagnóstico anátomo-patológico em Florianópolis–SC de janeiro a fevereiro de 2004. *ACM Arq Catar Med*, 36.1 (2007): 37-44.
- 7- de Almeida AMPT, Nai GA. Câncer de pele e sua associação com dano solar. (2010)
- 8- Culliford, A., and A. Hazen. "Dermatologia para cirurgiões plásticos." *Grabb & Smith cirurgia plástica* 6 (2009): 103-12.
- 9- Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *The Journal of urology*, 154.3 (1995): 1024-1029.
- 10-De Paula AAP, Neto JC, Cruz AD, Júnior RF. Carcinoma epidermóide do pênis: considerações epidemiológicas, histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 51.3 (2005): 243-252.
- 11-Alam M, Ratner D. "Cutaneous squamous-cell carcinoma." *New England Journal of Medicine* 344.13 (2001): 975-983.
- 12-Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control*, 8.4 (2001): 354-363.
- 13-Ferreira FR, Nascimento LFC. Skin cancer in Taubaté (SP)-Brazil, from 2001 to 2005: a prevalence study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 83.4 (2008): 317-322.
- 14-Costa CS. "Epidemiologia do câncer de pele no Brasil e evidências sobre sua prevenção." *Diagn Tratamento [internet]* 17.4 (2012): 206-8.
- 15-Popim RC, Corrente JE, Marino JAG, Souza CAD. Câncer de pele: uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu. *Ciência & Saúde Coletiva*, 13 (2008): 1331-1336.
- 16-Imanichi D, Moraes CF, Soterol RDC, Gomes LO. Fatores de risco do câncer de pele não melanoma em idosos no Brasil. *Diagn. tratamento*, 22.1 (2017): 3-7.

- 17-Yamamoto ALC, Corrêa MDP, Ccoyllo ORS. Validation and Analysis of UV Radiation Time Series Collected in Different Peruvian Sites. *Revista Brasileira de Meteorologia*, 33.2 (2018):298-305.
- 18-Broetto J, Freitas JOGD, Sperli AE, Soh SW, Richter CA, Toni RAD. Tratamento cirúrgico dos carcinomas basocelular e espinocelular: experiência dos Serviços de Cirurgia Plástica do Hospital Ipiranga. *Rev. bras. cir. plást*, 27.4 (2012): 527-530
- 19-Rojas LI, Barcellos CDC, Peiter P. Utilização de mapas no campo da epidemiologia no Brasil: reflexões sobre trabalhos apresentados no IV Congresso Brasileiro de Epidemiologia (1999).
- 20-Barcellos, C., & Bastos, F. I. Geoprocessamento, ambiente e saúde: uma união possível?. *Cadernos de Saúde Pública*, 12 (1999): 389-397.
- 21-Nuckols JR, Ward MH, Jarup L. Using geographic information systems for exposure assessment in environmental epidemiology studies. *Environmental health perspectives*, 112.9 (2004): 1007-1015.
- 22-Holowaty E J, Norwood TA, Wanigaratne S, Abellan JJ, Beale L. Feasibility and utility of mapping disease risk at the neighbourhood level within a Canadian public health unit: an ecological study. *International journal of health geographics*, 9.1 (2010): 21
- 23-Jansen MH, Sinx KA, Kelleners-Smeets NW, Mosterd K. Commentary on “Long-Term Follow-Up Results of Topical Imiquimod Treatment in Basal Cell Carcinoma”. *Dermatologic Surgery*, 45.1 (2019): 144-145.
- 24-Kamath P, Darwin E, Arora H, Nouri K. A Review on Imiquimod Therapy and Discussion on Optimal Management of Basal Cell Carcinomas. *Clinical drug investigation*, 38.10 (2018): 883-899.
- 25-Gatti EF, Pessanha ACAF, Steiner D, Miquelin GM, Colferai MMT, Marques CC. Cirurgia micrográfica de Mohs: análise de 39 casos. *Surg. cosmet. dermatol.(Impr.)*, 8.3 (2016): 217-222.
- 26-Lima CA. Estimativas – 2018. Incidência de câncer no Estado de Sergipe e nas suas regiões de saúde. (2017).
- 27- Brasil. Ministério da Saúde. Sistemas de Informações Geográficas e Análise Espacial na Saúde Pública. Ministério da Saúde. 2007

- 28-Bailey T, Gatrell AC. Interactive spatial data analysis. 1st edition, New York: Longman Scientific & Technical; 1995
- 29-Druck S, Carvalho MS, Câmara G, Monteiro AMV Análise espacial de dados geográficos. Brasília (DF): Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA); 2004
- 30-Moran PA. The interpretation of statistical maps. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 10.2 (1948): 243-251.
- 31-Nunes DH, Back L, Silva RV, Mann VS. Incidência do carcinoma de células escamosas da pele na cidade de Tubarão (SC)-Brasil nos anos de 2000, 2003 e 2006. *An Bras Dermatol*, 84.5 (2009): 482-8.
- 32-Barucci FDMP, Vettorasso G, Cardoso CA, Priante AVM, Martins MR. Perfil e características anatômopatológicas em 100 pacientes com câncer de pele não melanoma. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, 44.3 (2015): 124-129.
- 33-Hospital A. C. Camargo (Brasil). Pele Não Melanoma. (2015). Disponível em: <http://www.accamargo.org.br/tudo-sobre-o-cancer/pele-nao-melanoma/44/>. Acesso em: 05/03/2019.
- 34-Oberyszyn, TM. "Non-melanoma skin cancer: importance of gender, immunosuppressive status and vitamin D." *Cancer letters* 261.2 (2008): 127-136.
- 35-Machado Filho CDAS, Fagundes DS, Sender F, Saraiva GL, Paschoal LHC, Costa MCCD, Carazzato SG. Neoplasias malignas cutâneas: estudo epidemiológico. *An. bras. dermatol*, 71.6 (1996): 479-84.
- 36-Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L, La Vecchia C. Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology*, 127.4 (2007): 935-944.
- 37-Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 70.1 (2004): 35-40.
- 38-Leto, MDGP, Júnior S, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *Anais brasileiros de dermatologia*, 86.2 (2011): 306-317.

- 39-Majewski S, Jablonska S. Do epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses contribute to malignant and benign epidermal proliferations? *Archives of dermatology* 138.5 (2002) 649-654.
- 40-De Oliveira WRP, Festa Neto C, Rady PL, Tyring SK. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 17.4 (2003): 394-398.
- 41-Barksdale SK, O'Connor N, Barnhill R. Prognostic factors for cutaneous squamous cell and basal cell carcinoma. Determinants of risk of recurrence, metastasis, and development of subsequent skin cancers. *Surgical oncology clinics of North America*, 6, 3 (1997): 625-638.
- 42-Johnson TM, Rowe DE, Nelson BR, Swanson NA. Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 26.3 (1992): 467-484.
- 43-Scanavini Junior RC. Estudo dos fatores prognosticos do carcinoma espinocelular de pele de cabeça e pescoço. (2005).
- 44-Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *The American journal of dermatopathology* 22.2 (2000): 123-125.
- 45-Salmon P, Mortimer N, Rademaker M, Adams L, Stanway A, Hill S. Surgical excision of skin cancer: the importance of training. *British Journal of Dermatology*, 162.1 (2010): 117-122.
- 46-Andrade P, Brites MM, Vieira R, Mariano A, Reis JP, Tellechea O, Figueiredo A. Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a Department of Dermatology: a 5 year review. *Anais brasileiros de dermatologia*, 87.2 (2012): 212-219.
- 47-Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. TNM: classificação de tumores malignos. 6a ed. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; (2004).
- 48-Castro IAD, Schütz LC, Capp E, Bakos L. Ceratoses actínicas. *Revista HCPA. Porto Alegre. Vol. 26, n. 2 (ago. 2006), p. 66-72.*
- 49-Silva ER, Santos E, Júnior E. Terapia fotodinâmica no tratamento do câncer de pele: conceitos, utilizações e limitações. *Rev Bras Farm* 90.3 (2009): 211-7.
- 50- Alves FJ. Três marcos de Sergipe Colonial: 1575, 1590 e 1637. *Revista do Instituto Histórico e Geográfico de Sergipe*, 45.2 (2015).

