

O MELANOMA MALIGNO CUTÂNEO E O ESTRESSE OXIDATIVO

Márcia Regina Terra¹, Maria Gorete Nicollete Pereira², Rafaela Sterza da Silva³.

RESUMO

O Melanoma Maligno Cutâneo (MMC) é uma neoplasia maligna nos melanócitos, onde a etiopatogênese é multifatorial, tendo um caráter agressivo por sua alta capacidade de produzir metástase, alta malignidade e baixa resposta a tratamentos não cirúrgicos. Sendo predominante em homens adultos de pele clara, havendo uma maior incidência na região Sul do Brasil. Representando cerca de 3% de todas as neoplasias malignas. Há quatro tipos de MMC onde o Melanoma disseminativo superficial ou Pagetóide que é o de maior prevalência (70%) dos casos, Melanoma acral lentiginoso, Melanoma medular e Lentigo maligno e Melanoma do Lentigo Maligno. Há fatores de prognóstico para o MMC tais como os Níveis de Clarck e o Índice de Breslow. Estudos demonstram que há uma relação entre o Estresse Oxidativo e a carcinogênese do MMC. Em células do Melanócito, melanossomas produzem ativamente quantidades excessivas de EROs, onde altos níveis de EROs podem estimular a proliferação de células cancerosas e também forçar essa célula a desenvolver precursor anti-apoptótico. Também a uma correlação entre o aumento nos níveis de Ferritina em tumores se comparado com o tecido normal de câncer de mama, onde no MMC foi encontrada maior expressão do gene L-ferritina e proteína ferritina nas células metastáticas LM, se comparada com as células LP, os derivados do tumor primário pelo método de análise Northern e de Western blot. Níveis elevados de L-ferritina correlacionam-se com o fenótipo metastático em um modelo in vitro de progressão de melanoma. Devido à problemática exposta o presente estudo teve por objetivo realizar um estudo de levantamento bibliográfico na literatura a cerca do melanoma maligno cutâneo.

Palavras-chaves: Melanoma Maligno Cutâneo, Estresse Oxidativo, Espécies Reativas, Melanina, Ferritina.

ABSTRACT

Cutaneous Malignant Melanoma (MMC) is a malignant tumor in melanocytes, where the etiopathogenesis is multifactorial, with an aggressive character due to its high ability to metastasize, high malignancy and poor response to nonsurgical treatments. Being predominant in adult men with light skin, with a higher incidence in Southern Brazil. Representing around 3% of all malignancies. There are four types of MMC where the superficial spreading melanoma or pagetoid which is the most prevalent (70%) of cases, acral lentiginous melanoma, lentigo malignant melanoma, and medullary and Lentigo Malignant Melanoma of. There are prognostic factors for MMC such as Clark levels and Breslow index. Studies show there is a relationship between

oxidative stress and carcinogenesis in the MMC. Cells in the melanocyte, melanosomes actively produce excessive amounts of ROS, where high levels of ROS can stimulate the proliferation of cancer cells and also force the cell to develop anti-apoptotic precursor. Also a correlation between the increase in ferritin levels in tumors compared with normal tissue of breast cancer, where the MMC was a greater expression of the gene and protein L-ferritin ferritina metastatic cells in LM cells compared to LP, derivatives of the primary tumor by analysis of Northern and Western blot. High levels of L-ferritin correlate with metastatic phenotype in an in vitro model of melanoma progression. Because the exposed problems the present study aimed to carry out a literature study in the literature about the cutaneous malignant melanoma.

Keywords: Cutaneous Melanoma, Oxidative Stress, Reactive, Melanin, Ferritin

1. Docente do Instituto de Ensino Superior de Londrina – INESUL, Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina- UEL. 2. Docente do Instituto Federal do Paraná – IFPR, Especialista em Saúde Coletiva e da Família e pelo Instituto- UNIFIL. 3. Docente do Centro Universitário Filadelfia – UNIFIL, Especialista em Urgência e Emergência pela ProMinas – MG.

INTRODUÇÃO

O Melanoma Maligno Cutâneo (MMC) é definido como uma neoplasia maligna de alta letalidade (BRASIL, 2010) que se origina nos melanócitos, e em seu desenvolvimento estão envolvidos fatores genéticos; fatores ambientais e o estilo de vida do indivíduo.

A maior incidência ocorre em indivíduos do sexo feminino, de pele clara, faixa etária acima dos 40 anos, localização no membro e no tronco. No Brasil a região com maiores índices da doença é a Sul devido às características de sua população de origem étnica européia (FERNANDES *et al.*, 2005; BRASIL, 2009).

Quanto à patogenia apresenta baixos índices de ocorrência na população mundial, porém nas últimas décadas ocorreu um crescimento no número de casos, o aumento nos índices de incidência ocorre devido principalmente a mudanças no estilo de vida, aos hábitos de exposição solar, a exposição durante a infância e adolescência e a modificações nas radiações solares (SANCHEZ *et al.*, 2006; JUNIOR *et al.*, 2008), o que é preocupante devido à letalidade deste tipo de câncer (BRASIL, 2010).

Pelo fato do MMC ser uma doença alarmante, emergente, com alta taxa de letalidade e mortalidade do MMC e pelo expressivo aumento na incidência

desse tumor em populações de cor de pele branca, aumentando cerca de 6% ao ano em todo o mundo e à escassez de pesquisas que relacionem o MMC a seus fatores causais a presente revisão poderá contribuir a título de prevenção e para futuras pesquisas de aperfeiçoamento do diagnóstico precoce, que evite o desenvolvimento de metástases, e no aperfeiçoamento da terapêutica atual aumentando a taxa de sobrevivência dos indivíduos acometidos por esta patologia justifica-se a relevância do presente estudo.

Atualmente, com o avanço de estudos a respeito do Melanoma Maligno Cutâneo e advento de novas técnicas moleculares evidências científicas revelam a existência da participação do estresse oxidativo no processo de desenvolvimento do Melanoma Maligno Cutâneo (MMC) (JOOSSE *et al.*,2010).

Em vista da problemática exposta o presente estudo teve como objetivo produzir uma revisão de literatura sobre o surgimento e progressão do Melanoma Maligno Cutâneo (MMC).

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo é do tipo revisão bibliográfica e para sua redação foram utilizados livros e periódicos. Os periódicos foram levantados a partir das plataformas de pesquisa CAPES, Lilacs, PubMed, Scielo e Web of Science.

DESENVOLVIMENTO

Melanoma Maligno Cutâneo

O Melanoma Maligno Cutâneo (MMC) é uma neoplasia maligna que se origina nos melanócitos (células produtoras de melanina, substância que determina a cor da pele) (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006; KUMAR *et al.*, 2005).

O melanoma corresponde ao estágio final da carcinogênese melanocítica, no qual a instabilidade genética das células leva a um aumento da sua capacidade proliferativa e de invasão (SOUZA *et al.*, 2004 apud BRODLAND,1997).

No processo de progressão, possui alta agressividade, passando pelas fases de crescimento radial, vertical e, no final, a metastática (SOUZA *et al.*, 2004 apud ELDER, 1999; SULAIMON *et al.*, 2003 apud TODOROFF *et al.*, 1979).

A pele é formada por diferentes estruturas, sendo composta por um número de tipos celulares e estruturas interdependentes que funcionam voltadas para um objetivo protetor comum (**FIGURA 1**) (KUMAR *et al.*, 2005, GUARANTINE *et al.*,2007). A função principal é delimitar, isolando estruturas internas do ambiente externo. Estando exposta a um ambiente externo extremamente agressivo (HARRIS, 2003. p. 15). Atuando como uma barreira protetora dos órgãos internos ao ambiente, enquanto mantém o balanço entre proliferação e descamação celular (JUNQUEIRA *et al.*,1999).

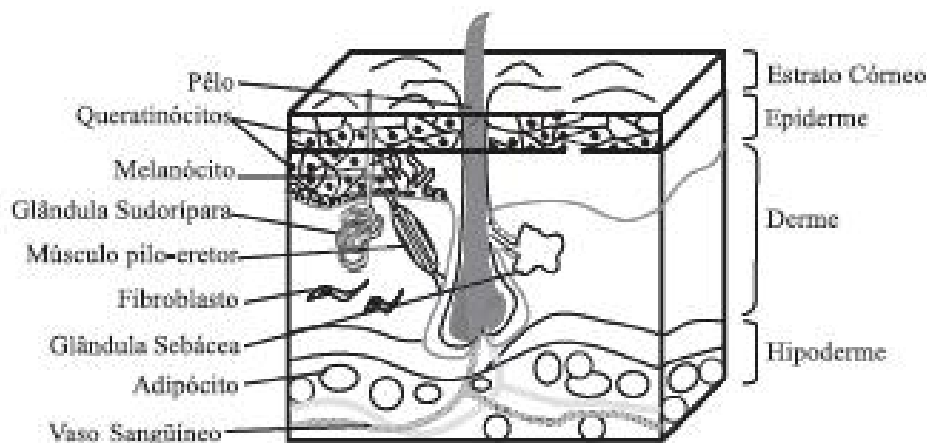


FIGURA 1: Estrutura esquemática da pele.

Fonte: Guarantine *et al.*, (2007).

Os melanócitos são células dendríticas, derivadas dos melanoblastos, os quais se originam da crista neural, migrando para a pele logo, após o fechamento do tubo neural, quando completamente desenvolvidas, distribuem-se em diversos locais como, olhos (epitélio pigmentar retiniano, íris e coróide), ouvidos (estrias vasculares), sistema nervoso central (leptomeninges), matriz dos pelos, mucosas e pele (SULAIMON *et al.*,2003).Os melanócitos inclusos na epiderme são responsáveis pela produção de um pigmento marrom a melanina (KUMAR *et al.*, 2005).

A densidade de melanócitos varia conforme os locais do corpo, representando 10% da população celular desta camada e na matriz do folículo piloso. Há aproximadamente de dois mil ou mais melanócitos epidérmicos por milímetro quadrado de pele da cabeça e antebraço, e cerca de mil no restante do corpo, em todas as raças (**FIGURA 2**). A regulação exata do número de melanócitos, na epiderme, parece ser mediada pelos ceratinócitos e por mediadores específicos (KUMAR *et al.*, 2005 ; BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006; JIMBOW *et al.*,1999).

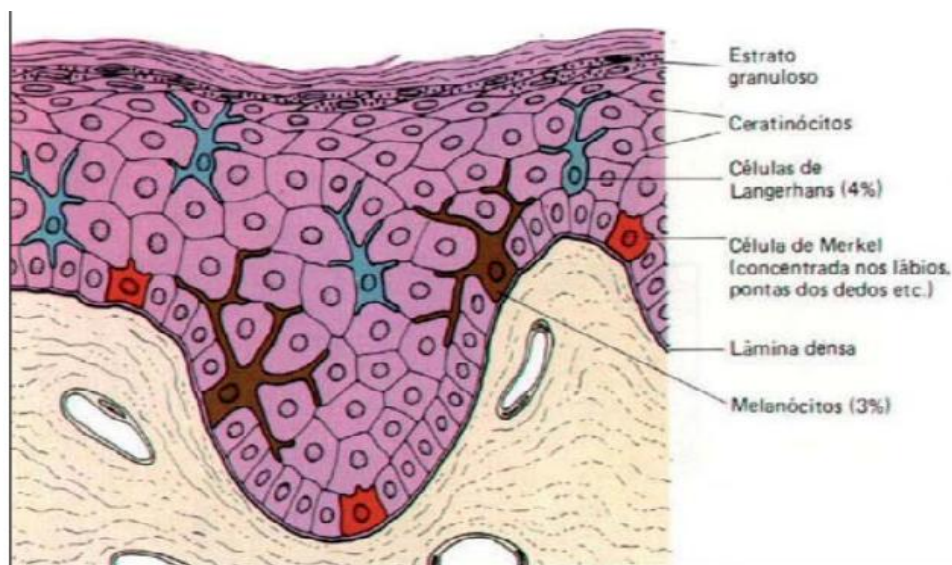


FIGURA 2: Disposição dos melanócitos na epiderme e sua inter-relação com os ceratinócitos.

Fonte: Miot *et al.*, 2009.

A melanina é um pigmento de formação endógena, a cor varia de castanho a negro, dando cor a pele, olhos e cabelo de seres humanos (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006). Tem como função a proteção da pele dos efeitos prejudiciais da radiação UV B (fotoproteção) sendo um importante filtro endógeno contra o efeito danoso dos raios ultravioletas do sol (UV), absorção de calor, cosmética, dos radicais livres e determina a cor da pele (KUMAR *et al.*, 2005; BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006; CORELL, 2008).

A Melanogênese é a biossíntese da melanina nos melanócitos, que é sintetizada a partir da tirosina, que sofre a ação da tirosinase (tirosina - hidroxilase), sendo convertida em DOPA (3,4 dihidroxifenilalanina), que devido à ação da tirosinase (DOPA-oxidase) é convertida a dopaquinona que se torna

No século V a.C o MMC foi descrito pela primeira vez por Hipócrates, foi encontrada em múmias colombianas da mesma época e em 1938 Caeswell relatou características malignas do tumor (JOSÉ, 2005).

O MMC é comum na pele, tem predominância em adultos do sexo masculino, em homens (3 homens : 2 mulheres), tendo os homens mortalidade mais elevada, sendo ocasionais em crianças (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006; JOOSSE, 2010).

Há fatores de risco importantes para o surgimento e desenvolvimento da patologia, tais como xeroderma pigmentoso (indivíduos com deficiência de endonucleases para reparar o DNA), nevo congênito gigante, melanoma familiar (8-15% dos casos) e imunossupressão (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006).

O risco de MMC é mais alto em pessoas de cabelos loiros e ruivos que se bronzeiam ou possuem sardas (GILCHREST *et al.*, 1999 apud BERWICK, 1998).

A etiopatogênese do MMC é multifatorial, incluindo fatores genéticos e raciais. O mais importante (com exceção do melanoma lentiginoso acral e variantes de mucosa) é a exposição excessiva a luz UV (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006).

A radiação UV é o principal fator etiológico no MMC, mas a relação entre tempo, dose e natureza da exposição para o desenvolvimento do tumor ainda é incerto (SANDER *et al.*, 2004 apud BLACK *et al.*, 1997).

Dois mecanismos podem estar envolvidos na indução do câncer por radiação UV, a lesão do DNA pela formação de dímeros de pirimidina e imunossupressão. Possui capacidade de induzir mutações, tais mutações podem resultar de algum efeito direto da energia radiante ou de efeito indireto intermediado pela produção de radicais livres (espécies reativas –EROs) a partir da água ou do oxigênio (BRASIL, 2008).

As EROs podem causar dano celular quando a geração é aumentada e os mecanismos de defesa antioxidante são oprimido. Esta condição de desequilíbrio de pró-oxidantes / antioxidantes é definido como "estresse oxidativo"(SIES, 1991).

O MMC tem caráter agressivo, com capacidade de produzir metástases à distância em estádios precoces e baixa resposta aos tratamentos não

cirúrgicos faz dele um desafio diário aos cirurgiões e oncologistas envolvidos no tratamento desses pacientes, sendo o mais grave devido à sua alta possibilidade de metástase, além de ter elevada malignidade (BRASIL, 2010; JOSÉ, 2005).

Os sítios mais comuns são a pele e tecido celular subcutâneo, pulmão, fígado e cérebro (JOSÉ, 2005).

Certas características permitem o imediato reconhecimento do MMC em lesões melanocíticas: alterações de cor, tamanho, forma e superfície; crescimento rápido, descamação, ulceração, sangramento, prurido, dor e desenvolvimento de áreas papulosas ou nodulares sobre máculas pigmentadas (FERNANDES *et al.*, 2005).

Podemos classificá-lo em quatro tipos (LOPES, 2006; BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006):

Melanoma Disseminativo Superficial ou Pagetóide que é a variante clínica mais comum em indivíduos de pele clara (70%), com incidência igual em ambos os sexos, na fase inicial apresenta crescimento radial ou horizontal, que pode estar crescendo somente na epiderme (*in situ*) e pode apresentar uma fase de invasão da derme ou de crescimento vertical (melanoma disseminativo superficial com componente nodular) após cerca de 5 anos, nesta fase pode ocorrer metástases por drenagem linfática ou via sanguínea. O índice de sobrevida é de cinco anos em 70% dos casos.

Melanoma Acral Lentiginoso é o segundo tipo clínico mais comum em indivíduos caucasianos (10 a 15%), sendo o comum em afro-descendentes, apresenta somente fase de invasão, a lesão surge nas palmas e plantas, áreas ungueais e periungueais. A lesão cresce rapidamente e ulcera-se, tem rápida evolução (6-18 meses). Metástases são precoces e sobrevida de cinco anos ocorre em 10-15% dos casos.

Melanoma Medular é o menos freqüente em pessoas de pele clara (2 - 8%) e o mais freqüente em pessoas de pele escura (negros, hispânicos e asiáticos) e apresenta uma fase pré-invasiva.

Lentigo maligno e Melanoma do Lentigo Maligno o lentigo maligno é uma variante não rara de melanoma (4% dos casos) que se desenvolve em pele cronicamente lesada pelo sol em indivíduos idosos. Ocorre principalmente na região malar, nariz, fronte e raramente áreas acrais. Tem evolução lenta

apresenta por um longo período como uma mancha parda sendo uma lesão precursora do lentigo maligno melanoma. Torna-se lentigo maligno melanoma após 10 a 15 anos de aparecimento, quando surge uma pápula que pode tornar-se um nódulo.

Na pele o MMC pode (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006): associar-se a nevo melanocítico preexistente, congênito ou adquirido; aparecer em nevo de Clark (síndrome do nevo displásico familiar); surgir de novo, sem qualquer lesão prévia; muito raramente originar-se de nevo azul.

Durante a evolução do MMC, o tumor primário altamente agressivo é capaz de originar metástase (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006).

Há fatores de prognóstico para o MMC tais como os Níveis de Clark e o Índice de Breslow.

Nos Níveis de Clark é considerada a profundidade alcançada pelo tumor (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006). Este é dividido em: estágio I, lesões intra-epidérmicas e epitélio anexial; estágio II, invasão até a derme papilar; estágio III, preenche toda a derme reticular, sem a invadir; estágio IV, invasão da derme reticular; estágio V, invasão da hipoderme (FIGURA 6) (PINHEIRO *et al.*, 2003).

O índice de Breslow (estadiamento vertical) é representado pela espessura tumoral, é considerado na atualidade o melhor atributo preditivo isolado para o acompanhamento clínico do paciente. Pacientes com lesões de espessura < 0,75mm possuem prognóstico excelente, ao contrário daqueles com lesões de espessura > 3mm. É classificado em: Tis (*in situ*), T1 (até 0,75mm), TII (de 0,75 até 1,5mm), TIII (de 1,5 até 3mm), TIV (de 3 até 4mm) e TV (acima de 4mm) (FIGURA 6) (PINHEIRO *et al.*, 2003).

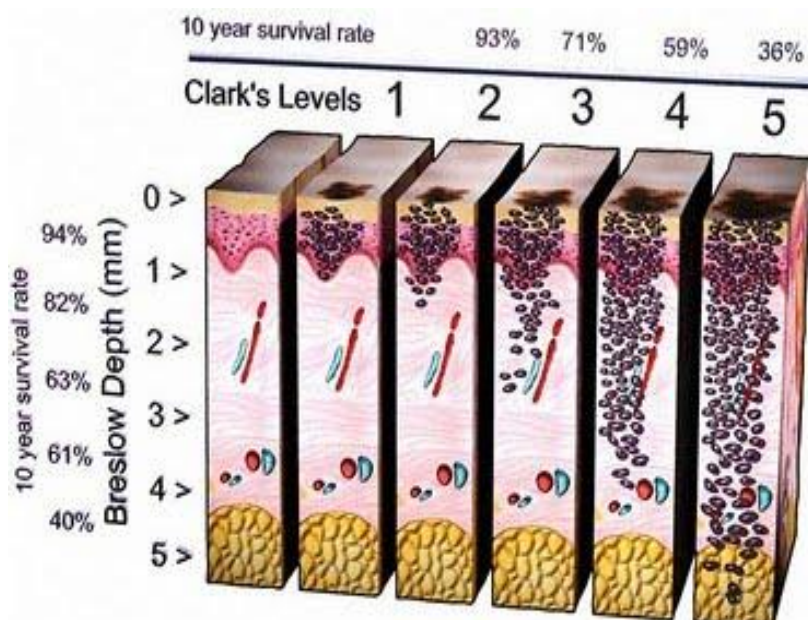


FIGURA 6: Representação da pele se referindo aos Níveis de Clarck com sobrevivência de até 5 anos e Índice de Breslow (estadiamento vertical).

Fonte: <http://www.med-ars.it/main.htm>

EPIDEMIOLOGIA

O Melanoma Maligno Cutâneo representa 3% de todas as neoplasias malignas, com um incremento de 4-6% a cada ano em sua incidência (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006).

Acomete indivíduos mais jovens, com média de idade de cinquenta anos, estando entre os cânceres mais graves quando avaliados de acordo com o número de anos de vida perdidos. Apesar das terapias utilizadas em casos avançados, como quimioterapia, radioterapia, bioquímicos tratamento e vacinas, parecem ser incapaz de proporcionar a cura ou melhorar taxas de sobrevivência (FERRARI JÚNIOR *et al.*, 2008).

Segundo estimativas para o ano de 2010 da Organização Mundial da Saúde (OMS) anualmente pode ocorrer cerca de 132 mil casos novos de MMC no mundo, onde a prevalência será de cerca de 2,5%. Observa-se um aumento significativo na incidência desse tumor em populações de cor de pele branca (BRASIL, 2009).

A prevalência de MMC em crianças é de 1-3% de todas as doenças malignas de infância, onde cerca de 40% dos casos sofre metástase, com mortalidade de 30% em cinco anos de seguimento (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006).

A maioria dos cânceres de pele ocorre devido à exposição excessiva ao sol. A Sociedade Americana de Câncer estimou que, em 2007, mais de um milhão de casos de basocelulares e células escamosas, e cerca de 60 mil casos de MMC, estariam associados à radiação ultravioleta (UV) (BRASIL, 2009).

A região cérvicofacial é a mais acometida pelos cânceres cutâneos, com aproximadamente 20% de MMC, principalmente nas áreas funcionais da face como lábios, pálpebras e asa do nariz. O dorso das mãos também é uma região frequentemente acometida, já que é exposto aos raios solares, principalmente em pessoas que trabalham ao ar livre (KATALINIC *et al.*, 2003).

Segundo o INCA (2009), o Câncer de Pele não Melanoma é o de maior incidência com um total de 113.850 novos casos (53.410 em homens e 60.440 em mulheres). No ano de 2008 estimou-se que haveria 5.920 novos casos, registrou-se 1.303 mortes, sendo 749 homens e 554 mulheres (BRASIL, 2009). A região que será a mais afetada pelo MMC é a Sul com 2,17 a 7,68 para cada 100.00 mulheres e 2,44 a 8,61 para cada 100.00 homens, sendo o estado mais afetado o Rio Grande do Sul com 7,68 para cada 100.000 mulheres e 8,61 para cada 100.00 homens (BRASIL, 2009).

Para o ano de 2010 o BRASIL (2009), estimou que haveriam 2.970 novos casos de MMC em mulheres. Já para o ano de 2016 estima-se que: 5.670 novos casos, sendo 3.000 homens e 2.670 mulheres (BRASIL, 2016).

Um estudo baseado em relatórios anatomopatológicos revelou que o MMC corresponde a 0,15% de todas as neoplasias malignas (LAPA *et al.*, 2002).

O carcinoma de células basais é responsável por aproximadamente 70% dos casos, sendo o tipo mais frequente e menos grave, raramente disseminando para outros órgãos, podendo destruir os tecidos a sua volta, atingindo cartilagens e ossos. O carcinoma de células escamosas é o segundo tipo de câncer de pele mais frequente, responsável por aproximadamente 25% dos casos, tem maior facilidade para disseminar para os gânglios linfáticos e outros órgãos, levando ao surgimento de metástases (BRASIL, 2009).

Se detectado na fase inicial pode-se ter um bom prognóstico. A média mundial de sobrevida é de 69%, onde em países desenvolvidos a sobrevida média estimada em cinco anos é de 73% e em países em desenvolvimento a média de sobrevida é de 56% (BRASIL, 2009).

Prognóstico ruim é apresentado por pacientes com metástase à distância, onde a sobrevida média de 6 meses, e o tratamento paliativo (quimioterapia e radioterapia) para doença disseminada não apresenta aumento na sobrevida. Demonstrou-se que o uso de Interferon pode prolongar

a sobrevida em aproximadamente 5 anos deste grupo de pacientes, mas há controvérsias na literatura (JOSÉ, 2005).

Visa-se com o acompanhamento de pacientes com MMC a detecção precoce de recorrência ou metástases, mas as perspectivas de tratamento e cura são muito baixas nestes casos. A excisão de lesões localizadas em locais acessíveis cirurgicamente deve ser realizada no intuito de prolongar a sobrevida destes pacientes (JOSÉ, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com vista na presente revisão bibliografia podemos observar a importância do melanoma maligno cutâneo onde O MMC apesar de sua baixa incidência tem um elevado grau de letalidade, isto devido a sua alta capacidade metastática e de gerar óbitos. Isto é corroborado pelas perspectivas do Instituto do Câncer (INCA) para o ano de 2010 e pelos elevados índices de morbidade notificados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no mesmo ano. Ao longo das décadas o número de indivíduos com MMC vem aumentando, principalmente devido à mudança dos hábitos da população, como a exposição aumentada aos raios Ultra Violeta (UV), que com a redução da camada de Ozônio tem uma maior incidência provocando maiores danos celular a pele.

BIBLIOGRAFIA

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço.** / Instituto Nacional de Câncer. – 3. ed. rev.atual. ampl. – Rio de Janeiro: INCA, 2008. p. 628.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil.** Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2009. p. 98.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil.** Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em :

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao+> Acesso em 27 jun 2016.

BRASILEIRO. FILHO. G. e BOGLIOLO. F. **Bogliolo, patologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

CORELL, J. J. V. **Manual de Dermatologia Y Venereologia** – Atlas Y Texto, Editorial Medica Panamericana, Madrid, p. 441-449, 2008.

FERNANDES, N. C; CALMON, R; MACEIRA, J. P; CUZZI, T; SILVA, C. S. C. da. **Melanoma cutâneo**: estudo prospectivo de 65 casos. Anais Brasileiro de Dermatologia. 2005; v. 80, n.1, p.25-34.

FERRARI JÚNIOR, N. M; MULLER, H; RIBEIR, M; MAIA, M; SANCHES JÚNIOR J. A. **Cutaneous melanoma: descriptive epidemiological study**. São Paulo Medicina Jornal. 2008; v. 126, n.1,p.41-7.

GILCHREST, B.; ELLER, M. S.; GELLER, A. C.; YAAR, M. **Mechanisms of Disease**: The Pathogenesis of Melanoma Induced by Ultraviolet Radiation. The New England Journal of Medicine. V. 340, nº 17, 1999, p. 1341-1345

GUARATINI, T; MEDEIROS, M. H. G; COLEPICOLO, P. **ANTIOXIDANTES na MANUTENÇÃO do EQUILÍBRIO REDOX CUTÂNEO**: USO E AVALIAÇÃO DE SUA EFICÁCIA. Química Nova, v. 30, n. 1, p.206-213, 2007.

HARRIS, M. I. N. De. C. **Pele**: Estruturas, Propriedades e Envelhecimento. 2 ed. São Paulo:SENAC, 2003. p. 235. Disponível em: <<http://books.google.com.br>> Acesso em 28 jun 2016.

JOOSSE, A; VRIES, de E; EIJCK, C. H. van; EGGERMONT, M. M. A; NIJISTEN, T; COEBERGH, J. W. W. **Reactive oxygen species and melanoma**: na explanation for gender differences in survival? Pigment Cell Melanoma Res. 23; p.352-364, 2010.

JOSÉ, R. F. **Melanoma cutâneo primário: características Epidemiológicas no hospital**. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina. p. 22,. 2005.

JUNQUEIRA, L. C. U; CARNEIRO, J; **Histologia Básica**, 5ª ed., Guanabara: Rio de Janeiro, 1999.

JIMBOW, K, QUEVEDO J. R. W.C, FITZPATRICK T. B *et al*. Biology of Melanocytes. In: FITZPATRICK T. B; EISEN A. Z; WOLFF K; FREEDBERG I.M; AUSTEN K. F. Dermatology in General Medicine. v. 1. New York: Mcgraw-Hill; 1999. p.192-220.

KATALINIC A, KUNZE U, SCHÄFER T. **Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany**: incidence, clinical subtypes, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer). Br J Dermatol. 2003; v.149, n. 6, p.1200-1206.

KUMAR,V; ABBAS, A; FAUSTO, N. **Patologia - Bases Patológicas das Doenças**.7 ed. Rio de Janeiro:Elsevier, 2005. p. 1592.

LAPA M, S; GUEDES, K. F; SCHALCH F, O; LANDMAN, G. **Melanomas malignos cutâneos tratados no Hospital do Câncer de São Paulo**: estudo retrospectivo para avaliação de distribuição, fatores prognósticos e sobrevida. Anais Brasileiro de Dermatologia 2002; v. 77, n. 3, p. 313-20.

LOPES, A. C. **Diagnóstico e tratamento**. Sociedade Brasileira de Clínica Médica. 1ed. São Paulo: Manole, 2006.v.2,p.535-537.Disponível em:<<http://books.google.br>> Acesso em 27 jun 2016.

PINHEIRO, A. M. C; FRIEDMAN, H; CABRAL, A. L. S. V; RODRIGUES, H. A. **Melanoma cutâneo: características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas no Hospital Universitário de Brasília entre janeiro de 1994 e abril de 1999**. An bras Dermatol, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p.179-186, mar. / a b r, 2003.

SANCHEZ, J. H. G; EISMAN, A. B; ORTEGA, S. S. **Padrões de exposição solar e tipos de câncer de pele**. Pele, v. 21, n. 10, p. 472-476.2006.
SANDER, C. S.; HAMM F.; ELSNER. P.; THIELE. J. J. **Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis**. International Journal of Dermatology, **43**, p. 326–335. 2004.

SIES, H. Oxidative stress: From basic research to clinical application. **The American Journal of Medicine**. v. 91, 1991, p. S31-S38.

SOUZA, S. R. P. de; FISCHER, F.da M; SOUZA, J. M. P. de. **Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo**: revisão da literatura. Rev Saúde Publica, v. 38, n. 4, p. 588-598. 2004.

SULAIMON, S. S; KITCHELL, B. E. The biology of melanocytes. Vet Dermatol. 2003. v.14. p. 57-65.