

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

**ESTUDO DOS MARCADORES CUTÂNEOS INDICADORES DE  
RISCO PARA CARCINOMA BASOCELULAR**

**VALQUIRIA PESSOA CHINEM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

**BOTUCATU – SP**

**2010**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA - CAMPUS DE BOTUCATU**

**ESTUDO DOS MARCADORES CUTÂNEOS INDICADORES DE  
RISCO PARA CARCINOMA BASOCELULAR**

**MESTRANDA: VALQUIRIA PESSOA CHINEM  
ORIENTADOR: HÉLIO AMANTE MIOT**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

**BOTUCATU – SP  
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Chinem, Valquiria Pessoa.

Estudo dos marcadores cutâneos indicadores de risco para carcinoma basocelular / Valquiria Pessoa Chinem. - Botucatu, 2010

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu,  
Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientador: Hélio Amante Miot

Assunto CAPES: 40601005

1. Pele – Câncer. 2. Carcinoma basocelular.

Palavras-chave: Câncer de pele, Carcinoma basocelular;  
Epidemiologia; Fatores de risco; Raios ultravioleta.

## **DEDICATÓRIA**

Ao meu marido, Leonardo, por seu apoio, carinho, paciência e incentivo. Obrigada por estar ao meu lado e pela ajuda durante todo o processo de elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, Maria e Edson, que com sua dedicação e amor incondicionais são os verdadeiros responsáveis pela minha formação e minhas conquistas.

Aos meus sogros, Tercia e Bernardo, que sempre me apoiaram e incentivaram.

## **AGRADECIMENTO ESPECIAL**

Ao meu orientador Dr. Hélio Amante Miot, pelos ensinamentos e contribuição na minha formação desde a residência médica, pela confiança em mim depositada e oportunidade de desenvolver este trabalho; pelo apoio e participação ativa em todas as etapas percorridas e principalmente por sua amizade, paciência e dedicação.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por estar ao meu lado em todos os momentos e permitir que este trabalho se tornasse possível.

Aos docentes, médicos, residentes e funcionários do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela oportunidade de desenvolvimento do trabalho, apoio e incentivo.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Patologia, pelo apoio recebido.

Ao Dr. Sílvio Alencar Marques e Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade, pela análise criteriosa e pelas valiosas observações que contribuíram na finalização deste trabalho.

À Dra. Mariângela Esther Alencar Marques, pelo fornecimento das fotografias referentes à histopatologia.

À Dra. Luciane Donida Bartoli Miot, pelas sugestões e apoio durante toda a elaboração do trabalho, amizade e carinho com que me recebeu em sua casa.

Ao colega Juliano Schmitt, pelas valiosas contribuições e ajuda em vários momentos da realização deste trabalho.

À Eliete Soares, pela amizade e fotografias que contribuíram para a elaboração da aula.

À Vânia Soler e aos funcionários da Seção de Pós-graduação, que sempre me atenderam com atenção e consideração.

Às funcionárias do ambulatório de Dermatologia, pela organização do atendimento aos pacientes.

Aos pacientes, que com sua colaboração, tornaram possível a realização deste estudo.

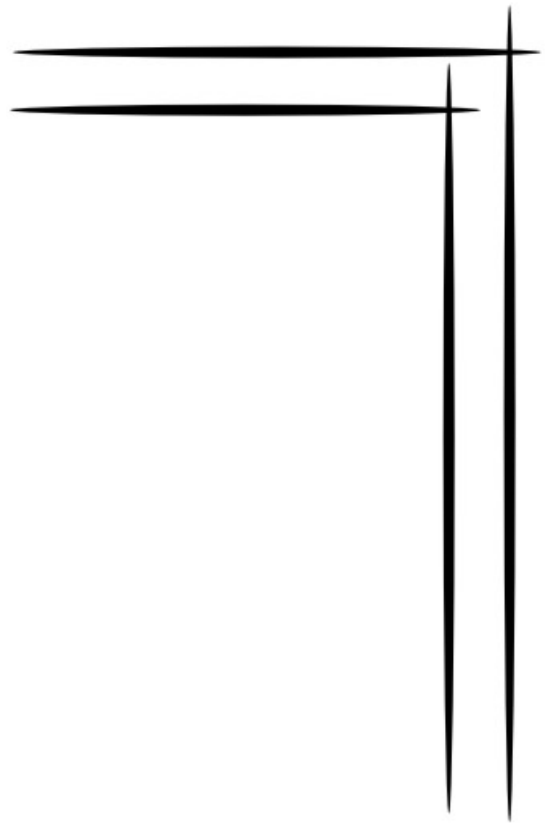
Trabalho realizado no ambulatório do  
Departamento de Dermatologia e  
Radioterapia da FMB-Unesp.

## SUMÁRIO

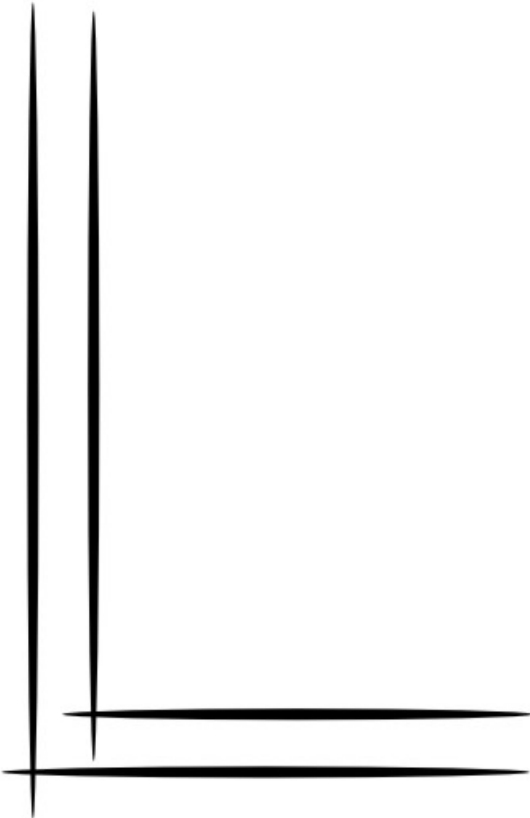
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUÇÃO .....	10
2. PRIMEIRO MANUSCRITO.....	11
RESUMO .....	12
ABSTRACT.....	13
INTRODUÇÃO.....	14
FREQUÊNCIA .....	16
FORMAS CLÍNICAS.....	22
CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA.....	24
LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA .....	26
GENÉTICA .....	27
PROGNÓSTICO.....	33
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	39
3. OBJETIVOS .....	48
3.1 Objetivo Geral.....	48
3.2 Objetivos Específicos.....	48
4. SEGUNDO MANUSCRITO .....	49
RESUMO .....	50
ABSTRACT.....	51
INTRODUÇÃO.....	52
CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	53
RESULTADOS .....	56
DISCUSSÃO.....	62
CONCLUSÃO .....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	70
5. PERSPECTIVAS.....	73
ANEXO I.....	75
ANEXO II.....	76
ANEXO III.....	77
ANEXO IV .....	78
ANEXO V .....	79
ANEXO VI .....	80
ANEXO VII .....	82
ANEXO VIII .....	83
ANEXO IX .....	87
APÊNDICE I.....	96

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida.
CBC	Carcinoma basocelular.
CEC	Carcinoma espinocelular.
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
EUA	Estados Unidos da América
HH	Proteína “ <i>hedgehog</i> ”.
HLA-DR4	Antígeno leucocitário humano do tipo DR4.
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%.
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno.
MC1-R	Receptor de melanocortina do tipo 1.
MMSS	Membros superiores.
NADPH	Forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotideo fosfato.
OR	<i>Odds ratio</i> (Razão de chances).
PTCH	Gene <i>patched hedgehog</i> .
RUV	Radiação ultravioleta.
SHH	Gene “ <i>Sonic hedgehog</i> ”.
SMO	Gene “ <i>smoothened</i> ”.
TGF- $\beta$	Fator transformador de crescimento do tipo beta.
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral tipo alfa.
Th2	Linfócito t <i>helper</i> do tipo 2.
RUV	Radiação ultravioleta
UVA	Radiação ultravioleta tipo A.
UVB	Radiação ultravioleta tipo B.



# *1. INTRODUÇÃO*



## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum na população brasileira e sua incidência apresenta tendência crescente em diversos países, constituindo problema de saúde pública e gerando importantes gastos para o sistema de saúde.

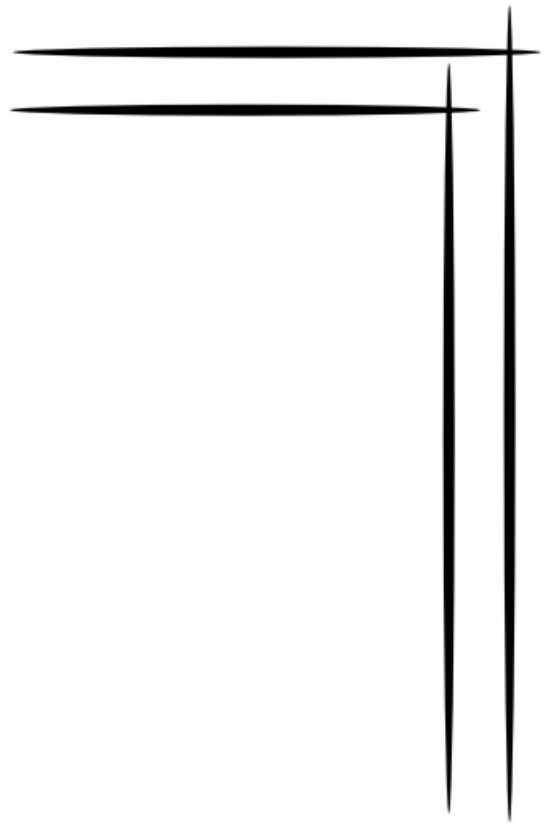
Apesar da importância para a população, ainda há poucos estudos epidemiológicos analíticos no Brasil que visem à identificação de fatores de risco tanto comportamentais quanto relacionados a características fenotípicas específicas de indivíduos acometidos.

A exposição solar é reconhecida como o principal fator de risco ambiental, embora especificidades do padrão de exposição relacionado ao surgimento de CBC ainda sejam motivo de controvérsia.

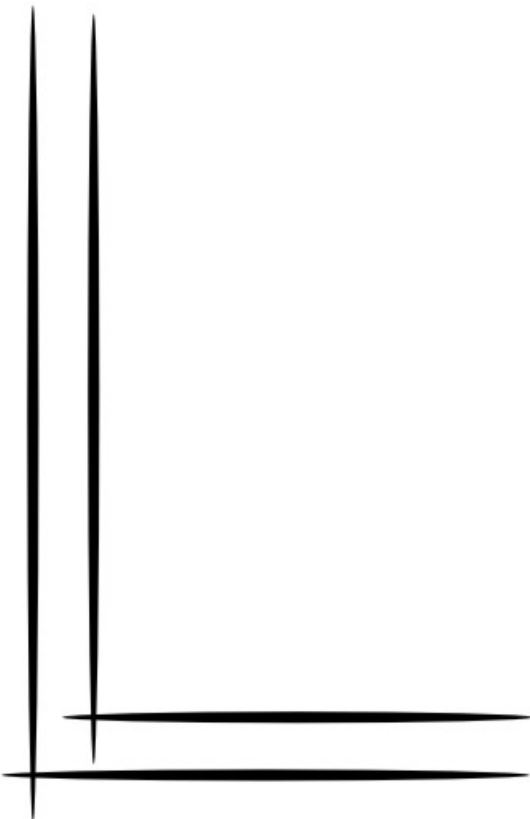
A exposição crônica à radiação ultravioleta também está associada ao desenvolvimento de diversas lesões cutâneas que podem estar concomitantemente presentes nos pacientes com CBC, podendo representar verdadeiros marcadores de risco.

Estudos epidemiológicos podem contribuir na identificação de lesões cutâneas, comportamentos, exposições e fenótipos de risco, contribuindo para o direcionamento destes pacientes a exames periódicos, resultando no diagnóstico precoce e, conseqüentemente, melhora de seu prognóstico, redução da morbidade relacionada ao tratamento e diminuição com os gastos em saúde.

No presente trabalho, será abordada a revisão dos principais elementos epidemiológicos relacionados ao CBC e um estudo investigativo dos fatores de risco para seu desenvolvimento, com ênfase nas lesões cutâneas actínicas crônicas.



## *2. PRIMEIRO MANUSCRITO*



## 2. PRIMEIRO MANUSCRITO

Texto em português segundo as normas da revista Anais Brasileiros de Dermatologia.

Título: Epidemiologia do carcinoma basocelular

*Title: Epidemiology of basal cell carcinoma*

### **Autores:**

Valquiria Pessoa Chinem

Dermatologista, Mestranda em Patologia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

Hélio Amante Miot

Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

CONFLITO DE INTERESSE: nenhum

FONTE DE FINANCIAMENTO: nenhum

## RESUMO

O carcinoma basocelular é a neoplasia maligna mais comum em humanos e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. Sua grande frequência gera significativo ônus ao sistema de saúde configurando problema de saúde pública.

Apesar das baixas taxas de mortalidade e de rara ocorrência de metástases, o tumor pode apresentar comportamento invasivo local e recidivas após o tratamento, gerando importante morbidade.

Exposição à radiação ultravioleta representa o principal fator de risco ambiental associado a sua gênese. Entretanto, descrevem-se outros elementos de risco como: fototipos claros, idade avançada, história familiar de carcinomas de pele, olhos e cabelos claros, sardas na infância e imunossupressão, além de aspectos comportamentais como: exercício profissional exposto ao sol, atividade rural e queimaduras solares na juventude.

Entre 30% e 75% dos casos esporádicos estão associados à mutação do gene *patched hedgehog*, mas outras alterações genéticas são ainda descritas.

A neoplasia é comumente encontrada concomitantemente a lesões cutâneas relacionadas à exposição solar crônica como: queratoses actínicas, lentigos solares e telangiectasias faciais.

A prevenção do carcinoma basocelular está baseada no conhecimento de fatores de risco, no diagnóstico e tratamento precoces além da adoção de medidas específicas, principalmente nas populações susceptíveis.

Os autores apresentam uma revisão da epidemiologia do carcinoma basocelular.

**Palavras-chave:** Câncer de pele, Carcinoma Basocelular, Epidemiologia, Fatores de risco, Raios Ultravioleta.

## ABSTRACT

The basal cell carcinoma is the most common malignant human neoplasm, and its incidence has increased over the last decades. Its high frequency generates significative costs to the health system constituting a public health problem.

Despite the low mortality rates and rare occurrences of metastases, the tumor may present local invasive behavior and relapses after treatment, producing a significant morbidity rate.

Exposure to ultraviolet radiation is the most important environmental risk factor associated to its genesis. However, other risk factors are also described such as: fair skin types, aging, family history of skin cancer, fair hair and light eyes, freckles in childhood, and immunosuppression. Behavioral aspects like occupational sun exposure, rural activity, and sunburns at young age are also risk factors.

Between 30% and 60% of sporadic cases are associated to *patched hedgehog* gene mutation, but further genetic changes are also described.

This neoplasm is frequently accompanied by cutaneous lesions associated to chronic solar exposure such as: actinic keratosis, solar lentigo, and facial telangectasias.

Prevention of basal cell carcinoma is based on the knowledge of risk factors, early detection and treatment, besides the adoption of specific measures mainly in susceptible populations. The authors present a revision of the epidemiology of basal cell carcinoma.

**Key-words:** Skin cancer, Basal cell carcinoma, Epidemiology, Risk factors, Ultraviolet rays.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum em humanos, principalmente em indivíduos de pele clara.<sup>1-3</sup> O risco cumulativo de seu desenvolvimento durante toda a vida, na população branca alemã é de mais de 30%.<sup>4</sup> Possui comportamento invasivo local e baixo potencial metastático, sendo facilmente tratável pela excisão cirúrgica, desde que diagnosticado precocemente. Devido a sua frequência e importância sanitária, há vasta literatura referente a sua epidemiologia.<sup>3,5,6</sup>

Foi descrito primariamente por Jacob em 1827, que o denominou “*ulcus rodens*”, e sua nomenclatura atual foi proposta por Krompecher em 1903.<sup>7</sup>

Não há lesões precursoras descritas para o CBC e as células envolvidas na sua origem são ainda motivo de certa controvérsia.<sup>4,8-10</sup> Apesar de se assemelharem às células da camada basal da epiderme, há evidências de se originarem a partir de células pluripotentes imaturas da epiderme interfolicular e as presentes na bainha externa do folículo piloso.<sup>11</sup> Isso se baseia em experimentos de ativação da via hedgehog em diferentes compartimentos da epiderme e na expressão das citoqueratinas 5, 14, 15, 17 e 19, com padrão folicular, o que o tem definido como neoplasia maligna das células germinativas foliculares (tricoblastos).<sup>11</sup> Além disso, há associação do CBC com anormalidades no gene embrionário do desenvolvimento folicular SHH (*sonic hedgehog*).<sup>12</sup> Essa hipótese é ainda fortalecida pela raridade de lesões palmoplantares e de mucosas, onde não se encontram folículos pilosos.<sup>13,14</sup>

Exposição à radiação ultravioleta (RUV) é o principal fator de risco associado à gênese do CBC, o que se evidencia pela maior ocorrência em áreas fotoexpostas, frequências populacionais relacionadas à latitude, associações com doenças

genéticas com fotossensibilidade e por padrões de exposição solar entre os pacientes. Há também maior incidência de CBC em africanos albinos, que em negros. O risco atribuível à radiação solar para as neoplasias malignas queratinocíticas pode atingir até 90%.<sup>15,16</sup>

Acredita-se que o surgimento dos CBCs ocorra em um período de 10 a 50 anos após o dano solar.<sup>4</sup> A exposição recreacional a altas doses de RUV na infância e juventude constitui forte elemento de risco, fato evidenciado por estudos com imigrantes para países de baixas latitudes que demonstraram índices de CBC semelhantes a nativos se a imigração ocorresse antes dos 10 anos de idade.<sup>1,17-19</sup> Outros estudos associam o CBC e melanoma a exposições agudas intensas e queimaduras solares antes dos 20 anos de idade, que triplicariam o risco de CBC, considerando a exposição solar crônica mais importante na gênese do carcinoma espinocelular (CEC).<sup>1,9,20,21</sup>

Entretanto, a coexistência de CBC e lesões cutâneas actínicas, além do risco aumentado entre profissionais cronicamente expostos à RUV, como os agricultores, sugerem também a participação da exposição crônica à RUV no desenvolvimento do CBC, havendo evidências da existência de um platô de exposição cumulativa crônica à RUV, acima do qual não parece haver incremento do risco de desenvolvimento da neoplasia.<sup>2,10</sup>

Provavelmente, perfis de exposição solar diferentes sejam fatores de risco independentes para determinados tipos clínico-histológicos, topografias e prognóstico desses tumores, sendo foco de controvérsia entre pesquisadores. Aspectos étnicos, culturais e profissionais devem também interferir nos padrões epidemiológicos do CBC em diferentes países. Por exemplo, CBCs superficiais são mais recorrentes, além de associados à exposição intermitente e intensa, enquanto

formas clínicas nodulares estão mais associadas à exposição crônica e CBCs pigmentados são mais incidentes em melanodérmicos.<sup>22,23</sup>

A radiação UVB gera fotoprodutos mutagênicos no DNA, como os dímeros de ciclodipirimidina, e mutações em importantes genes reguladores das funções celulares como o gene supressor tumoral p53. A apoptose de queratinócitos mutados (*sunburn cells*) após exposição à RUV é evidência de seu potencial carcinogênico. UVA apresenta efeito indireto gerando radicais livres citotóxicos e mutagênicos, favorecendo os efeitos da UVB. Além disso, a RUV tem ação imunossupressora na pele, comprometendo a atividade de vigilância antitumoral local das células dendríticas.<sup>1,4,24-26</sup>

## FREQUÊNCIA

O CBC é a neoplasia maligna cutânea mais frequente e corresponde entre 70% a 80% destes tumores. A proporção de ocorrência na população é de quatro a cinco CBCs para cada CEC, e oito a dez para cada melanoma diagnosticados.<sup>27</sup> Não há um registro compulsório de CBC no nosso País, e muitos estudos agrupam casuísticas de CBC e CEC, em seus relatórios.

O número de casos novos de câncer de pele não melanoma estimados para o Brasil, no ano de 2010, é de cerca de 115.000, correspondendo a aproximadamente 2,2% das consultas dermatológicas, sendo o risco estimado de 56 casos novos a cada 100 mil homens e 61 para mulheres.<sup>28,29</sup> Entretanto, os índices variam de acordo com a região e a composição étnica da população, atingindo até 85 (casos/100.000 habitantes) na região Sul e somente 25 na região Norte do Brasil. Esses dados podem ser transpostos para uma estimativa anual de cerca de 90.000 CBCs no País.<sup>28</sup>

É, contudo, provável a subestimativa desses números, já que as técnicas não excisionais de tratamento não resultam em notificação aos serviços de anatomia patológica, influenciando nas projeções. Este fato evidencia que a proporção de neoplasias cutâneas não melanoma seja ainda mais importante na população brasileira do que o estimado pelos órgãos governamentais.<sup>28</sup>

A incidência anual de CBC estimada nos Estados Unidos da América (EUA), em 1996, foi de aproximadamente 500.000 casos, enquanto a de CEC entre 100.000 e 150.000. Somadas, as incidências de CBC e CEC resultaram 18 vezes maiores que a do melanoma.<sup>8</sup> Em 2002, cerca de 900.000 americanos foram diagnosticados com CBC e em 2005, 1.000.000, evidenciando um aumento na frequência.<sup>30,31</sup>

Em países com populações de características fenotípicas mais claras, os números são ainda mais expressivos. Na Austrália, a incidência de CBC é a maior do mundo, contabilizando 726 (para 100.000 hab/ano). Na Alemanha, a incidência é de 96 (para 100.000 hab/ano) para homens e de 95 (para 100.000 hab/ano) para mulheres. No Canadá, 87 (para 100.000 hab/ano) para homens e 68 (para 100.000 hab/ano) para mulheres. Na Finlândia, 49 (para 100.000 hab/ano) para homens e 45 (para 100.000 hab/ano) para mulheres. Na Suíça, 52 (para 100.000 hab/ano) para homens e 38 (para 100.000 hab/ano) para mulheres. Na Holanda, 53 (para 100.000 habitantes/ano) para homens e 38 (para 100.000 hab/ano) para mulheres).<sup>9,32,33</sup>

A incidência de CBC, CEC e melanoma, e conseqüentemente sua morbidade, vêm aumentando nas últimas décadas a uma taxa de mais de 4% ao ano em todos os países e classes sociais. Estima-se que aproximadamente 50% das pessoas brancas com mais de 60 anos desenvolverão algum tipo de neoplasia cutânea.<sup>1,34-38</sup>

Na Inglaterra, a incidência de CBC aumentou de 173,5 para 265,4/100.000 hab/ano em 10 anos. Na população branca dos EUA, Canadá e Austrália o aumento anual foi em média 3-7%.<sup>8</sup> Nos EUA, dobrou em 20 anos.<sup>30</sup> No Brasil, a taxa de crescimento dos cânceres de pele evoluiu cerca de 113% entre 2001 e 2006.<sup>39</sup> No Hospital das Clínicas da UNESP de Botucatu-SP, foi observado um aumento absoluto de 90% da incidência de CBC nos últimos 11 anos, o que representa um incremento de 61% quando comparado com o movimento de atendimentos hospitalares do período (dados não publicados). Seguindo uma taxa de aumento anual de até 10%, em breve, o CBC ultrapassará a incidência de todas as outras malignidades somadas.<sup>40</sup>

Uma hipótese para esse aumento pode ser a maior conscientização da população a partir das campanhas de prevenção, além da maior atenção dos clínicos gerais para diagnóstico e encaminhamento dos pacientes.<sup>9,39</sup> Outros fatores discutidos são a maior exposição cumulativa à RUV, tempo disponível para o lazer (desprotegido), cultura da pele bronzeada, depleção da camada de ozônio (2% nos últimos 20 anos), aumento da longevidade e da proporção de idosos na população mundial.<sup>8</sup>

Há maior acometimento de homens que mulheres (1,5-2:1),<sup>4</sup> o que ocorre provavelmente por razões profissionais, sendo o gênero masculino também associado a maior número de tumores.<sup>41</sup> Observa-se, porém, em alguns estudos, o aumento recente da proporção de pacientes do gênero feminino, inclusive com menos de 40 anos, até porque mulheres procuram mais os cuidados dermatológicos, sendo descrito também o papel do uso de câmaras de bronzeamento (*Odds Ratio* = 1,5) e do lazer fotoexposto como potenciais fatores de risco. Além disso, CBCs

excisados em mulheres tendem a apresentar menores diâmetros, sugerindo maior cuidado com a saúde e procura precoce do auxílio médico.<sup>29,30,42,43</sup>

O CBC ocorre mais frequentemente em idosos. Mais da metade dos casos ocorre entre 50 e 80 anos e sua incidência aumenta com a idade. Porém, a faixa etária acometida é mais baixa que a do CEC.<sup>9</sup> Tem sido observado o crescente aparecimento de CBC na população menor que 40 anos, que já equivale a mais de 5% dos diagnósticos, permanecendo raro na infância e juventude. As hipóteses para esse fenômeno não estão elucidadas, mas parecem apontar para a exposição solar intensa recreacional desprotegida, o que pode ainda ser sugerido pelo fato de jovens apresentarem mais lesões no tronco, de subtipo superficial, que se relacionam mais a esse tipo de exposição. Foi também observada tendência ao aumento da incidência em classes econômicas mais favorecidas. O hábito de tomar banhos de sol se associa a um risco cinco vezes maior para desenvolvimento de CBCs no tronco.<sup>37,44,45</sup>

Ainda, uma proporção maior de mulheres jovens tem sido diagnosticadas com CBC, o que pode ser relacionado, além dos fatores acima, à procura nas últimas décadas pelo bronzeamento natural e artificial.<sup>30,37,46-49</sup> As relações entre os padrões de exposição solar, idade de surgimento e agressividade histológica dos CBC é controversa entre os pesquisadores, e precisa ser elucidado em estudos epidemiológicos que envolvam diferentes grupos populacionais.<sup>50,51</sup>

Os fatores de risco constitucionais mais importantes para o desenvolvimento de CBC são: fototipos claros (I e II pela classificação de Fitzpatrick), história familiar positiva de CBC (30-60%); sardas na infância, pele, olhos ou cabelos claros. Peles claras têm risco 10 a 20 vezes maior de desenvolver CBC que peles escuras, mesmo quando vivem na mesma região.<sup>4,30,52,53</sup>

Por outro lado, CBC é raro em negros, orientais e hispânicos e há relatos de que sua incidência seja menor em pacientes com história pregressa de acne e pele oleosa.<sup>54,55</sup> Negros apresentam menor ocorrência de CBC em áreas fotoexpostas, porém, nas áreas não expostas, a incidência é semelhante a dos brancos, sendo a maioria desses CBCs pigmentados (>50% de lesões pigmentadas contra 6% nos caucasianos).<sup>1,8,9,55,56</sup>

Os fatores comportamentais e de exposição mais relevantes são: exercício profissional exposto à RUV sem proteção (atividade rural, pescadores e construtores civis), atividades esportivas e de lazer ao ar livre, queimaduras solares na juventude, tratamentos radioterápicos, fototerapia (PUVA ou UVB) e exposição ao arsênico.<sup>1,2,20,41,53,54,58-65</sup>

Uso de tintas escuras para cabelos, dieta rica em gordura e câmaras de bronzeamento artificial foram evidenciados em alguns estudos como fatores associados ao desenvolvimento do CBC, porém necessitam de elucidação a partir de estudos com desenhos próprios.<sup>52,57,66</sup>

Exposição à parafina, carvão, alcatrão (coaltar), piche, óleos industriais, defensivos agrícolas, praguicidas, radiações ionizantes, cicatrizes crônicas (queimaduras, lúpus discoide, vacinas), e tatuagens apresentam relatos esporádicos.<sup>4,68-72</sup>

O hábito de fumar tabaco e o uso de álcool permanecem controversos, contudo, a maioria dos autores não encontrou associação significativa quando ajustado para os demais fatores de risco.<sup>4,10,73-78</sup>

Uso prolongado de medicamentos fotossensibilizantes como tetraciclina, sulfonamidas, fluoroquinolonas, fenotiazinas e diuréticos foram associados ao risco de CBC em um estudo norte-americano.<sup>67</sup>

A ingesta de estatinas ou de antioxidantes como vitamina C, vitamina E, carotenóides e selênio não se associou ao risco de CBC, entretanto, o papel de flavonóides, polifenóis, zinco e vitamina D, ainda não foi adequadamente esclarecido.<sup>79-82</sup>

Foi identificado que níveis séricos elevados de vitamina D estão associados ao risco de desenvolvimento de CBC, entretanto, tais níveis podem representar apenas um marcador de exposição solar desprotegida, ao invés de inferir papel oncogênico direto.<sup>83</sup>

O consumo de altas doses diárias de café (>6 xícaras) foi associado a uma redução de até 30% na prevalência de câncer de pele não melanoma em mulheres caucasianas. De fato, cafeína mostrou efeito fotoprotetor e reduziu a carcinogênese induzida por UVB a partir da indução de apoptose na pele de camungongos. O mesmo se observou em culturas de queratinócitos, em que cafeína aumentou o potencial de apoptose a partir da inibição da via ATR-Chk1.<sup>52,84-86</sup>

O CBC é mais comumente encontrado concomitantemente a lesões cutâneas associadas à exposição solar crônica como: queratoses actínicas na face, queilite actínica, lentigos solares, telangiectasias faciais, *cutis rhomboidalis nuchae* e síndrome de Favre-Racouchot.<sup>2,10,17,53,58</sup> De forma controversa, a elastose solar foi descrita tanto como marcador de risco como de proteção para CBC em diferentes estudos.<sup>10,18,58</sup>

Ainda, pacientes portadores de AIDS, imunossuprimidos, com história prévia de outro CBC ou outros tumores malignos cutâneos são mais propensos ao desenvolvimento de CBC. Pacientes submetidos a transplantes apresentam incidência de CBC 5 a 16 vezes maior que a população geral, ao passo que o CEC, incide 40 a 250 vezes mais nesse grupo.<sup>3,40,87</sup>

A ocorrência de tumores consecutivos é frequente, e a reincidência é mais comum no primeiro ano. O risco em três anos de um paciente com CBC apresentar outra lesão é de 27% a 44%, atingindo até 50% em cinco anos. A cada novo tumor o risco de reincidência aumenta progressivamente. Pacientes com mais de dez CBCs apresentam mais de 90% de chance de uma nova lesão. Gênero masculino, idade acima de 60 anos, localização no tronco, CBC do tipo superficial ao exame histopatológico e presença de múltiplas queratoses actínicas na pele são elementos preditivos para o surgimento de novas lesões.<sup>1,4,27,35,88</sup>

Há variações geográficas na incidência do CBC, sendo maior em latitudes baixas, como em algumas regiões da Austrália (1.600/100.000 habitantes/ano), devido à proximidade com o Equador, do que no Sul dos EUA (300/100.000 habitantes/ano) e norte da Europa (40-80/100.000 habitantes/ano).<sup>1,4,89</sup>

## **FORMAS CLÍNICAS**

Os CBCs podem apresentar tamanhos variados. Lesões de poucos milímetros já podem ser identificadas, e, à medida que se desenvolvem, atingindo até vários centímetros, as características clínicas se tornam mais evidentes, muitas vezes, porém, exigem exercício do diagnóstico diferencial com outras dermatoses papulonodulares e ulceradas solitárias. O típico crescimento lento e assintomático faz com que seja comumente referido pelos pacientes como uma ferida que não cicatriza ou uma lesão de acne.

Clinicamente são divididos em cinco tipos: nódulo-ulcerativo, pigmentado, esclerodermiforme ou fibrosante, superficial e fibroepitelioma, apesar de haver discordância na classificação de alguns autores.<sup>9,27,90-92</sup> As frequências das formas

clínicas diferem entre as populações estudadas, um panorama das distribuições em diferentes estudos está descrito na Tabela 1.

A forma nódulo ulcerativa é mais frequente, geralmente única, acometendo, sobretudo, cabeça e pescoço. Caracteriza-se como pápula ou nódulo com aspecto perolado, muitas vezes com telangiectasias de padrão característico à dermatoscopia, que posteriormente se ulcera, podendo invadir os tecidos subjacentes.

O subtipo pigmentado, morfológicamente se assemelha ao anterior, apesar de haver variantes superficiais e esclerodermiformes. Deve ser diferenciado do melanoma e queratose seborreica pigmentada. Constitui a variante mais comumente encontrada em melanodérmicos. Pelo contraste que impõe ao tecido adjacente, são referidas menores taxas de margens comprometidas nesse grupo.<sup>94,95</sup>

**Tabela 1.** Frequência das formas clínicas de CBC adaptadas de diferentes estudos.

Autor	Bernard <sup>92</sup>	Lascano <sup>90</sup>	Mantese <sup>27</sup>	Sobral Filho <sup>91</sup>	Minelli <sup>93</sup>
Ano/País	2008/França	2005/Argentina	2006/Brasil	1995/Brasil	1987/Brasil
N	1655	98	447	700	1663
Nodular / Ulcerado	38,4%	66,3%	66,5%	86,9%	75,9%
Superficial	50,7%	29,6%	7,4%	0,6%	1,9%
Esclerodermiforme	8,3%	3,1%	12,5%	6,8%	8,8%
Pigmentado	NC	NC	13,6%	5,7%	12,2%
Outros	2,6%	1,0%	NC	NC	1,2%

NC: Não classificado

O tipo esclerodermiforme é de pior prognóstico, apresentando grande possibilidade de recidivas e infiltração. Acomete principalmente a face como uma placa deprimida de limites mal definidos, que infreqüentemente pode ulcerar. Pela

monotonia dos sintomas e da apresentação clínica, o diagnóstico pode ser retardado, gerando maior morbidade cirúrgica.

Os tumores superficiais surgem principalmente no tronco e ombros, podendo ser múltiplos.<sup>23,27</sup> Caracterizam-se como placas eritemato-descamativas pouco infiltradas e de crescimento lento, devendo ser diferenciados, principalmente, de placas de doença de Bowen, doença de Paget, psoríase, eczema e dermatofitoses.

O fibrepitelioma é forma rara de CBC, localizada preferencialmente na região lombossacral, pubiana ou genitocrural. Inicia-se como pápula ou placa eritematosa que pode se tornar pedunculada. Pela manifestação clínica atípica e raridade, é usual que o diagnóstico não seja suspeitado clinicamente, apenas revelado no exame histopatológico.

## **CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA**

O CBC representa uma neoplasia epitelial maligna de células basalóides, com núcleos volumosos em relação ao citoplasma e perda de pontes intercelulares, porém, com raras figuras de mitoses. A característica mais sugestiva para o diagnóstico do CBC consiste na presença de grupamentos de células dispostas em paliçada perifericamente, sendo comum uma fenda entre o estroma e o parênquima tumoral.

Há diversidade entre as classificações dos subtipos histopatológicos adotadas por diferentes autores.<sup>4,27,96-99</sup> As frequências das formas histopatológicas, adaptadas para uma classificação reducionista, descritas em diferentes estudos estão dispostas na Tabela 2.

A forma sólida ou macronodular é a mais comum, e apresenta massas nodulares de células basalóides separadas da derme por um típico artefato de

separação. Eventualmente, expressam diferenciação anexial, adenóide ou cística. Os tumores pigmentados seguem a mesma estrutura, porém, produzem melanina. Ocasionalmente, necrose central ou alterações císticas são vistas dentro dos lóbulos tumorais. Há formas micronodulares, onde os blocos tumorais são menores, com menos de 15 células de diâmetro, e mais uniformes que os sólidos macronodulares.

**Tabela 2.** Frequência dos tipos histopatológicos de CBC adaptados de diferentes estudos.

Autor	Mantese <sup>27</sup>	Nasser <sup>97</sup>	Bandeira <sup>98</sup>	Betti <sup>100</sup>	Scrivener <sup>22</sup>	Gon <sup>101</sup>	Pelluchi <sup>23</sup>
Ano/País	2006/Brasil	2005/Brasil	2003/Brasil	1995/Itália	2002/França	2008/Brasil	2007/Itália
N	447	5254	704	693	13457	127	528
Sólido / Pigmentado / Adenóide	46,4%	44,7%	80,3%	64,8%	78,7%	61,4%	55,2%
Infiltrativo / Esclerodermiforme	8,7%	10,0%	4,8%	16,6%	15,1%	8,7%	13,4%
Superficial	7,8%	45,3%	14,1%	17,5%	6,2%	22,8%	31,4%
Misto	37,1%	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC: Não classificado

O tipo superficial caracteriza-se por brotamentos e proliferação irregular de células basalóides formando paliçada periférica fixada à superfície inferior da epiderme, geralmente atrófica. Há fibroblastos em torno das células tumorais, além de infiltrado inflamatório crônico inespecífico na derme superior. Podem apresentar aspecto multifocal, com brotamentos epiteliais descontínuos do tumor, entremeados por epiderme incólume, dificultando a avaliação das margens nas peças cirúrgicas.

No fibroepitelioma de Pinkus, filamentos ramificados longos e finos de CBC, alguns conectados à epiderme, apresentam-se em meio a um estroma fibroso.

A forma esclerodermiforme, é composta por numerosas ilhas tumorais, geralmente infiltrando a derme reticular, promovendo intensa reação fibromatosa. A variante infiltrativa é configurada por ilhas de células basalóides pequenas e irregulares que invadem a derme, semelhantemente ao que ocorre na variante esclerodermiforme, porém com cordões de células mais finos.

O CBC metatípico (basoescamoso) é um tumor de pele que apresenta características intermediárias entre CBC e CEC, com comportamento e características histológicas particulares. Embora semelhante morfológicamente ao CBC, é mais agressivo e metastatiza com maior frequência (>7,4%).<sup>102</sup> Alguns autores questionam a existência desse subtipo como entidade independente, já que pode ser difícil diferenciá-lo dos tumores de colisão nos quais outras neoplasias, como os CECs, apresentam-se lado a lado com um CBC típico, na mesma peça cirúrgica.<sup>9</sup>

Em grande parte dos casos (37-43%), encontra-se associação de tipos histológicos no mesmo tumor, entretanto, há clara predominância de um deles.<sup>3,27,103</sup>

As formas esclerodermiformes, infiltrativas e micronodulares são consideradas de crescimento infiltrativo, com comportamento clínico mais agressivo e maior risco de recidivas. As formas sólidas, superficiais, pigmentadas e císticas são consideradas de crescimento expansivo, com comportamento mais brando. Os CBCs com características multifocais tendem a recidivar caso a margem de excisão seja exígua.<sup>9,99</sup>

## **LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA**

O CBC privilegia áreas fotoexpostas do tegumento. Localiza-se em aproximadamente 80% dos casos na face (30% na região nasal) e região cervical,

embora já tenha sido descrito eventualmente na região genital, areolar, inguinal, axilas, umbigo, couro cabeludo, interdigital e mucosas.<sup>9,41,104-111</sup>

O acometimento do tronco ocorre em 15-43% dos casos.<sup>1,27,112</sup> As frequências das topografias de acometimento do CBC descritas por estudos de casos estão evidenciadas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Frequência das topografias corporais acometidas pelo CBC adaptados de diferentes estudos.

Autor	Bernard <sup>92</sup>	Sobral Filho <sup>91</sup>	Machado Filho <sup>35</sup>	Lascano <sup>90</sup>	Mantese <sup>27</sup>	Gon <sup>101</sup>	Minelli <sup>93</sup>	Golcman <sup>113</sup>	Nasser <sup>97</sup>
Ano/País	2008/França	1995/Brasil	1996/Brasil	2005/Argentina	2006/Brasil	2008/Brasil	1987/Brasil	1978/Brasil	2005/Brasil
N	1655	700	447	98	447	127	1663	412	1351
Cabeça e pescoço	64,5%	81,7%	78,3%	55,1%	80,6%	70,1%	95,9%	80,0%	78,8%
Tronco	25,1%	8,0%	13,4%	29,6%	11,8%	22,8%	2,3%	8,0%	12,5%
Membros	10,4%	10,3%	8,3%	15,3%	7,6%	7,1%	1,8%	3,5%	8,7%

A ocorrência de CBC em áreas menos expostas ao sol, cerca de 20% dos casos, e o raro acometimento de outras tipicamente expostas, como o dorso das mãos, apontam para a participação de outros fatores na sua gênese.<sup>4,114</sup> Neoplasias que incidem em áreas fotoprotegidas e intertriginosas são, usualmente, de maior diâmetro pelo diagnóstico retardado, e podem cursar com pior prognóstico, morbidade cirúrgica e metástases.<sup>104,106,108,109</sup>

## GENÉTICA

O desenvolvimento de um CBC resulta da interação entre diversos genes e fatores ambientais. Mutações no gene PTCH (*patched hedgehog*), um supressor

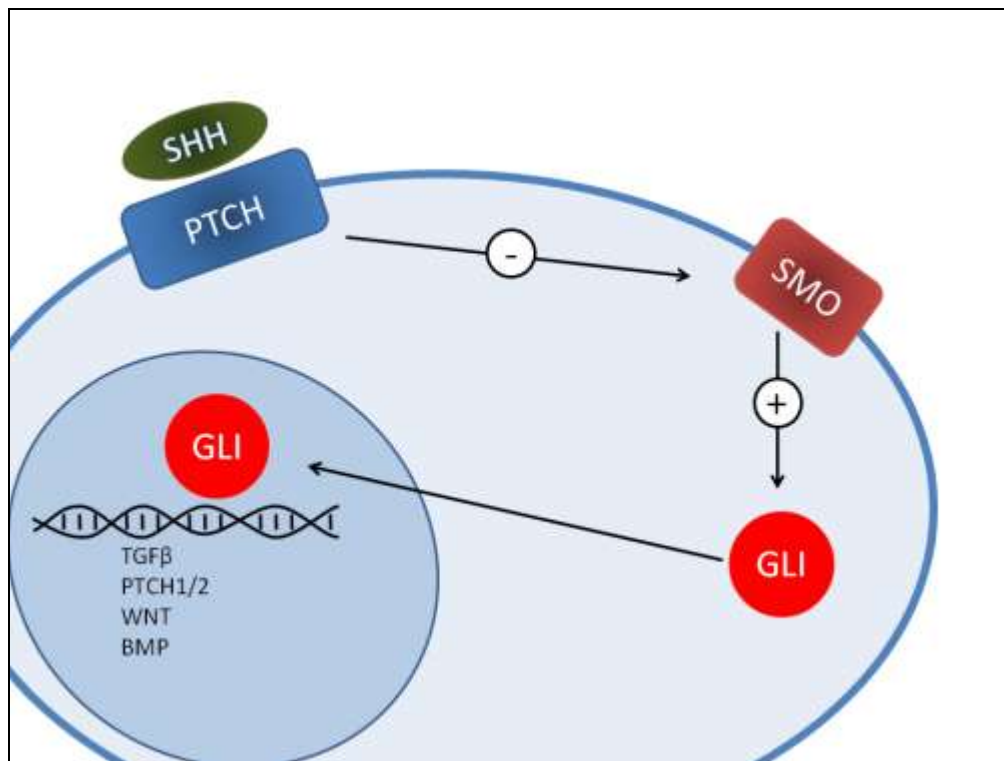
tumoral localizado nos *loci* 9q22 (PTCH1) e 1p32 (PTCH2), associaram-se ao surgimento de CBC em 30% a 75% dos casos esporádicos e quase na totalidade dos casos associados à síndrome do nevo basocelular.<sup>12,26</sup> *Patched* é um receptor para ligantes da família de proteínas *hedgehog* (HH) e está presente na membrana plasmática das células. A ligação de HH a PTCH induz a liberação e ativação de outra proteína localizada na membrana – *smoothened*, expressa pelo gene SMO. A ativação de *smoothened* ativa o fator Gli-1, o qual induz a transcrição de diversos oncogenes envolvidos no desenvolvimento de CBC e outras neoplasias. Mutações no gene PTCH estimulam a via *hedgehog* devido à incapacidade da proteína *patched* mutada suprimir a *smoothened* (Figura 1). Mutações no gene SMO (*smoothened*) estão presentes em 10 a 21% dos CBCs esporádicos e no gene p53 em mais de 50% dos casos, apesar do p53 estar mais relacionado à progressão do que à gênese do CBC.<sup>4,12,24</sup>

Modelos animais foram desenvolvidos a partir de camundongos transgênicos que expressam a proteína *smoothened* nos tecidos. Esses animais apresentam, além de múltiplos CBCs, inúmeras alterações ósseas, simulando a síndrome do nevo basocelular.<sup>115,116</sup>

Ocorre também participação do DNA extragênico no desenvolvimento de tumores. Destacam-se os microssatélites, que são curtas sequências repetitivas de um a seis nucleotídeos localizadas ao longo do genoma. O DNA de células tumorais geralmente apresenta alterações no número de unidades repetidas em um ou mais microssatélites que são denominadas: instabilidade de microssatélites; enquanto a perda completa de um microssatélite é conhecida como perda de heterozigidade. Alterações em 12 de 18 microssatélites foram detectadas em CBCs, sendo duas próximas aos genes supressores MSH2 e TP53. Muitas alterações também ocorrem

próximas ao gene PTCH. Em 60% dos CBCs familiares e esporádicos descreveram-se alterações no microssatélite D6S251 na região 6q14. Todos os CBCs com alguma instabilidade eram de alto risco histológico (46%).<sup>26,117</sup>

**Figura 1.** Esquema representativo da via *hedgehog*.



SHH: Proteína *sonic hedgehog*, PTCH :Receptor *patched hedgehog*, SMO: Receptor *smoothened*, GLI: Fator GLI-1, TGFβ: Fator transformador de crescimento tipo β WNT: Via sinalizadora *wingless*; BMP: Proteína morfogenética óssea

Outras alterações foram identificadas em pacientes com CBC a partir de estudos de sequenciamento gênico populacional. Mutações em genes pigmentares, como o receptor de melanocortina 1 (MC1-R), estão associadas à susceptibilidade ao melanoma e CBC.<sup>118,119</sup> Polimorfismo em nucleotídeos nos *loci* 9p21, 7q32 (res157935[T]), rs11170164 e em genes associados ao reparo de DNA XPD, XRCC 1 e XRCC 3 foram mais prevalentes em grupos com CBC que controles.<sup>41,120</sup> Já variantes gênicas que codificam proteínas envolvidas na resposta imune, como:

CTLA4 e XRCC3, reduzem o risco de CBC;<sup>77,121,122</sup> a expressão de HLA-DR4, assim como a expressão do haplótipo a2b4d5 do TNF $\alpha$  associaram-se a múltiplas lesões.<sup>24</sup>

De forma específica, o acometimento do tronco e o desenvolvimento de múltiplos CBCs foi relacionado aos polimorfismos genéticos na glutatona S-transferase, NADPH e citocromo P-450.<sup>3,41,123</sup> Ainda, a trissomia do cromossomo 6 foi associada à maior agressividade do CBC.<sup>124</sup>

Mutações no locus CDKN2A, que codifica as proteínas p16 e p14<sup>ARF</sup>, também foram detectadas em CBCs esporádicos, porém, mutações de oncogenes (*ras*) foram evidenciados em uma proporção ainda menos evidente (0-30%), sugerindo que a oncogênese do CBC dependa principalmente da falha da supressão tumoral. Além disso, inúmeros outros polimorfismos gênicos têm sido explorados em famílias de CBC sem ainda expressiva associação de risco.<sup>26,120,125</sup> Alterações em vias de apoptose, como o aumento da expressão de BCL2, gene de sobrevivência à apoptose, TGF- $\beta$ , MAPK (*mitogen-activate protein kinase*), canais de Cálcio, Wnt/ $\beta$ catenina e de ciclos celulares também contribuem na oncogenética do CBC, mas ultrapassam o escopo deste texto.<sup>12,26</sup>

Destaque-se, que RUV pode levar a um grau de imunossupressão pela depleção de células dendríticas e da expressão alterada de citocinas que resultam no desvio da resposta imune celular para Th2, inibindo a habilidade das células apresentadoras de antígeno em induzir atividade antitumoral, o que pode ser relevante na progressão do tumor.<sup>1,24,25</sup>

Algumas neoplasias expressam a enzima COX-2 como um mecanismo antiapoptótico.<sup>126</sup> A inibição desta enzima levou a redução de 30% na incidência de novas lesões em pacientes portadores de síndrome do nevo basocelular.<sup>127</sup> Porém,

o uso de anti-inflamatórios não-hormonais não promoveu proteção significativa quanto à recorrência de CBCs esporádicos.<sup>128</sup>

Assim como no CEC, partículas virais de HPV foram identificadas em até 36% dos CBCs, sendo descrito apenas o acometimento das camadas superficiais do tumor, entretanto, seu papel fisiopatogênico não está ainda esclarecido.<sup>129</sup> Ademais, a presença de sorologia para HPV foi semelhante entre casos com CBC e controles.<sup>130</sup>

Não estão elucidados os padrões de expressão genética que levam às diversidades fenotípicas de formas clínicas, subtipos histopatológicos e de comportamento biológico dos CBC.<sup>40</sup>

Há síndromes genéticas associadas ao risco de desenvolvimento de CBCs, que devem ser suspeitadas quando ocorrerem múltiplos tumores ou sua incidência em idade jovem.

A síndrome do nevo basocelular (Gorlin-Goltz) tem segregação autossômica dominante e decorre de mutações no gene PTCH, sendo caracterizada clinicamente por múltiplos CBC, principalmente na face, mas também em áreas menos expostas como tronco e axilas, milium, cistos epidermóides, lesões hiperqueratósicas, deprimidas e puntiformes nas regiões palmoplantares (*pits*), deformidades ósseas, principalmente cistos mandibulares, que podem levar à queda dos dentes, além de espinha bífida, deformidades nas costelas e cifoescoliose, sendo frequente a calcificação da foice cerebral observada ao exame de raios X. Há geralmente alterações nas proporções corporais, sendo a cabeça desproporcional ao corpo e membros alongados. Pode haver hipertelorismo, prognatismo, bossa frontal, sindactilia, catarata, além de outros tumores como ameloblastomas, meduloblastomas cerebelares, fibromas cardíacos e fibrossarcomas.<sup>131,132</sup> A

presença de numerosos acrocórdons em crianças pode ser um marcador da síndrome.<sup>1,9</sup>

A síndrome de Bazex tem carácter dominante ligado ao X (Xq24-q27), sendo caracterizada por múltiplos CBCs associados a atrofodermias foliculares localizadas sobretudo no dorso das mãos e pés, cotovelos e face, *milia*, anidrose facial e hipotricose generalizada.<sup>133,134</sup>

Na síndrome do nevo basocelular linear e unilateral, os pacientes apresentam pápulas e nódulos de distribuição linear e unilateral, caracterizando CBC, permeados por comedões e estrias.<sup>135,136</sup>

Na síndrome de Rombo há atrofodermia vermiculata, *milia*, hipotricose, tricoepiteliomas e vasodilatação periférica, telangiectasias, além do risco do desenvolvimento de CBC. As síndromes de Rasmussen e o albinismo cutâneo são caracterizadas por falta de pigmento melânico nos olhos, pele e cabelos e se associam ao maior risco de neoplasias cutâneas malignas.<sup>4,137-139</sup>

No xeroderma pigmentoso, há déficit do reparo de defeitos no DNA que confere risco aumentado de mais de 1000 vezes para neoplasias cutâneas malignas.<sup>140</sup> Clinicamente, as lesões cutâneas iniciam-se geralmente nos primeiros anos de vida em áreas fotoexpostas. Pode haver hiperpigmentação difusa, lesões semelhantes a efélides, eritema com descamação e telangiectasias. Posteriormente, surgem queratoses e tumores malignos como CEC, CBC, melanoma e, menos frequentemente, sarcomas, fibromas, angiomas, histiocitomas, tumores na língua e gengivas. Os pacientes apresentam fotofobia com conjuntivite, queratite, opacidades córneas e ectrópio, sendo maior a frequência de tumores malignos pulmonares, renais, mamários, uterinos, gástricos, pancreáticos, testiculares e do sistema nervoso central. Quanto às anormalidades neurológicas, os doentes podem

apresentar retardo mental, alterações de reflexos, surdez nervosa, microcefalia, ataxia, espasticidade, corioatetose, hipodesenvolvimento sexual e nanismo.<sup>141,142</sup>

A prevalência de CBCs desenvolvidos a partir de nevos sebáceos varia de 2,0% a 6,5%.<sup>30</sup> Quando considerados todos os tumores anexiais com potencial gênese nos nevos sebáceos, ocorrem em 30-50% dos casos, tipicamente, após a puberdade.<sup>143,144</sup>

Outras síndromes incomuns associadas com aumento da incidência de CBC são: cilindromatose familiar, tricoepitelioma múltiplo familiar, CBCs infundibulocísticos múltiplos, hamartoma basalóide folicular, Brooke-Spiegler, Muir-Torre, Cowden e Banayan-Riley-Ruvalcaba.<sup>145-151</sup>

## **PROGNÓSTICO**

O prognóstico do CBC parece ter melhorado nas últimas décadas em todos os países, provavelmente devido ao diagnóstico mais precoce, levando a intervenções cirúrgicas menos sequelantes, maior acesso ao serviço de saúde e possível conscientização da população pelas campanhas educacionais.<sup>9</sup>

O CBC normalmente se comporta cineticamente como um tumor benigno, apresenta crescimento lento e demora mais de seis meses para atingir o tamanho de um centímetro.<sup>9,152</sup> Demonstrou-se tempo médio de duração das lesões, entre o surgimento até o diagnóstico, de 37,1 meses para ambos os gêneros.<sup>27</sup>

As taxas de cura superam 90% com tratamento cirúrgico excisional, e a mortalidade específica pelo CBC é menor que 0,1%. Há ainda outras modalidades terapêuticas eficientes, mas essa abordagem extrapola o objetivo deste texto.<sup>6,9</sup>

Há casos em que o comportamento infiltrativo atinge tecidos adjacentes, gerando importante morbidade local, desfiguração, e cirurgias mutiladoras. O risco

de recidiva também aumenta se o tumor apresentar mais que dois centímetros no maior diâmetro (estágio II). O que evidencia a importância do diagnóstico precoce.

O estadiamento dos tumores cutâneos não melanoma depende do maior diâmetro da lesão, do comprometimento de tecidos adjacentes e da disseminação sistêmica. O estágio I se configura pelo tamanho da lesão menor que dois centímetros e doença restrita à pele; o estágio II é representado por lesões maiores que dois centímetros, mas doença ainda restrita à pele e subcutâneo; o estágio III ocorre pela invasão de tecidos subjacentes, como músculo, cartilagem e osso, ou disseminação linfática; e o estágio IV ocorre pela disseminação da doença para outros órgãos distantes, como pulmão e ossos.

Recidivas podem ocorrer a partir de resquícios tumorais remanescentes da terapêutica. Demonstrou-se que a exérese cirúrgica sem controle microscópico de margens apresentou taxa de recorrência variável entre 3,1 e 6,8 % em cinco anos. O período de latência entre a cirurgia e o surgimento da recidiva varia, em média, de dois meses a dois anos, porém, ocorre com maior frequência nos primeiros seis meses, havendo relatos de mais de cinco anos.<sup>153-157</sup>

Exéreses cirúrgicas com margens comprometidas cursam com recidivas em 15% a 67% dos casos, porém, podem ocorrer após o relato de margens histopatologicamente livres (1,3-4,0%), o que ocorre mais comumente em tumores superficiais multifocais e em esclerodermiformes.<sup>153,156,158-163</sup> Esses elementos evidenciam a necessidade de seguimento oncológico de todos os pacientes, entretanto, a reabordagem sistemática imediata de todos os CBC de margens comprometidas ou exíguas não é consensual.

As regiões de fendas embrionárias: retroauricular, perinasal, periorbital, peripalpebral e o couro cabeludo são consideradas de maior risco para recidivas.<sup>162-</sup>

164

O tumor recidivado apresenta pior prognóstico que o primário, porque a relação do tumor com seu estroma pode ser alterada em decorrência do tratamento primariamente instituído, facilitando sua disseminação.<sup>154</sup> Podem ainda apresentar exulcerações, displasia celular mais evidente, afrouxamento dos cordões de células tumorais, fibrose do estroma e diminuição de reação inflamatória peritumoral, aumentando a difusão de células neoplásicas.<sup>4,9</sup>

A incidência de metástases de CBC é rara, e varia de 0,0028% a 0,55%, sendo que menos de 400 casos foram descritos na literatura mundial.<sup>4,165,166</sup>

A dependência do CBC de seu estroma pode ser um fator associado à menor disseminação metastática. O sítio mais frequente de acometimento é o linfonodo regional, em 68% dos casos. A disseminação hematogênica também pode ocorrer acometendo pulmões e pleura, fígado e ossos. Alguns autores afirmam que o CBC só metastatiza quando se trata de tumor misto ou metatípico, outros relacionam com radioterapia prévia do tumor ou lesões recidivadas múltiplas vezes, geralmente com mais de 5-10 cm e evolução superior a cinco anos.<sup>9</sup> CBC recidivados e invasivos são pouco responsivos à quimioterapia, sendo a sobrevida em cinco anos de apenas 10%.<sup>1,165</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A prevenção do CBC está baseada no conhecimento de fatores de risco, diagnóstico precoce e a adoção de medidas preventivas, principalmente nas populações susceptíveis.

Devido às evidências da participação da RUV no desenvolvimento do CBC, medidas de educação quanto à exposição solar intensa e desprotegida devem ser estimuladas, como os horários de menor incidência de UVB, proteção profissional e no lazer, prevenção de queimaduras solares, uso de vestimentas adequadas, chapéus, filmes protetores nos automóveis, e, simultaneamente, uso de filtro solar de largo espectro.

Há ainda controvérsias quanto à ação protetora isolada dos filtros solares na gênese do CBC. Alguns autores apontam que o uso de filtro estimularia um comportamento de risco, em que o indivíduo se exporia mais ao sol, acreditando estar protegido.<sup>34,167</sup> Demonstrou-se ainda falha na redução na incidência de CBC, apesar do uso prolongado de filtros solares.<sup>1,168-170</sup>

Uma possível explicação para isso seria o fato de que os estudos basearam-se em filtros solares com pequena proteção UVA, uso por menos de dez anos consecutivos, efetividade de espalhamento, periodicidade e reaplicação do produto, reduzindo sua função.<sup>167-174</sup> Entretanto, outros trabalhos sugerem que o uso regular de filtros solares nos primeiros 18 anos de vida pode diminuir o risco destes tumores em até 78%,<sup>8</sup> e evidenciou-se menor risco de múltiplos tumores nos grupos que usaram filtros solares por tempo prolongado.<sup>77,168</sup> Ainda, pode-se observar uma tendência ao efeito protetor de acordo com a frequência de uso do filtro solar, mas esses resultados não atingiram significância estatística.<sup>16,168,175</sup>

Há a recomendação do uso frequente de filtros solares e medidas de proteção solar sob o argumento de redução dos custos do sistema de saúde com dermatoses actínicas, especialmente queratoses actínicas e CEC. Nesse estudo, com seguimento de cinco anos, os autores observaram uma redução de 10% na incidência de CBC, apesar de estatisticamente não significativa.<sup>175</sup>

Medicamentos como isotretinoína, acitretina e beta caroteno não mostraram benefícios na prevenção do CBC na população geral, apesar de isotretinoína e acitretina serem indicados na síndrome de Gorlin, observando-se regressão de 26% e redução de até 40% de novos CBCs.<sup>176-180</sup>

Outro aspecto preocupante relacionado à carcinogênese cutânea é a procura pelas salas de bronzamento artificial, principalmente por mulheres jovens, que usam estes serviços três ou quatro vezes mais frequentemente que os homens.<sup>42</sup> O espectro de emissão de RUV em cabines de bronzamento assemelha-se ao espectro solar quanto à faixa UVB, mas pode ser 10 a 15 vezes mais alto para a faixa UVA.<sup>181</sup> A indústria do bronzamento artificial é um empreendimento que movimenta bilhões de dólares anualmente, e há demanda crescente pelo serviço, o que exige evidências sólidas para sua recomendação ou proibição.<sup>182</sup> Em 1988, somente 1% dos norte-americanos adultos referiam uso de bronzamento artificial, em 2007, esse número aumentou para 27%.<sup>183</sup>

A Literatura apresenta resultados controversos, uma possível limitação seriam os fatores de confusão, como a exposição solar natural, já que indivíduos que buscam o bronzamento artificial também se exporiam ao sol com a mesma finalidade; além do longo período de latência entre a exposição e o surgimento da neoplasia.<sup>66,184</sup> Alguns estudos não encontraram evidências de risco para tumores não melanoma,<sup>185</sup> enquanto outros associaram o uso de bronzamento artificial com CBC (OR = 1,5) e CEC (OR = 2,5), mesmo quando ajustado para queimaduras solares, banhos de sol e exposição solar.<sup>43,186-188</sup> Há também evidências de associação com melanoma, apesar de não se quantificar uma relação entre dose e resposta.<sup>101,184,189,190</sup>

Um dos supostos benefícios argumentados para do uso de câmaras de bronzamento seria a produção de vitamina D, porém a reposição oral da vitamina é mais eficiente e acessível à maior parte da população.<sup>188</sup> Outra falsa idéia seria que o bronzamento fornecesse alguma proteção para exposições solares subsequentes mas esta proteção corresponderia apenas a FPS 2 ou 3, facilmente suplantável pelo uso tópico de filtros solares.<sup>182</sup>

A Organização Mundial da Saúde alertou a respeito dos perigos do bronzamento artificial e advertiu que menores de 18 anos não deveriam usar estes serviços.<sup>191</sup>

A educação de pacientes quanto aos fatores de risco, atenção ao diagnóstico de pequenas lesões pelo autoexame, além da participação em campanhas preventivas são fundamentais na prevenção e melhora do prognóstico.

As campanhas de prevenção de câncer de pele têm impacto potencial no diagnóstico precoce e na educação da população. Em 1990, nos EUA, mais de 100.000 pessoas foram examinadas e cerca de 10.000 tumores de pele detectados. Entretanto, devido ao elevado custo de se examinar a população geral, o seguimento de grupos de risco pode ser estratégia mais otimizada na prevenção.<sup>8,34</sup>

A Sociedade Brasileira de Dermatologia realiza anualmente, desde 1999, a campanha nacional de prevenção ao câncer de pele, examinando em um dia, mais de 30.000 pessoas em todo o País, com taxas de detecção de neoplasias cutâneas de até 10%, sendo que o CBC incide entre 6% e 7% das pessoas examinadas. Oportunamente, ocorre intensa divulgação informativa nos veículos de comunicação.<sup>192</sup>

A elevada frequência do CBC e o aumento progressivo de sua incidência o posicionam como uma doença com base ambiental e ocupacional, com evidente

impacto na qualidade de vida dos pacientes, e que gera significativo ônus ao sistema de saúde, principalmente nos casos de comportamento invasivo e recidivas após o tratamento.<sup>193,194</sup>

O estudo da sua epidemiologia permite a identificação de elementos comportamentais, fenotípicos e configuração de grupos de risco. Essas informações permitem medidas sanitárias de prevenção primária na população, aperfeiçoam as campanhas de detecção, incentivam a promoção de programas educacionais nas escolas e comunidades, otimizam as ações de saúde pública e saúde do trabalhador, conseqüentemente, diminuindo morbidade e gastos do sistema de saúde pelo reconhecimento e tratamento precoces das lesões.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1 Lear JT, Harvey I, de Berker D *et al.* Basal cell carcinoma. *J R Soc Med* 1998; **91**: 585-8.
- 2 Maia M, Proenca NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. *Rev Saude Publica* 1995; **29**: 27-37.
- 3 Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2262-9.
- 4 Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E *et al.* Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007; **157 Suppl 2**: 47-51.
- 5 Wetzig T, Maschke J, Kendler M *et al.* Treatment of basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009.
- 6 Skelton LA. The effective treatment of basal cell carcinoma. *Br J Nurs* 2009; **18**: 346, 8-50.
- 7 Abulafia J. Epiteliomas cutâneos: ensayo de clasificación histogenética. *An Bras Dermatol* 1963; **38**: 14-31.
- 8 Gloster HM, Jr., Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg* 1996; **22**: 217-26.
- 9 Kopke LFF, Schmidt SM. Carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol* 2002; **77**: 249-82.
- 10 Rocha FP, Menezes AMB, Almeida Jr. HL *et al.* Marcadores e fatores de risco para queratoses actínicas e carcinomas basocelulares: um estudo de caso-controle. *An Bras Dermatol* 2004; **79**: 441-54.
- 11 Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G *et al.* Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol* 2010; **12**: 299-305.
- 12 Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2009; **35**: 1311-23.
- 13 Betti R, Facchetti M, Menni S *et al.* Basal cell carcinoma of the sole. *J Dermatol* 2005; **32**: 450-3.
- 14 Orsini RC, Catanzariti A, Saltrick K *et al.* Basal cell carcinoma of the nail unit: a case report. *Foot Ankle Int* 2001; **22**: 675-8.

- 15 Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; **3**: 395-411.
- 16 Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K *et al.* New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res* 2010; **159**: 545-56.
- 17 Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD *et al.* Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 157-63.
- 18 Kricger A, Armstrong BK, English DR *et al.* Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer--a case-control study. *Int J Cancer* 1991; **48**: 650-62.
- 19 Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; **63**: 8-18.
- 20 Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol* 2006; **35**: 1514-21.
- 21 Zanetti R, Rosso S, Martinez C *et al.* Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006; **94**: 743-51.
- 22 Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002; **147**: 41-7.
- 23 Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L *et al.* Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 935-44.
- 24 Madan V, Hoban P, Strange RC *et al.* Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; **154 Suppl 1**: 5-7.
- 25 Welsh MM, Karagas MR, Applebaum KM *et al.* A role for ultraviolet radiation immunosuppression in non-melanoma skin cancer as evidenced by gene-environment interactions. *Carcinogenesis* 2008; **29**: 1950-4.
- 26 Greinert R. Skin cancer: new markers for better prevention. *Pathobiology* 2009; **76**: 64-81.
- 27 Mantese SAO, Gomides MDA, Berbert ALCV *et al.* Carcinoma basocelular - Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 136-42.
- 28 INCA. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. 1 ed. 2009. Rio de Janeiro: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer; 2009.
- 29 Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 549-58.
- 30 Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg* 2007; **11**: 19-30.
- 31 Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003; **19**: 2-11.
- 32 Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008; **624**: 89-103.
- 33 Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003; **149**: 1200-6.
- 34 Okida F, Pouza CET, Madalosso G *et al.* Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. *An Bras Dermatol* 2001; **77**: 403-12.
- 35 Machado Filho CDA, Fagundes DS, Sender F *et al.* Neoplasias malignas cutâneas: estudo epidemiológico. *An Bras Dermatol* 1996; **71**: 479-84.
- 36 Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. [Epidemiology of epithelial skin cancers]. *Rev Med Suisse* 2009; **5**: 882, 4-8.

- 37 van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ *et al.* Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 840-5.
- 38 Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; **146 Suppl 61**: 1-6.
- 39 Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML *et al.* [An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo - Brazil]. *An Bras Dermatol* 2009; **84**: 237-43.
- 40 Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; **375**: 673-85.
- 41 Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; **2**: 570-9.
- 42 Faurischou A, Wulf HC. Ecological analysis of the relation between sunbeds and skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; **23**: 120-5.
- 43 Karagas MR, Stannard VA, Mott LA *et al.* Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 224-6.
- 44 Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J *et al.* Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 468-73.
- 45 Ramos J, Villa J, Ruiz A *et al.* UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; **13**: 2006-11.
- 46 Efron PA, Chen MK, Glavin FL *et al.* Pediatric basal cell carcinoma: case reports and literature review. *J Pediatr Surg* 2008; **43**: 2277-80.
- 47 Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 401-7.
- 48 Neale RE, Davis M, Pandeya N *et al.* Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 380-6.
- 49 Boyd AS, Shyr Y, King LE, Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**: 706-9.
- 50 Dinehart SM, Dodge R, Stanley WE *et al.* Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery: a comparison of 54 younger patients with 1050 older patients. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 560-6.
- 51 Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 195-202.
- 52 Sahl WJ, Glore S, Garrison P *et al.* Basal cell carcinoma and lifestyle characteristics. *Int J Dermatol* 1995; **34**: 398-402.
- 53 Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990; **46**: 356-61.
- 54 Vlajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2000; **39**: 611-6.
- 55 Gohara MA. Skin cancer in skins of color. *J Drugs Dermatol* 2008; **7**: 441-5.
- 56 Jackson BA. Nonmelanoma skin cancer in persons of color. *Semin Cutan Med Surg* 2009; **28**: 93-5.
- 57 Feizy V, Toosi S. Relation of basal cell carcinoma to hair dye use. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**: 532-3.
- 58 Walther U, Kron M, Sander S *et al.* Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol* 2004; **151**: 170-8.
- 59 Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV *et al.* Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Acta Cir Bras* 2006; **21**: 66-73.
- 60 Letzel S, Drexler H. Occupationally related tumors in tar refinery workers. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 712-20.

- 61 Corona R, Dogliotti E, D'Errico M *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 1162-8.
- 62 Lear JT, Tan BB, Smith AG *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med* 1997; **90**: 371-4.
- 63 van Dam RM, Huang Z, Rimm EB *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol* 1999; **150**: 459-68.
- 64 Ruiz Lascano A, Kuznitzky R, Garay I *et al.* [Risk factors for basal cell carcinoma. Case-control study in Cordoba]. *Medicina (B Aires)* 2005; **65**: 495-500.
- 65 Karagas MR, Nelson HH, Zens MS *et al.* Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology* 2007; **18**: 776-84.
- 66 Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM *et al.* Tanning and skin cancer. *Pediatr Dermatol* 2005; **22**: 501-12.
- 67 Karagas MR, Stukel TA, Umland V *et al.* Reported use of photosensitizing medications and basal cell and squamous cell carcinoma of the skin: results of a population-based case-control study. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 2901-3.
- 68 Cabrera HN, Gomez ML. Skin cancer induced by arsenic in the water. *J Cutan Med Surg* 2003; **7**: 106-11.
- 69 Ozyazgan I, Kontas O. Previous injuries or scars as risk factors for the development of basal cell carcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2004; **38**: 11-5.
- 70 Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann Agric Environ Med* 2001; **8**: 1-5.
- 71 Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R *et al.* Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 194-7.
- 72 Barthel E. Cancer risk in pesticide exposed agricultural workers. *Arch Geschwulstforsch* 1981; **55**: 481-8.
- 73 Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM *et al.* Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; **12**: 1540-3.
- 74 Wojno TH. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999; **15**: 390-2.
- 75 De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT *et al.* Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 231-8.
- 76 Ansems TM, van der Pols JC, Hughes MC *et al.* Alcohol intake and risk of skin cancer: a prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2008; **62**: 162-70.
- 77 Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K *et al.* New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res* 2009.
- 78 Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D *et al.* Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; **11**: 1119-22.
- 79 McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; **14**: 1596-607.
- 80 McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P *et al.* Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2005; **16**: 609-18.
- 81 Gandini S, Raimondi S, Gagnarella P *et al.* Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 634-41.
- 82 Asgari MM, Tang J, Epstein EH, Jr. *et al.* Statin use and risk of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**: 66-72.
- 83 Asgari MM, Tang J, Warton ME *et al.* Association of Prediagnostic Serum Vitamin D Levels with the Development of Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2009.

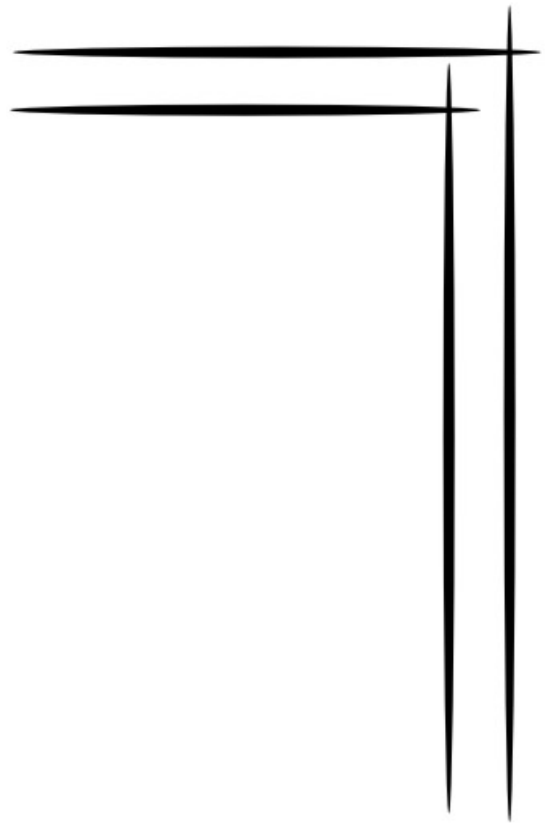
- 84 Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A *et al.* ATR-Chk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *J Invest Dermatol* 2009; **129**: 1805-15.
- 85 Lu YP, Lou YR, Xie JG *et al.* Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis* 2007; **28**: 199-206.
- 86 Abel EL, Hendrix SO, McNeeley SG *et al.* Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev* 2007; **16**: 446-52.
- 87 Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003; **149 Suppl 66**: 50-2.
- 88 Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM *et al.* Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: A 16-year longitudinal study. *Int J Cancer* 2010.
- 89 Mseddi M, Marrekchi S, Abdelmaksoud W *et al.* [Epidemio-clinical profile of skin cancer in southern Tunisia]. *Tunis Med* 2007; **85**: 505-8.
- 90 Lascano AR, Kuznitzky R, Garay I *et al.* Factores de riesgo para carcinoma basocelular. Estudio de casos-controles en Cordoba. *Medicina (B Aires)* 2005; **65**: 495-500.
- 91 Sobral Filho JF, Botelho G, Ramalho GL *et al.* Variáveis epidemiológicas do carcinoma basocelular na Paraíba. *CCS* 1995; **14**: 38-45.
- 92 Bernard P, Dupuy A, Sasco A *et al.* Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology* 2008; **216**: 194-9.
- 93 Minelli L. Estudo estatístico do carcinoma basocelular em Londrina, Paraná, Brasil. *An Bras Dermatol* 1987; **62**: 321-5.
- 94 Aoyagi S, Nouri K. Difference between pigmented and nonpigmented basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2006; **32**: 1375-9.
- 95 Betti R, Gualandri L, Cerri A *et al.* Clinical features and histologic pattern analysis of pigmented basal cell carcinomas in an Italian population. *J Dermatol* 1998; **25**: 691-4.
- 96 McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otolaryngol* 2009; **30**: 121-33.
- 97 Nasser N. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Blumenau, SC, Brasil, de 1980 a 1999. *An Bras Dermatol* 2005; **80**: 363-8.
- 98 Bandeira AM, Bandeira V, Silva JF *et al.* Carcinoma basocelular: estudo clínico e anatomopatológico de 704 tumores. *An Bras Dermatol* 2003; **78**: 23-34.
- 99 Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology* 1998; **32**: 393-8.
- 100 Betti R, Inselvini E, Carducci M *et al.* Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995; **34**: 174-6.
- 101 Gon AS. Fatores de risco para o carcinoma basocelular: estudo de casos e controles. In: *Curso de Pós-graduação em medicina e ciências da saúde da Universidade Estadual de Londrina.*, Vol. PhD. Londrina-PR: Universidade Estadual de Londrina - UEL. 2008; 76.
- 102 Tarallo M, Cigna E, Frati R *et al.* Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res* 2008; **27**: 65.
- 103 Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg* 2006; **32**: 542-51.
- 104 Betti R, Bruscin C, Inselvini E *et al.* Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol* 1997; **36**: 503-5.
- 105 Avci O, Pabuccuoglu U, Kocdor MA *et al.* Basal cell carcinoma of the nipple - an unusual location in a male patient. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; **6**: 130-2.
- 106 Bordel Gomez MT, Sanchez Estella J, Cardenoso Alvarez E *et al.* [Basocellular cancer of the vulva: a rare location for one of the most frequent types of skin cancer]. *Actas Dermosifiliogr* 2006; **97**: 415-6.

- 107 Sarfati B, Lazar CC, Goubin I *et al.* [Basal-cell carcinoma of fingers: A rare location not to be ignored.]. *Ann Chir Plast Esthet* 2009.
- 108 Benamar L, Azzouzi S, Janati K *et al.* [Axillary basal cell carcinoma: a rare localization]. *Ann Dermatol Venereol* 2005; **132**: 191.
- 109 Redondo Martinez E, Lopez AR, Cruz Benavides F *et al.* [Basal cell carcinoma of the scrotum. A rare localization linked to a bad prognosis]. *Arch Esp Urol* 2000; **53**: 642-4.
- 110 Pagliani G, Costa P, Papaleo M. [Skin tumors. Localization of basal cell carcinoma in 162 patients]. *Minerva Chir* 1995; **50**: 557-61.
- 111 Montagliani L, Aubert P, Vergeau B *et al.* [Perianal basal cell carcinoma]. *Presse Med* 2004; **33**: 389-90.
- 112 Lear JT, Smith AG, Strange RC *et al.* Patients with truncal basal cell carcinoma represent a high-risk group. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 373.
- 113 Golcman B, Friedhofer H, Rivitti EA *et al.* Carcinomas basocelular e espinocelular da pele: estudo de sua incidência, tempo de evolução e seguimento pós-operatório em 955 pacientes, por um período de 6 anos. *An Bras Dermatol* 1978; **53**: 373-82.
- 114 van Zuuren EJ, Bastiaens MT, Posma AN *et al.* Basal cell carcinoma on the dorsum of the hand: report of 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; **14**: 307-10.
- 115 Oro AE, Higgins KM, Hu Z *et al.* Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science* 1997; **276**: 817-21.
- 116 Cobourne MT, Xavier GM, Depew M *et al.* Sonic hedgehog signalling inhibits palatogenesis and arrests tooth development in a mouse model of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dev Biol* 2009; **331**: 38-49.
- 117 Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS *et al.* Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 405-19.
- 118 Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN *et al.* ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; **40**: 886-91.
- 119 Han J, Kraft P, Colditz GA *et al.* Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer* 2006; **119**: 1976-84.
- 120 Stacey SN, Sulem P, Masson G *et al.* New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2009; **41**: 909-14.
- 121 Welsh MM, Applebaum KM, Spencer SK *et al.* CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res* 2009; **69**: 6158-63.
- 122 Scherer D, Bermejo JL, Rudnai P *et al.* MC1R variants associated susceptibility to basal cell carcinoma of skin: interaction with host factors and XRCC3 polymorphism. *Int J Cancer* 2008; **122**: 1787-93.
- 123 Lear JT, Smith AG, Bowers B *et al.* Truncal tumor site is associated with high risk of multiple basal cell carcinoma and is influenced by glutathione S-transferase, GSTT1, and cytochrome P450, CYP1A1 genotypes, and their interaction. *J Invest Dermatol* 1997; **108**: 519-22.
- 124 Nangia R, Sait SN, Block AW *et al.* Trisomy 6 in basal cell carcinomas correlates with metastatic potential: a dual color fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections. *Cancer* 2001; **91**: 1927-32.
- 125 Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P *et al.* Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet* 2008; **40**: 1313-8.
- 126 Mendes RA, Carvalho JF, Waal I. An overview on the expression of cyclooxygenase-2 in tumors of the head and neck. *Oral Oncol* 2009; **45**: e124-8.
- 127 Tang JY, Aszterbaum M, Athar M *et al.* Basal cell carcinoma chemoprevention with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in genetically predisposed PTCH1+/- humans and mice. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2010; **3**: 25-34.
- 128 Grau MV, Baron JA, Langholz B *et al.* Effect of NSAIDs on the recurrence of nonmelanoma skin cancer. *Int J Cancer* 2006; **119**: 682-6.

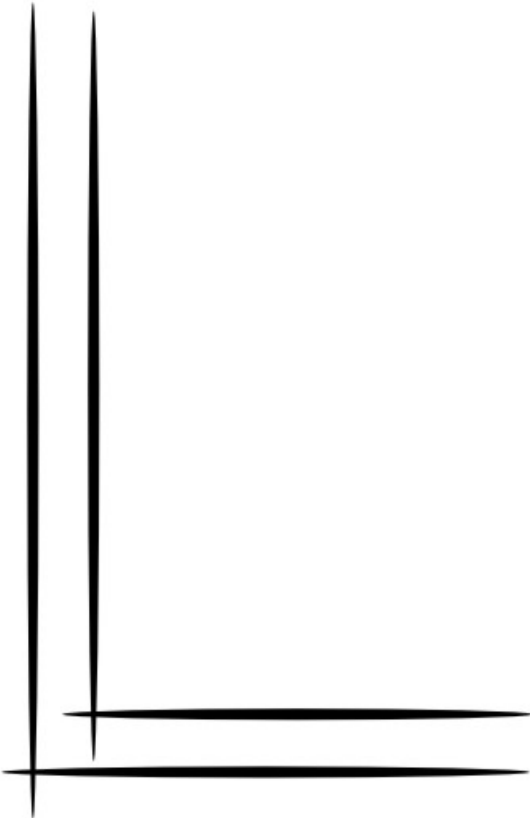
- 129 Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D *et al.* Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88**: 802-11.
- 130 Karagas MR, Nelson HH, Sehr P *et al.* Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98**: 389-95.
- 131 Acocella A, Sacco R, Bertolai R *et al.* Genetic and clinicopathologic aspects of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol* 2009; **58**: 43-53.
- 132 Lo Muzio L. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008; **3**: 32.
- 133 Kidd A, Carson L, Gregory DW *et al.* A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hypotrichosis, and basal cell carcinoma. *J Med Genet* 1996; **33**: 493-7.
- 134 Torrelo A, Sprecher E, Mediero IG *et al.* What syndrome is this? Bazex-Dupre-Christol syndrome. *Pediatr Dermatol* 2006; **23**: 286-90.
- 135 Jih MH. Linear unilateral basal-cell nevus syndrome with comedones. *Dermatol Online J* 2002; **8**: 12.
- 136 Kimyai-Asadi A, Jih MH. Linear basal cell nevus. *South Med J* 2005; **98**: 124-5; author reply 5.
- 137 Asuquo ME, Ngim O, Ebughe G *et al.* Skin cancers amongst four Nigerian albinos. *Int J Dermatol* 2009; **48**: 636-8.
- 138 van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM. A case of Rombo syndrome. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 1215-8.
- 139 Ashinoff R, Jacobson M, Belsito DV. Rombo syndrome: a second case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 1011-4.
- 140 Abid K, El Mezni F, Kamoun MR *et al.* Xeroderma pigmentosum skin: an immune privilege site for tumor development. *J Cutan Pathol* 2009.
- 141 Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK *et al.* Multiple basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2008; **25**: 488-91.
- 142 Magnaldo T, Sarasin A. Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cells Tissues Organs* 2004; **177**: 189-98.
- 143 Eisen DB, Michael DJ. Sebaceous lesions and their associated syndromes: part I. *J Am Acad Dermatol* 2009; **61**: 549-60; quiz 61-2.
- 144 Altaykan A, Ersoy-Evans S, Erkin G *et al.* Basal cell carcinoma arising in nevus sebaceous during childhood. *Pediatr Dermatol* 2008; **25**: 616-9.
- 145 Weinstein A, Nouri K, Bassiri-Tehrani S *et al.* Muir-Torre syndrome: a case of this uncommon entity. *Int J Dermatol* 2006; **45**: 311-3.
- 146 Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E *et al.* Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; **101**: 625-31.
- 147 Kazakov DV, Zelger B, Rutten A *et al.* Morphologic diversity of malignant neoplasms arising in preexisting spiradenoma, cylindroma, and spiradenocylindroma based on the study of 24 cases, sporadic or occurring in the setting of Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Surg Pathol* 2009; **33**: 705-19.
- 148 Szepietowski JC, Wasik F, Szybejko-Machaj G *et al.* Brooke-Spiegler syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; **15**: 346-9.
- 149 Salhi A, Bornholdt D, Oeffner F *et al.* Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res* 2004; **64**: 5113-7.
- 150 Pincus LB, McCalmont TH, Neuhaus IM *et al.* Basal cell carcinomas arising within multiple trichoepitheliomas. *J Cutan Pathol* 2008; **35 Suppl 1**: 59-64.
- 151 Toyoda M, Morohashi M. Infundibulocystic basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 1998; **8**: 51-3.

- 152 Kirkup ME, De Berker DA. Clinical measurement of dimensions of basal cell carcinoma: effect of waiting for elective surgery. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 876-9.
- 153 Rieger KE, Linos E, Egbert BM *et al.* Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol* 2009.
- 154 Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007; **87**: 330-4.
- 155 Nagore E, Grau C, Molinero J *et al.* Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; **17**: 167-70.
- 156 Goh BK, Ang P, Wu YJ *et al.* Characteristics of basal cell carcinoma amongst Asians in Singapore and a comparison between completely and incompletely excised tumors. *Int J Dermatol* 2006; **45**: 561-4.
- 157 Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 1318-24.
- 158 Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Cawte TG *et al.* Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer* 2000; **88**: 1365-9.
- 159 Bumpous JM, Padhya TA, Barnett SN. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of predictors of recurrence. *Ear Nose Throat J* 2000; **79**: 200-2, 4.
- 160 Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg* 2005; **58**: 795-805.
- 161 Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; **60**: 41-7.
- 162 Staub G, Revol M, May P *et al.* [Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 2008; **53**: 389-98.
- 163 Farhi D, Dupin N, Palangie A *et al.* Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg* 2007; **33**: 1207-14.
- 164 Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 2007; **56**: 91-5.
- 165 Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM *et al.* Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1164-72.
- 166 Wadhera A, Fazio M, Bricca G *et al.* Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006; **12**: 7.
- 167 Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol* 2009; **161 Suppl 3**: 40-5.
- 168 van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N *et al.* Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 2546-8.
- 169 Vainio H, Bianchini F. Cancer-preventive effects of sunscreens are uncertain. *Scand J Work Environ Health* 2000; **26**: 529-31.
- 170 King SC, Chen S. Analyzing the cost of preventing nonmelanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 2009; **129**: 2745-6.
- 171 Schalka S, dos Reis VM, Cuce LC. The influence of the amount of sunscreen applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; **25**: 175-80.
- 172 Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2008; **58**: S129-32.
- 173 Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A *et al.* Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009; **161 Suppl 3**: 78-84.

- 174 Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000; **88**: 838-42.
- 175 Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol* 2009; **129**:2766-71.
- 176 Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N *et al.* Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005414.
- 177 Kopera D, Cerroni L, Fink-Puches R *et al.* Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; **34**: 937-9.
- 178 Campbell RM, DiGiovanna JJ. Skin cancer chemoprevention with systemic retinoids: an adjunct in the management of selected high-risk patients. *Dermatol Ther* 2006; **19**: 306-14.
- 179 Goldberg LH, Hsu SH, Alcalay J. Effectiveness of isotretinoin in preventing the appearance of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1989; **21**: 144-5.
- 180 Cristofolini M, Zumiani G, Scappini P *et al.* Aromatic retinoid in the chemoprevention of the progression of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; **10**: 778-81.
- 181 Gerber B, Mathys P, Moser M, Bressoud D, Braun-Fahrländer C. Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol* 2002; **76**:664-8.
- 182 Junkins-Hopkins JM. Tanning and skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2010; **62**: 854-6.
- 183 Robinson JK, Kim J, Rosenbaum S, Ortiz S. Indoor tanning knowledge, attitudes, and behavior among young adults from 1988-2007. *Arch Dermatol* 2008; **144**:484-8.
- 184 International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; **120**:1116-22.
- 185 Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, *et al.* Nonsolar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer* 1996; **73**:1612–1614.
- 186 Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol* 2002; **46**:706–709.
- 187 Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 1985; **55**:907–911.
- 188 Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. *Curr Opin Oncol* 2009; **21**:144-9.
- 189 Westerdahl J, Ingvar C, Måsbäck A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer* 2000; **82**:1593-9.
- 190 Ting W, Schultz K, Cac NN, Peterson M, Walling HW. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol* 2007; **46**:1253-7.
- 191 WHO. Artificial tanning sunbeds – risks and guidance. 1st ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- 192 Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Análise de dados das campanhas de prevenção ao câncer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An Bras Dermatol* 2006; **81**: 533-9.
- 193 Lear W, Mittmann N, Barnes E *et al.* Cost comparisons of managing complex facial basal cell carcinoma: Canadian study. *J Cutan Med Surg* 2008; **12**: 82-7.
- 194 Rhee JS, Matthews BA, Neuburg M *et al.* Skin cancer and quality of life: assessment with the Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Surg* 2004; **30**: 525-9.



### *3. OBJETIVOS*



### **3. OBJETIVOS**

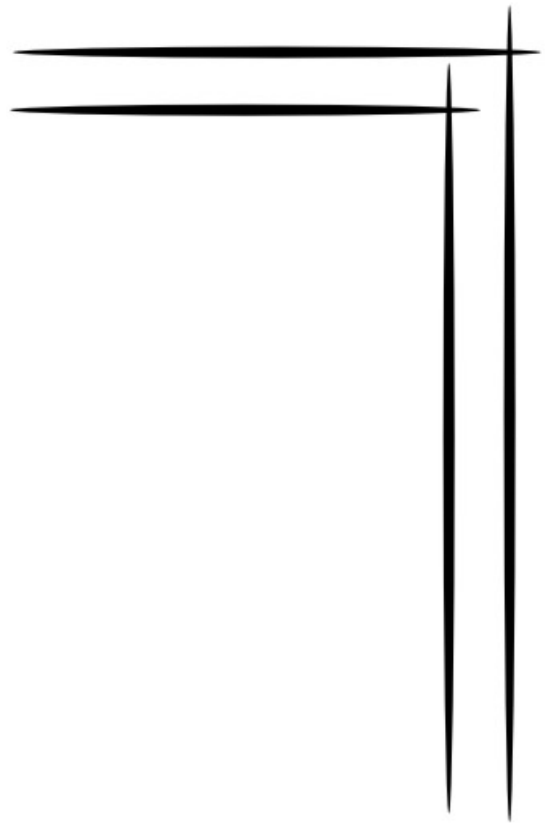
#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar alterações cutâneas relacionadas à exposição solar crônica e sua relação com o desenvolvimento de carcinoma basocelular.

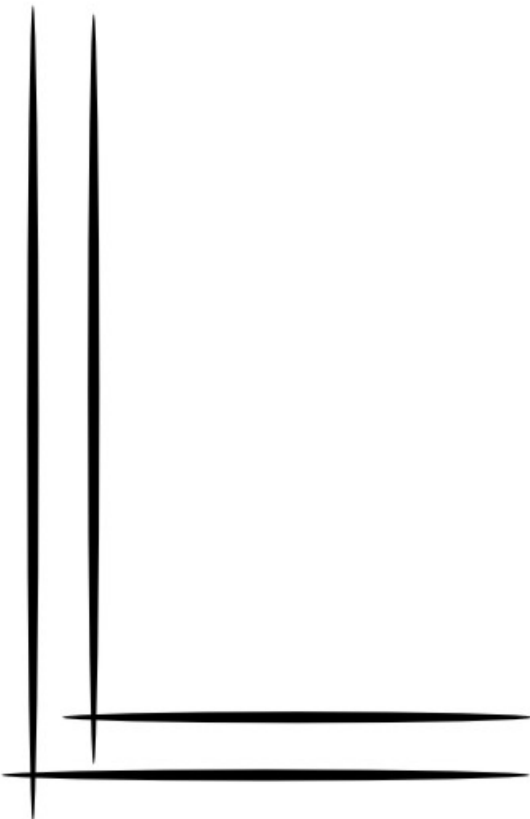
#### **3.2 Objetivos Específicos**

Revisão bibliográfica da epidemiologia do carcinoma basocelular.

Avaliar os fatores de risco ambientais, comportamentais, aspectos de fotoproteção, características fenotípicas e familiares relacionados ao desenvolvimento de carcinoma basocelular.



#### 4. *SEGUNDO MANUSCRITO*



#### **4. SEGUNDO MANUSCRITO**

Texto em português adaptado às normas da revista British Journal of Dermatology.

Título: Lesões cutâneas actínicas crônicas e risco de carcinoma basocelular sólido do segmento cefálico: um estudo caso-controle.

*Title: Chronic actinic skin lesions and risk of cephalic basal cell carcinoma: a case-control study.*

#### **Autores:**

Valquiria Pessoa Chinem

Mestranda em Patologia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

Hélio Amante Miot

Professor Assistente Doutor do Departamento de Dermatologia e Radioterapia da FMB-Unesp, Botucatu, SP.

## RESUMO

Fundamentos: O carcinoma basocelular é a neoplasia maligna mais comum na população e representa importante demanda ao sistema de saúde. Radiação ultravioleta é seu principal fator de risco, assim como de lesões cutâneas actínicas que podem se apresentar concomitantemente nos pacientes.

Objetivos: Avaliar a prevalência de lesões actínicas crônicas em portadores de carcinoma basocelular em comparação com pacientes sem a neoplasia.

Métodos: Estudo caso-controle envolvendo adultos (mais de 40 anos), do ambulatório de dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, entre março/2007 e dezembro/2009. Pacientes com carcinoma basocelular sólido, primário, menor que dois centímetros, no segmento cefálico constituíram os casos e pacientes com outras dermatoses foram os controles. Avaliaram-se variáveis constitucionais, comportamentais e lesões actínicas. Dados foram ajustados por modelo de regressão logística múltipla de estrutura hierárquica.

Resultados: Avaliaram-se 120 casos e 360 controles. Mílio facial (OR=2,3), leucodermia *punctata* dos membros superiores (OR=2,9) e *cutis rhomboidalis nuchae* (OR=1,8) associaram-se à neoplasia independentemente dos demais fatores de risco. Houve também associação direta com fenótipos claros, idade, genética familiar, atividade profissional exposta ao sol e outras lesões actínicas. Queimadura solar, tabagismo e alcoolismo não foram significativos como fatores de risco e uso de fotoprotetores não foi fator de proteção.

Conclusão: Lesões actínicas foram mais prevalentes em portadores de carcinoma basocelular que em controles, especialmente mílio, *cutis rhomboidalis nuchae* e leucodermia *punctata*, sugerindo um fenótipo de risco.

**Palavras-chave:** Câncer de pele, Carcinoma Basocelular, Epidemiologia, Fatores de risco, Raios Ultravioleta.

## ABSTRACT

**Background:** The basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm in the population and represents an important demand imposed to health systems. Ultraviolet radiation is its main risk factor, as well as actinic skin lesions that may concurrently show in patients.

**Objectives:** To evaluate the prevalence of chronic actinic lesions in patients with basal cell carcinoma as compared to patients without this neoplasm.

**Methods:** Case-control study involving adults (over 40 years of age), from the dermatology outpatient clinic of the Faculdade de Medicina de Botucatu, between March/2007 and December/2009. Cases consisted of patients with primary solid basal cell carcinoma - less than two centimeters in the cephalic segment, and controls consisted of patients with other skin diseases. Constitutional and behavioral variables as well as actinic lesions were assessed. Data were adjusted by the hierarchical multiple logistic regression model.

**Results:** 120 cases and 360 controls were evaluated. Facial milium (OR=2.3), upper limb leukoderma *punctata* (OR=2.9), and *cutis rhomboidalis nuchae* (OR=1.8) were associated to that neoplasm regardless of other risk factors. There was also a direct association with fair phenotypes, age, family genetics, solar exposure, professional activity, and other actinic lesions. Sunburn, smoking and alcoholism were not significant as risk factors and sunscreen use was not a protective factor.

**Conclusion:** Actinic lesions were more prevalent in patients with solid basal cell carcinoma than in controls, especially milium, *cutis rhomboidalis nuchae*, and leukoderma *punctata*, suggesting the existence of a risk phenotype.

**Key-words:** Skin cancer, Basal cell carcinoma, Epidemiology, Risk factors, Ultraviolet rays.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma basocelular (CBC) é a neoplasia maligna mais comum da humanidade, principalmente entre indivíduos de pele clara. Constitui 70% a 80% dos tumores malignos cutâneos e representa importante demanda e custo ao sistema de saúde.<sup>1,2</sup> Segundo estudo alemão, o risco cumulativo, durante toda a vida, de seu desenvolvimento na população branca é de mais de 30%.<sup>3</sup> A expectativa nacional de incidência em 2010 é de cerca de 90.000 casos.<sup>1</sup> Nos últimos 50 anos, observou-se crescimento da incidência em diversos países, com acometimento inclusive de pacientes mais jovens.<sup>4,5</sup>

Esta neoplasia apresenta baixos graus de malignidade e mortalidade devido ao típico crescimento lento e reduzido potencial de metastatização, além da precocidade de diagnóstico por se situar preferencialmente nas áreas fotoexpostas. Porém, sua morbidade é elevada em decorrência da invasão local, destruição tecidual e possibilidade de recidivas, afetando a qualidade de vida dos pacientes.<sup>4,6-8</sup>

A radiação ultravioleta (RUV) é o principal fator de risco ambiental associado à gênese do CBC, o que se evidencia pela maior ocorrência de lesões em áreas fotoexpostas. Além da ação imunossupressora na pele, comprometendo a atividade de vigilância antitumoral local,<sup>2,3,9</sup> a radiação UVB gera fotoprodutos mutagênicos no DNA, que promovem mutações em genes como PTCH e p53. Por sua vez, a UVA apresenta principalmente efeitos indiretos gerando radicais livres citotóxicos e mutagênicos.<sup>9-12</sup>

Os fatores de risco constitucionais mais importantes são: fototipos claros, história familiar de CBC, sardas na infância, olhos e cabelos claros. Entre os fatores comportamentais destacam-se: exercício profissional desprotegido da RUV, atividade rural e queimaduras solares na juventude.<sup>7,13</sup>

Apesar da maioria dos autores apontarem para maior participação de exposição solar intermitente, principalmente na juventude na gênese do CBC, alguns estudos recentes sugerem que o CBC nodular estaria mais relacionado à exposição crônica.<sup>14,15</sup>

Devido à gênese associada à exposição à RUV, lesões cutâneas actínicas crônicas podem ser indicadores de risco para o desenvolvimento do CBC. Dermatoses como queratoses actínicas, lentigos solares, telangiectasias faciais e elastose solar são comumente encontradas em portadores dessa neoplasia, mas não foram sistematicamente estudadas, tampouco ponderadas quanto aos demais marcadores epidemiológicos de risco.<sup>13,16-18</sup>

O diagnóstico precoce é estratégia fundamental para melhora do prognóstico, redução das sequelas (locais e pela terapêutica) e dos custos para o sistema de saúde. A identificação de fenótipos de risco pode ser favorável em ações de saúde pública visando à prevenção primária e secundária.

Os autores objetivam avaliar a prevalência de lesões cutâneas actínicas crônicas em pacientes portadores de CBC sólido, primário, do segmento cefálico e comparam com indivíduos sem a neoplasia, com a finalidade de identificar fenótipos cutâneos associados ao risco de CBC.

## **CASUÍSTICA E MÉTODOS:**

Estudo tipo caso-controle envolvendo pacientes com mais que 40 anos de idade, de ambos os gêneros, esclarecidos (Anexo I), provenientes do ambulatório de dermatologia da Faculdade de Medicina da Unesp - Botucatu, no período de março de 2007 a dezembro de 2009.

Casos foram definidos como pacientes portadores de CBC sólido (confirmado histopatologicamente), primário, com menos de dois centímetros de diâmetro, situado no segmento cefálico, diagnosticado há menos de um ano da entrevista. Controles foram pacientes portadores de outras dermatoses benignas, entrevistados na proporção de três para cada caso, de forma não pareada, para permitir a estimativa do risco e análise estratificada de variáveis constitucionais como gênero, idade e fototipo.

Excluíram-se pacientes com indícios de imunossupressão, portadores de síndromes genéticas predisponentes a neoplasias, com dermatoses difusas do tegumento, fototipo VI, portadores de mais que uma lesão de CBC ou qualquer outra neoplasia maligna cutânea, em qualquer tempo.

As informações demográficas e comportamentais foram obtidas a partir de formulário padronizado (Anexo II) e as lesões cutâneas actínicas examinadas por dermatologista. Não foi adotada sistematização na amostragem dos pacientes, incluindo todos os consecutivamente disponíveis.

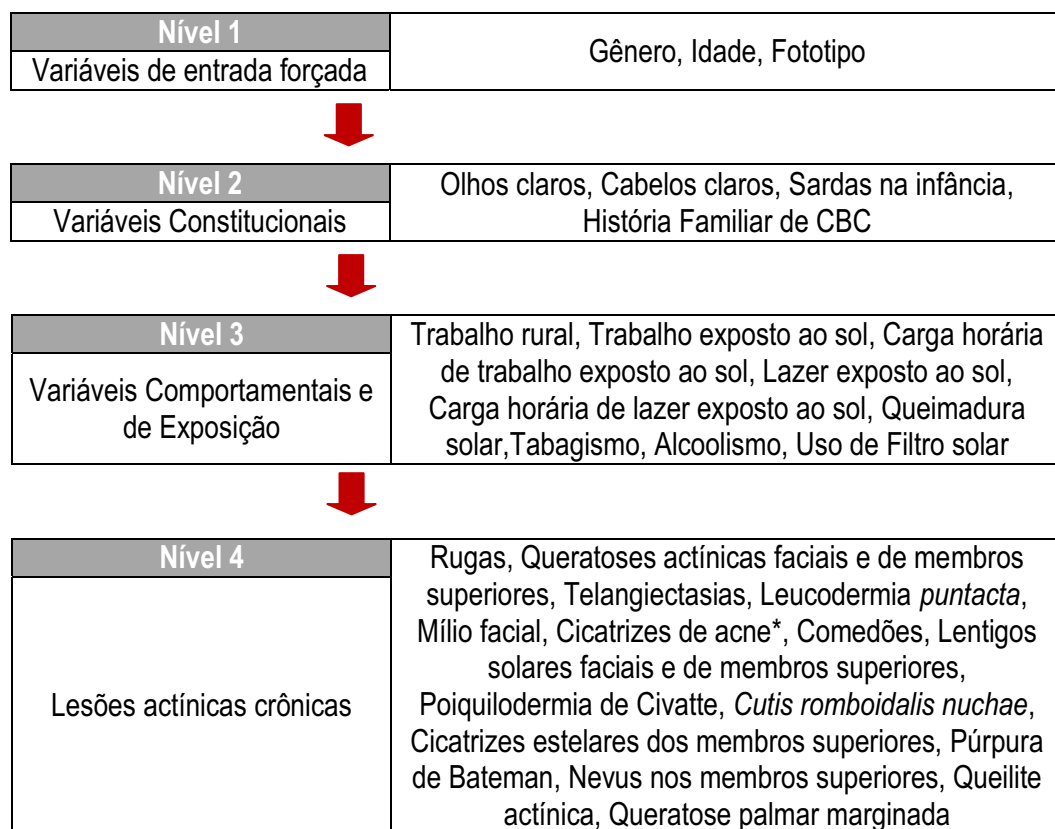
A principal variável dependente foi o acometimento por CBC esporádico, sólido, menor de dois centímetros, situado no segmento cefálico. As variáveis independentes foram: idade, gênero, fototipo, características constitucionais, queimaduras solares, medidas de fotoenvelhecimento, dermatoses associadas à exposição solar crônica, tabagismo, uso de álcool, ocorrência de CBC familiar, exposição solar, ocupacional ou lazer, e uso de filtro solar (Anexo II).

Inicialmente, foi realizada análise bivariada para estimativa das associações primárias entre as variáveis em cada grupo. Variáveis categóricas foram expressas como a porcentagem de sua ocorrência e comparadas pelos testes do qui-quadrado ou qui-quadrado de tendência, se houvesse característica ordinal. Variáveis

quantitativas contínuas e discretas foram representadas por suas médias ou medianas e analisadas pelos testes t de Student ou Mann-Whitney, se a distribuição fosse não-paramétrica. A normalidade das distribuições foi estimada pelo teste de Shapiro-Wilk.<sup>19</sup>

Posteriormente, as variáveis independentes foram ajustadas a partir de um modelo de regressão logística múltipla não-condicional de estrutura hierárquica para controle dos fatores de confusão (Figura 1), a inclusão progressiva das variáveis no modelo, segundo cada nível hierárquico, ocorreu com valores de  $p < 0,3$ .<sup>20-22</sup>

**Figura 1.** Diagrama de análise hierárquica das variáveis para controle dos fatores de confusão.



\* Cicatrizes de acne não são lesões actínicas, porém, foram incluídas nesse nível por similitude com a categoria (lesões cutâneas).

Os grupos foram posteriormente analisados estratificadamente quanto ao gênero, fototipos e tercis extremos de idade. Foram ainda estimados os efeitos aditivos de interação entre variáveis pela avaliação da modificação de efeito global da combinação de variáveis. A colinearidade do modelo foi analisada pelo índice de tolerância da correlação bivariada, sendo mantidas no modelo as variáveis com índice  $>0,25$ .<sup>20,22</sup>

As medidas de associação foram representadas como *Odds Ratio* (razão de chances) e seu intervalo de confiança de 95%, considerando significativo valor de p bicaudal de 0,05.

Dados foram tabulados em MS Excel 2003<sup>®</sup> e analisados usando o software SPSS 17.0.<sup>23</sup>

A amostragem foi calculada a partir de um pré-teste com 50 casos e 150 controles e calculadas para um modelo de regressão logística múltipla, estimado seu “power” de 0,8 e nível alfa bilateral de 0,05, de acordo com a estimativa de variáveis no modelo final.<sup>24,25</sup>

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa da instituição (No. 331/2007) (Anexo III).

## **RESULTADOS**

Foram avaliados 120 casos e 360 controles. Os principais dados demográficos estão dispostos na Tabela 1. Os histogramas etários dos grupos são disponíveis no Anexo IV. As distribuições comparativas das cargas de sol cumulativas no trabalho e no lazer estão organizadas nos Anexos V e VI.

Houve associação direta do CBC com fenótipos claros, idade mais elevada, genética familiar favorável e atividade profissional exposta ao sol, sendo que 95%

dos controles se expuseram menos que 400h/d X ano. Tabagismo, uso regular de álcool, filtro solar, atividades de lazer expostas ao sol e queimaduras solares não foram fatores de risco identificados para essa amostra.

**Tabela 1.** Análise das variáveis demográficas constitucionais e comportamentais entre os grupos.

Variáveis	Casos	%	Controles	%	Odds Ratio	IC 95%	P
N	120		360				
<b>Variáveis constitucionais e biológicas</b>							
Gênero Feminino	76	63,3	241	66,9	0,85	0,55 a 1,31	0,47*
Fototipo							
I	4	3,3	6	1,7	13,00	1,94 a 87,14	<b>0,01**</b>
II	42	35,0	67	18,6	12,22	2,80 a 53,29	
III	61	50,8	150	41,7	7,93	1,86 a 33,87	
IV	11	9,2	98	27,2	2,19	0,46 a 10,33	
V	2	1,7	39	10,8	1,00	-	
Cabelos claros	32	26,7	59	16,4	1,86	1,14 a 3,03	<b>0,01*</b>
Olhos claros	48	40,0	105	29,2	1,62	1,05 a 2,49	<b>0,03*</b>
Sardas na infância	36	30,0	59	16,4	2,19	1,36 a 3,51	<b>0,00*</b>
História familiar de CBC	31	25,8	46	12,8	2,38	1,35 a 3,53	<b>0,00*</b>
Idade mediana (quartis 1 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> ) anos	64	(54-72)	56	(48-66)	1,04	1,02 a 1,06	<b>0,00#</b>
<b>Variáveis de exposição e comportamentais</b>							
Profissão exposta ao sol	105	87,5	263	73,1	2,58	1,43 a 4,65	<b>0,00*</b>
Carga de sol na profissão - mediana (quartis 1 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> ) horas/d x Anos	112,5	(24-350)	45	(5-150)	1,00	1,00 a 1,01	<b>0,00#</b>
Atividade Rural	58	48,3	101	28,1	2,40	1,57 a 3,67	<b>0,00*</b>
Lazer exposto ao sol	42	35,0	102	28,3	1,36	0,88 a 2,11	0,17*
Carga de sol no lazer - mediana (quartis 1 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> ) horas/sem x Anos	0	(0-38)	0	(0-15)	1,00	1,00 a 1,01	0,21#
Queimadura solar dolorosa	54	45,0	157	43,6	1,06	0,70 a 1,60	0,79*
Queimadura solar com bolhas	23	19,2	71	19,7	0,97	0,57 a 1,63	0,89*
Tabagismo							
Atual	21	17,5	77	21,4	0,78	0,43 a 1,42	0,42*
Em algum momento	49	40,8	176	48,9	0,72	0,48 a 1,10	0,13*
Carga de tabaco - mediana (quartis 1 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> ) maços/d x Anos	0	(0-21)	0	(0-21)	1,00	1,00 a 1,01	0,36#
Uso regular de álcool	18	15,0	81	22,5	0,61	0,34 a 1,06	0,08*
Filtro solar há >10 anos							
Nunca	102	85,0	289	80,3	1,00	-	0,20**
Ao sair de casa/ na praia	8	6,3	26	7,2	0,87	0,38 a 1,99	
Todo dia	10	8,3	45	12,5	0,63	0,31 a 1,30	

\* Teste do qui-quadrado, \*\* Teste do qui-quadrado de tendência, # Teste de Mann-Withney

Casos e controles foram originários preferencialmente da cidade de Botucatu (45% e 41%) região (98% e 91%) (Anexo VII). Não foram entrevistados pacientes de

origem asiática e nenhum dos casos ou controles foram usuários de câmaras de bronzeamento ou de fototerapia.

Entre os controles, foram identificados 98 diferentes diagnósticos dermatológicos, os principais (>2% dos diagnósticos) foram onicomicose, dermatite de contato, urticária, nevus melanocíticos, queratoses seborreicas, queratoses actínicas, piodermites, lúpus eritematoso discóide, *tinea pedis*, eczema de estase, psoríase, que estão de acordo com a casuística ambulatorial dermatológica brasileira para essa faixa etária.<sup>26</sup>

A Tabela 2 especifica a frequência das lesões actínicas crônicas entre os grupos, evidenciando a associação direta entre CBC e as lesões cutâneas estudadas, exceto lentigos faciais e cicatrizes de acne.

A Tabela 3 demonstra o modelo logístico hierárquico final reduzido das prevalências das lesões actínicas. Mílio, leucodermia *punctata* dos membros superiores e *cutis rhomboidalis nuchae* foram as que se associaram a CBC, independentemente das demais covariáveis.

Não foram identificadas colinearidades entre as variáveis independentes, nem perdas de dados na amostra.

A adição de queratoses actínicas faciais ou dos membros superiores no modelo logístico não melhorou seu desempenho e não atingiram significância estatística ( $p > 0,6$ ). Paralelamente, identificou-se efeito de interação significativa protetora entre a ausência de mílio e presença de nevus nos membros superiores (Odds Ratio = 0,24; IC 95% 0,08 a 0,69;  $p < 0,01$ ).

O modelo final evidenciou 11 *outliers* ( $Z_{res} > 3$ ), representando apenas 2,3% da amostra, o que é adequado para a dimensão da casuística estudada. A exclusão desses *outliers* não modificou a significância das covariáveis.

**Tabela 2.** Análise bivariada das prevalências das lesões actínicas crônicas entre os grupos.

Variáveis N	Casos 120	%	Controles 360	%	Odds Ratio	IC 95%	P
<b>Lesões cutâneas actínicas</b>							
Telangiectasias faciais	110	91,7	286	79,4	2,85	1,45 a 5,57	<b>0,00*</b>
Queratoses actínicas faciais	70	58,3	97	26,9	3,80	2,22 a 6,48	<b>0,00*</b>
Lentigos faciais	113	94,2	322	89,4	1,91	0,84 a 4,33	0,12*
Nenhum	7	5,8	38	10,6	0,55	0,24 a 1,29	0,49**
<10 lesões	30	25,0	73	20,3	1,23	0,75 a 2,02	
>10 lesões	83	69,2	249	69,2	1,00	-	
Cicatrizes de acne	10	8,3	41	11,4	0,71	0,34 a 1,46	0,35*
Rugas faciais:							
De movimento	4	3,3	17	4,7	0,45	0,14 a 1,40	
De repouso	70	58,3	256	71,1	0,52	0,33 a 0,80	
Profundas	46	38,3	87	24,2	1,00	-	<b>0,00**</b>
Queilite solar	13	10,8	19	5,3	2,18	1,06 a 4,49	<b>0,04*</b>
Mílios faciais	53	44,2	108	30,0	1,85	1,21 a 2,81	<b>0,00*</b>
Comedões faciais	77	64,2	277	76,9	0,54	0,34 a 0,84	<b>0,01*</b>
<i>Cutis rhomboidalis</i>	70	58,3	104	28,9	3,45	2,10 a 5,66	<b>0,00*</b>
Poiquilodermia de Civatte	71	59,2	169	46,9	1,64	1,08 a 2,48	<b>0,02*</b>
Lentigo dorso de mãos	115	95,8	319	88,6	2,96	1,19 a 7,36	<b>0,02*</b>
Nenhum	5	4,2	41	11,4	0,31	0,12 a 0,80	<b>0,00**</b>
<10 lesões	14	11,7	65	18,1	0,54	0,29 a 1,00	
>10 lesões	101	84,2	254	70,6	1,00	-	
Púrpura de Bateman	51	42,5	85	23,6	2,39	1,56 a 3,67	<b>0,00*</b>
Leucodermia <i>punctata</i>	112	93,3	291	80,8	3,32	1,60 a 6,87	<b>0,00*</b>
Nenhum	8	6,7	69	19,2	0,29	0,13 a 0,63	<b>0,00**</b>
<10 lesões	22	18,3	66	18,3	0,83	0,49 a 1,43	
>10 lesões	90	75,0	225	62,5	1,00	-	
Cicatrizes Estelares	26	21,7	38	10,6	2,34	1,37 a 4,02	<b>0,00*</b>
Nenhum	94	78,3	322	89,4	1,00	-	<b>0,03**</b>
<10 lesões	19	15,8	19	5,3	3,42	1,74 a 7,74	
>10 lesões	7	5,8	19	5,3	1,26	0,52 a 3,09	
Queratose marginada palmar	13	10,8	16	4,4	2,61	1,24 a 5,51	<b>0,01*</b>
Queratoses actínicas dos MMSS	71	59,2	101	28,1	3,72	2,20 a 6,29	<b>0,00*</b>
Nenhum	49	40,8	259	71,9	1,00	-	<b>0,00**</b>
<10 lesões	34	28,3	47	13,1	3,82	2,24 a 6,54	
>10 lesões	37	30,8	53	14,7	3,62	2,16 a 6,08	
Nevus MMSS	37	30,8	179	49,7	0,45	0,29 a 0,70	<b>0,00*</b>
Nenhum	83	69,2	181	50,3	1,00	-	<b>0,00**</b>
<10 lesões	26	21,7	128	35,6	0,44	0,27 a 0,73	
>10 lesões	11	9,2	51	14,2	0,47	0,23 a 0,95	

MMSS = Membros superiores, \* Teste do qui-quadrado, \*\* Teste do qui-quadrado de tendência

A análise multivariada exclusiva das pacientes do sexo feminino (Anexo VIII) mostrou que a lesão cutânea indicativa de risco nesse gênero foi mílio (OR = 2,01). Casos femininos também apresentaram fototipos mais claros (OR = 7,39), história

familiar mais frequente (OR = 2,13), trabalharam (OR = 1,01) e apresentaram maior tempo de lazer expostas ao sol (OR = 1,01) que seus controles.

**Tabela 3.** Modelo logístico ajustado para os demais fatores de risco.

Variável		Odds ratio	IC 95%	P
Idade		1,00	0,98 a 1,03	0,69
Gênero Feminino		0,64	0,33 a 1,22	0,17
Fototipo				<b>0,01</b>
	I e II	5,47	1,01 a 29,75	
	III	2,76	0,58 a 13,21	
	IV	0,65	0,12 a 3,53	
	V	1,00	-	
Sardas na infância		1,51	0,84 a 2,73	0,17
Olhos claros		0,54	0,27 a 1,06	0,07
História familiar CBC		2,66	1,43 a 4,94	<b>0,00</b>
Profissão rural		1,45	0,79 a 2,66	0,23
Carga de sol profissional		1,00	1,00 a 1,01	<b>0,01</b>
Carga de sol no lazer		1,00	1,00 a 1,01	<b>0,00</b>
Uso regular de álcool		0,59	0,28 a 1,25	0,17
Mílios faciais		2,31	1,36 a 3,95	<b>0,00</b>
Leucodermia puntacta dos MMSS		2,91	1,11 a 7,66	<b>0,03</b>
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>		1,83	1,03 a 3,25	<b>0,04</b>
Telangiectasias faciais		1,61	0,68 a 3,77	0,28
Cicatrizes de acne		1,84	0,76 a 4,45	0,18
Comedões faciais		0,65	0,36 a 1,17	0,15
Nevus dos MMSS		0,59	0,34 a 1,03	0,06
Constante		-		<b>0,00</b>

Teste de Hosmer e Lemeshow  $p=0,85$ , Classificação correta = 81,5%,  $R^2_{\text{Nagelkerke}} = 0,37$

Pacientes do sexo masculino apresentam como lesões cutâneas indicativas de risco: mílios (OR = 3,67), cicatriz de acne (OR = 7,71), leucodermia *punctata* (OR = 5,59), e *cutis rhomboidalis nuchae* (OR = 3,39) (Anexo VIII). Casos masculinos também apresentaram fototipos mais claros (OR = 16,82), história familiar mais frequente (OR = 25,33) apresentaram maior tempo de lazer expostos ao sol (OR = 1,01) e referiram mais sardas na infância (OR = 8,75) que seus controles.

Mulheres portadoras de CBC diferiram dos casos masculinos por apresentarem menor frequência de olhos claros (OR = 0,41), usarem álcool menos regularmente (OR = 0,08), referirem menor história de tabagismo (OR = 0,40) e menor carga profissional de exposição ao sol (OR = 0,99), apresentarem mais

queratoses actínicas faciais (OR = 2,96), mais leucodermia puntacta dos membros superiores (OR = 2,59) e menos *cutis rhomboidalis nuchae* (OR = 0,23) (Anexo VIII).

De forma geral, as mulheres do estudo trabalharam menos horas expostas (média: 91,82 x 182,94h;  $p < 0,05$ ) e submeteram-se a menores exposições ao sol no lazer que homens (média: 31,68 x 53,33h;  $p < 0,05$ ). Essas diferenças não se mantêm quando comparados homens e mulheres portadores de CBC.

Casos portadores de fototipos 1 e 2 foram mais jovens que os controles dos mesmos fototipos (OR = 0,92), apresentaram maiores cargas de lazer (OR = 1,01) e de trabalho exposto ao sol (OR = 1,01); mais míliaos (OR = 4,58) e menos nevus nos membros superiores (OR = 0,05) (Anexo VIII).

Comparados aos controles com fototipos 4 e 5, casos sofreram forte influência da história familiar (OR = 31,98), apresentam maiores cargas de lazer (OR = 1,01) e mais *cutis rhomboidalis nuchae* (OR = 20,78).

Casos de fototipos elevados, comparados a casos de fototipos claros evidenciaram maior carga de exposição solar no lazer (OR = 1,01) e menor ocorrência de queratoses actínicas faciais (OR = 0,03).

Os casos do tercil mais jovem de idade (<60 anos), comparados aos controles jovens apresentaram fototipos mais claros (OR = 19,3), maior influência de história familiar (OR = 7,52), maior exposição solar no lazer (OR = 1,01), mais míliaos (OR = 5,65), mais queratoses actínicas nos membros superiores (OR = 5,08) e mais poiquilodermia de Civatte (OR = 3,27) (Anexo VIII).

Os casos do tercil mais idoso (>78 anos), quando comparados com os controles mais velhos evidenciaram maiores cargas profissionais (OR = 1,01) e de lazer expostas ao sol (OR = 1,01), apresentaram mais *cutis rhomboidalis nuchae* (OR = 3,33) e queilite actínica (OR = 5,37).

Os casos do tercil mais velho, comparados com o tercil mais jovem referiam maior proporção de trabalho rural (OR = 8,45) e menor história de queimadura dolorosa (OR = 0,19). As lesões actínicas foram, em geral, mais prevalentes entre os idosos, e não foram incluídas no modelo multivariado (Anexo VIII).

No Anexo IX pode-se avaliar uma simulação das probabilidades de desenvolvimento de CBC primário nessa população de acordo com fototipo, história familiar, carga de lazer e de trabalho, mílio, *cutis rhomboidalis nuchae* e leucodermia *punctata*.

## DISCUSSÃO

Lesões actínicas crônicas foram mais prevalentes entre portadores de CBC sólido, no segmento cefálico, que nos controles da população estudada. Especialmente, mílio facial, leucodermia *punctata* dos membros superiores e *cutis rhomboidalis nuchae* permaneceram significativas na comparação, mesmo quando ajustadas para idade, fototipo, gênero, história familiar de CBC e carga de exposição solar no trabalho e lazer.

Os mílios são cistos queratinocíticos que se formam na derme superior em decorrência de exposição solar, queimaduras, traumatismos, obstrução sudorípara, sebácea ou processos cicatriciais recorrentes como porfiria hepática crônica e epidermólise bolhosa. Ocorrem também nas síndromes de Gorlin, Basex e Rombo, que cursam com múltiplos CBCs.<sup>4,27,28</sup> Até o momento, nenhum estudo investigou sua associação com CBC.

A *cutis rhomboidalis nuchae* é manifestação exuberante de elastose actínica dérmica que ocorre na nuca. Afeta comumente em idosos, de pele clara, que se expuseram cronicamente à RUV. A produção exacerbada de fibras elásticas

espessas e desorientadas decorre de processo inflamatório crônico, com degranulação mastocitária e ativação dos fibroblastos que produzem metaloproteinases degradantes do colágeno. A associação de CBC com fotoenvelhecimento, elastose e síndrome de Favre-Racouchot já foi descrita anteriormente.<sup>16,17,29</sup> Rugas faciais são lesões dérmicas associadas à elastose e que foram identificadas como possível fator protetor em uma casuística alemã.<sup>30</sup> Isso, porém, não se evidenciou nesta amostra, inclusive na análise direta, rugas representaram fatores de risco proporcionais a sua intensidade.

A leucodermia *punctata* ou hipomelanose gutata idiopática é comum em adultos de pele clara e ocorre principalmente nas faces fotoexpostas dos membros superiores e inferiores. Decorre da hipoplasia melanocítica local com redução da pigmentação melânica. Já foi identificada previamente como elemento de risco para CBC após análise multivariada.<sup>29</sup>

Leucodermia *punctata*, mília e *cutis rhomboidalis* não são lesões de natureza neoplásica e sua fisiopatogênese ocorre de forma independente entre si, assim como não compartilham outros fatores na cadeia biológica do CBC, exceto a exposição crônica à RUV. A susceptibilidade concomitante dessas lesões actínicas com CBC deve decorrer de um fenótipo individual de risco comum.

Lentigos solares, queratoses actínicas, queilite actínica, telangiectasias e elastose solar faciais não foram variáveis independentemente associadas ao CBC nessa população, contrariamente a outros estudos.<sup>16,17,29-31</sup> Essa discordância pode decorrer do confundimento pelos tipos de lesões estudadas, o que foi minimizado neste trabalho pela inclusão de diversas outras variáveis preditivas na análise multivariada, como os mília, leucodermias e *cutis rhomboidalis*. Outras explicações para essa diferença podem advir da seleção dos pacientes com CBCs em outras

topografias, outros tipos histológicos e formas múltiplas; além do grupo controle advir de pacientes dermatológicos adultos, nos quais se espera encontrar maior frequência de lesões cutâneas que na população normal.<sup>14</sup>

Estudos prospectivos devem ser conduzidos para corroborar tais achados e desvendar a fisiopatologia da sensibilidade individual ao CBC que predispõe a expressão simultânea dessas dermatoses actínicas, em detrimento de outras.

Deve ser mencionada a tendência à redução do risco entre os portadores de nevus nos membros superiores, o que se evidencia na análise estratificada entre pacientes com fototipos baixos, mesmo quando ajustado para gênero e idade. Além disso, a forte interação entre presença de nevus e ausência de mílio corrobora a evidência de proteção. Contraditoriamente, o número de nevus é classicamente preditivo de risco de melanoma.<sup>32,33</sup> O papel do número e da distribuição dos nevus, assim como sua relação com fototipos, faixa etária e uso de filtro solar no CBC não é claro, e deve ser explorado em estudos com desenhos próprios.

A literatura aponta fototipos mais baixos e exposição ao sol como os mais importantes fatores de risco para CBC. Alguns estudos relatam ainda associação com queimaduras solares prévias, olhos e cabelos e claros, história familiar positiva e presença de lesões actínicas.<sup>7,16,17,31,34-36</sup>

No presente estudo, houve associação direta de CBC com fototipos claros, carga de exposição solar na profissão, história familiar positiva e lesões actínicas. Não houve associação com queimaduras solares prévias, tabagismo, alcoolismo, tampouco o uso regular de filtro solar influenciou na proteção contra o CBC.

Contrariamente ao que ocorre no CEC, não há consenso no que diz respeito ao hábito de fumar e posterior desenvolvimento de CBC.<sup>37,38</sup> O mesmo ocorre com

relação à proteção fornecida pelo uso regular do filtro solar, sendo que a maioria dos estudos também não encontrou tal associação.<sup>29,34,39-41</sup>

A população estudada, caracteristicamente oriunda de classes sociais menos favorecidas, apresentou relato de tabagismo atual em uma fração semelhante à encontrada na capital do Estado de São Paulo (20,4% versus 19,9%).<sup>42</sup> Porém, foi referido o uso de filtro solar, ainda que esporadicamente, com menor frequência que o resultado de inquérito à população brasileira (18,5% versus 38,4%), em que o índice atinge até 53,3% na classe “A”.<sup>43</sup> Destaque-se que, neste estudo, a estimativa do uso de filtro considerou o período dos últimos 10 anos, o que subestima a frequência em comparação ao inquérito nacional, porém, é mais coerente com o longo tempo de latência para o desenvolvimento do CBC, e de acordo com o propósito do trabalho.<sup>3</sup>

A falta de associação do CBC com história de queimaduras solares, neste estudo, pode ser devido à exclusão de neoplasias do tronco e do tipo superficial, as mais associadas a exposições intensas intermitentes e queimaduras solares, enquanto os tumores sólidos faciais se associam principalmente à exposição crônica.<sup>14,29,44</sup>

Quando os gêneros são analisados separadamente, a associação de risco de *cutis rhomboidalis nuchae*, somente para homens, evidencia a proteção dos cabelos longos em mulheres. Homens apresentaram ainda cicatrizes de acne como indicador de risco para CBC, em discordância com estudos prévios que as relacionaram com efeito protetor, assim como é referido para a oleosidade da pele.<sup>4,45</sup> A escolha restrita de CBCs primários do segmento cefálico e do subtipo sólido impede a comparação direta desses achados com a literatura, e desenhos próprios para investigar esse aspecto devem ser conduzidos.

Ainda, na comparação entre casos masculinos e femininos, houve maior prevalência de queratoses actínicas faciais nas mulheres, apesar de seu menor tempo de exposição solar referido. Isso pode sugerir diferentes susceptibilidades à RUV entre os gêneros, ou se dever a exposições solares não referidas na atividade do lar. Porém, mulheres se expõem menos frequentemente a tabagismo e álcool; e fatores protetores contra neoplasia relacionados especificamente ao gênero são observados em modelos animais de iniciação-promoção de carcinógenos, necessitando de avaliação em humanos.<sup>46,47</sup> Além disso, casos do gênero feminino apresentaram mais leucodermia punctata nos membros superiores que os casos masculinos, o que pode sugerir um papel protetor dos pêlos dos membros superiores nos homens.

Casos de fototipos mais claros desenvolvem CBC mais prematuramente. Somado ao fato de que apresentaram maiores cargas de lazer e trabalho expostos ao sol, evidencia-se a importância da orientação precoce quanto a fatores comportamentais, principalmente nesse grupo de indivíduos. Esses dados são consoantes a observação da emergência de CBCs em pacientes abaixo dos 40 anos, principalmente, nos de fototipos mais claros.<sup>2,48-50</sup>

Em contrapartida, nos fototipos mais escuros, se destaca a influência genética familiar, indicando a susceptibilidade ao CBC, independentemente da proteção melânica, o que justifica o alerta quanto aos riscos da exposição solar desprotegida, inclusive em grupos que não queimam a pele com facilidade. A possibilidade de ocorrência de CBC em negros fortalece essa observação.<sup>51-53</sup>

A maior frequência de queimaduras solares nos casos mais jovens, que nos casos idosos, pode decorrer do maior tempo disponível para lazer em gerações mais

jovens, o que constitui uma das hipóteses do aumento da incidência de CBC em idades abaixo de 40 anos.<sup>17,50</sup>

Na comparação entre casos e controles jovens, a exposição solar no lazer foi maior entre os casos, mas não as queimaduras, subsidiando a hipótese de que CBCs sólidos não sejam induzidos por queimaduras solares, mas pela exposição cumulativa à RUV.<sup>14,44</sup>

Fototipos claros e presença de história familiar de CBC foram elementos fortemente associados ao surgimento do CBC em jovens, principalmente nos que apresentam lesões actínicas e comportamento de exposição desprotegida ao sol. Esses elementos identificam subgrupos que se beneficiam de ações preventivas primárias e secundárias.

Casos mais idosos apresentaram maior carga de exposição solar, mais *cutis rhomboidalis* e queilite actínica do que controles na mesma faixa etária, reforçando a importância da exposição solar crônica como fator de risco para CBC neste grupo.

As limitações deste estudo se referem à possibilidade de viés de memória, à seleção do grupo controle entre pacientes dermatológicos, que expressam maior frequência de lesões actínicas, e a avaliação momentânea da presença das lesões. No entanto, a dimensão da amostra, a escolha de três controles para cada caso e a magnitude das associações na análise multivariada reduzem o impacto desses elementos nos resultados.

A identificação de lesões actínicas de risco para CBC apesar da exclusão de pacientes de fototipo VI, que comporiam principalmente o grupo controle e reduziriam a prevalência de lesões actínicas nesse grupo, é outro elemento que fortalece os resultados do estudo.

Viés de memória pode ocorrer quanto ao tabagismo, consumo de álcool, queimaduras solares, uso de filtro solar, história familiar, sardas na infância, cabelos claros na juventude, atividade rural, exposições solares profissionais e no lazer; esperando-se uma maior referência a esses fatores no grupo de casos. Controles doentes ambulatoriais favorecem a colaboração com o estudo e diminuem os vieses de memória e de informação quando comparados a indivíduos saudáveis.<sup>31,54</sup>

Com exceção à história familiar e as cargas de exposição solar no trabalho e no lazer, nenhum dos demais fatores mantiveram-se significativos no modelo de risco final, minimizando a influência desses elementos. Ademais, história familiar e cargas horárias de exposição solar são fatores de risco substanciados por outros estudos e relacionados com outras lesões actínicas.<sup>2,7,16,36</sup>

A qualidade das informações quanto ao tipo de neoplasia cutânea no familiar, e, especialmente exposição solar e hábitos são classicamente de difícil precisão.<sup>55,56</sup> Os autores adotaram a quantificação cumulativa dessas últimas variáveis, para maximizar as diferenças entre os grupos quanto à exposição a esses fatores.

A precisão do diagnóstico dermatológico das lesões actínicas e sua quantificação é motivo de atenção quanto aos resultados. Ao passo que há pouca reprodutibilidade na contagem de lesões cutâneas,<sup>57</sup> a escolha arbitrária de um ponto de corte de 10 lesões, e a clara evidência de quando ocorre a ausência de lesões aumenta a precisão da estimativa do número de lesões, foi uma decisão ponderada também por outros estudos.<sup>16,58</sup> Além disso, a comprovação histológica das lesões tornaria a dimensão amostral impossível, além dos limites éticos desse procedimento. Outro fator de confusão decorre das diferentes classificações e escolhas entre os autores dos estudos por lesões como comedões, lentigos, cistos e de critérios de fotoenvelhecimento.<sup>16,17,31,59</sup>

A escolha de controles advindos do ambulatório de dermatologia da instituição beneficia a homogeneidade da origem geográfica e social dos pacientes, entretanto, pode superestimar a ocorrência de lesões actínicas, pela natureza dos atendimentos dermatológicos e modificar a referência à fotoproteção atual pela indicação médica. Ainda, a estrutura social comum dos grupos reduz a generalização dos resultados para outras populações e realidades socioeconômicas.

A maior frequência das lesões actínicas entre os casos, e a manutenção desse perfil após ajuste pelas demais covariáveis, fortalece a associação encontrada entre lesões actínicas e CBC.

Estudos comparativos posteriores que avaliem a população geral devem substanciar nossos achados, podem evidenciar maior magnitude das associações encontradas, e, inclusive desvelar a existência de outras lesões actínicas associadas ao CBC. Permitiriam, ainda, a estratificação da análise pelo status social e grupos étnicos o que contribuiria para a generalização dos resultados.

O estudo de fatores de risco para o desenvolvimento de CBC permite a composição de modelos estatísticos de risco, com a identificação de pessoas susceptíveis ao desenvolvimento do tumor e o planejamento de estratégias de prevenção primária nesses grupos, como o direcionamento a campanhas para exames periódicos, resultando no aumento do índice diagnóstico, tratamentos mais precoces e maior eficácia das campanhas.

## **CONCLUSÃO**

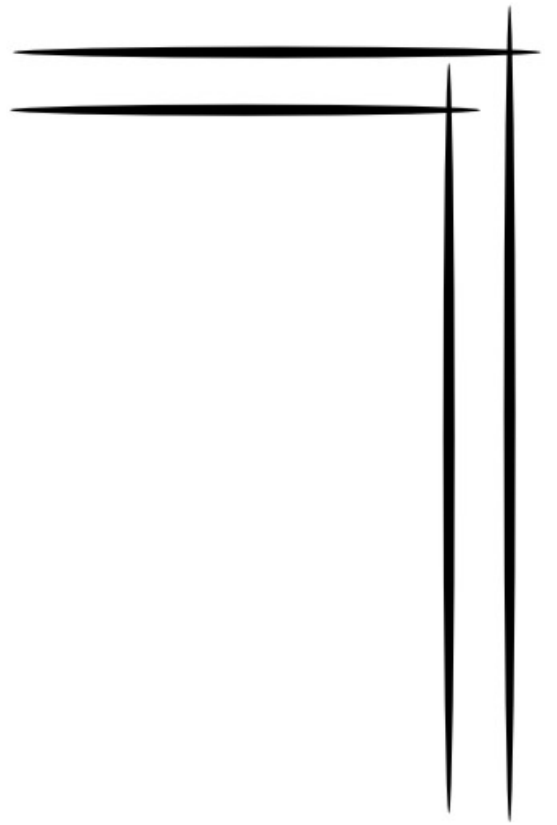
Lesões actínicas crônicas foram mais prevalentes em portadores de CBC sólido, do segmento cefálico, que em controles, especialmente mílio, *cutis rhomboidalis nuchae* e leucodermia *punctata*, independentemente dos demais fatores de risco conhecidos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

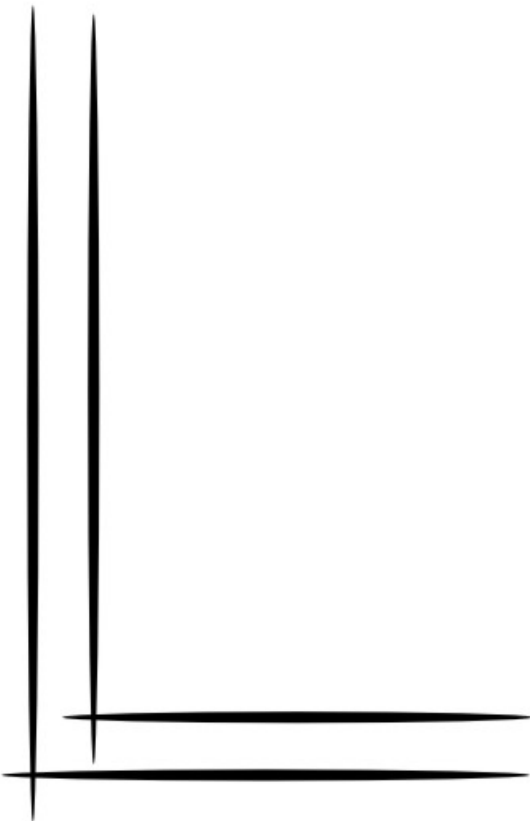
- 1 INCA. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil. 1 ed. 2009. Rio de Janeiro: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. 2009; 98.
- 2 Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg* 2007; **11**: 19-30.
- 3 Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E *et al.* Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2007; **157 Suppl 2**: 47-51.
- 4 Kopke LFF, Schmidt SM. Carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol* 2002; **77**: 249-82.
- 5 Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML *et al.* [An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo - Brazil]. *An Bras Dermatol* 2009; **84**: 237-43.
- 6 Ferrandiz C, Fuente MJ, Ferrandiz L *et al.* Basal cell carcinoma. *Cancer Treat Res* 2009; **146**: 263-78.
- 7 Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2262-9.
- 8 Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS *et al.* Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 1351-7.
- 9 Madan V, Hoban P, Strange RC *et al.* Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; **154 Suppl 1**: 5-7.
- 10 Welsh MM, Karagas MR, Applebaum KM *et al.* A role for ultraviolet radiation immunosuppression in non-melanoma skin cancer as evidenced by gene-environment interactions. *Carcinogenesis* 2008; **29**: 1950-4.
- 11 Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2009; **35**: 1311-23.
- 12 Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008; **624**: 89-103.
- 13 Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; **2**: 570-9.
- 14 Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002; **147**: 41-7.
- 15 Pelucchi C, Di Landro A, Nald L *et al.* Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 937-44.
- 16 Rocha FP, Menezes AMB, Almeida Jr. HL *et al.* Marcadores e fatores de risco para queratoses actínicas e carcinomas basocelulares: um estudo de caso-controle. *An Bras Dermatol* 2004; **79**: 441-54.
- 17 Maia M, Proença NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. *Rev Saude Publica* 1995; **29**: 27-37.
- 18 Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM *et al.* Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: A 16-year longitudinal study. *Int J Cancer* 2010.
- 19 Kobayashi K, Pillai KS, Sakuratani Y *et al.* Do we need to examine the quantitative data obtained from toxicity studies for both normality and homogeneity of variance? *J Environ Biol* 2008; **29**: 47-52.
- 20 Bagley SC, White H, Golomb BA. Logistic regression in the medical literature: standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: 979-85.

- 21 Rahman M, Sakamoto J, Fukui T. Conditional versus unconditional logistic regression in the medical literature. *J Clin Epidemiol* 2003; **56**: 101-2.
- 22 Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health* 1989; **79**: 340-9.
- 23 SPSS 17.0 for Windows. In, 17 edn. Chicago (IL): SPSS Incorporation. 2008; Statistical Package for Social Science (SPSS).
- 24 Ortega Calvo M, Cayuela Dominguez A. [Unconditioned logistic regression and sample size: a bibliographic review]. *Rev Esp Salud Publica* 2002; **76**: 85-93.
- 25 Demidenko E. Sample size and optimal design for logistic regression with binary interaction. *Stat Med* 2008; **27**: 36-46.
- 26 Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol* 2006; **81**:549-58.
- 27 van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM. A case of Rombo syndrome. *Br J Dermatol* 2001; **144**:1215-8.
- 28 Kidd A, Carson L, Gregory DW *et al*. A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hipotrichosis, and basal cell carcinoma. *J Med Genet* 1996; **33**: 493-7.
- 29 Gon AS. Fatores de risco para o carcinoma basocelular: estudo de casos e controles. In: *Curso de Pós-graduação em medicina e ciências da saúde da Universidade Estadual de Londrina*. PhD. Londrina-PR: Universidade Estadual de Londrina - UEL. 2008; 76.
- 30 Walther U, Kron M, Sander S *et al*. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol* 2004; **151**: 170-8.
- 31 Lascano AR, Kuznitsky R, Garay I *et al*. Factores de riesgo para carcinoma basocelular. Estudio de casos-controles en Cordoba. *Medicina (B Aires)* 2005; **65**: 495-500.
- 32 Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; **146 Suppl 61**: 1-6.
- 33 Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B* 2001; **63**: 8-18.
- 34 Lear JT, Tan BB, Smith AG *et al*. A comparison of risk factors for malignant melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma in the UK. *Int J Clin Pract* 1998; **52**: 145-9.
- 35 Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD *et al*. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1995; **131**: 157-63.
- 36 Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs* 2003; **19**: 2-11.
- 37 De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT *et al*. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 231-8.
- 38 Freiman A, Bird G, Metelitsa AI, Brankin B, Lauzon GJ. Cutaneous effects of smoking. *J Cutan Med Surg* 2004; **8**: 415-23.
- 39 Okida F, Pouza CET, Madalosso G *et al*. Estudo da prevalência de casos de câncer da pele e análise da eficácia da proteção solar na prevenção de lesões causadas por radiação ultravioleta em uma amostra da população. *An Bras Dermatol* 2001; **77**: 403-12.
- 40 Sahl WJ, Glore S, Garrison P *et al*. Basal cell carcinoma and lifestyle characteristics. *Int J Dermatol* 1995; **34**: 398-402.
- 41 van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N *et al*. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 2546-8.
- 42 INCA. Prevalência de tabagismo no Brasil. 1 ed. 2004. Rio de Janeiro: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. 2004; 2.

- 43 Lupi O, Nunes S, Gomes Neto A *et al.* Doenças dermatológicas no Brasil: perfil atitudinal e epidemiológico. *An Bras Dermatol* 2010; **85**: S1-S20.
- 44 Betti R, Inselvini E, Carducci M *et al.* Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol* 1995; **34**: 174-6.
- 45 Friedman-Birnbaum R, Linn S, Eidlitz-Markus T *et al.* Seborrheic skin and acne vulgaris as protective factors against the development of basal cell epithelioma. *Dermatologica* 1991; **183**: 160-3.
- 46 Mancuso M, Gallo D, Leonardi S *et al.* Modulation of basal and squamous cell carcinoma by endogenous estrogen in mouse models of skin cancer. *Carcinogenesis* 2009; **30**: 340-7.
- 47 Sverko V, Sobocanec S, Balog T *et al.* Age and gender differences in antioxidant enzyme activity: potential relationship to liver carcinogenesis in male mice. *Biogerontology* 2004; **5**: 235-42.
- 48 Weinstock MA. Controversies in the public health approach to keratinocyte carcinomas. *Br J Dermatol* 2006; **154 Suppl 1**: 3-4.
- 49 Rubin P, Mykula R, Griffiths RW. Ectropion following excision of lower eyelid tumours and full thickness skin graft repair. *Br J Plast Surg* 2005; **58**: 353-60.
- 50 van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ *et al.* Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 840-5.
- 51 Gohara MA. Skin cancer in skins of color. *J Drugs Dermatol* 2008; **7**: 441-5.
- 52 Gloster HM, Jr., Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006; **55**: 741-60; quiz 61-4.
- 53 Jackson BA. Nonmelanoma skin cancer in persons of color. *Semin Cutan Med Surg* 2009; **28**: 93-5.
- 54 Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*, Vol. 1. Boston: Little, Brown and Co. 1987.
- 55 Rosso S, Minarro R, Schraub S *et al.* Reproducibility of skin characteristic measurements and reported sun exposure history. *Int J Epidemiol* 2002; **31**: 439-46.
- 56 English DR, Armstrong BK, Kricke A. Reproducibility of reported measurements of sun exposure in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; **7**: 857-63.
- 57 Weinstock MA, Bingham SF, Cole GW *et al.* Reliability of counting actinic keratoses before and after brief consensus discussion: the VA topical tretinoin chemoprevention (VATTC) trial. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 1055-8.
- 58 Foote JA, Harris RB, Giuliano AR *et al.* Predictors for cutaneous basal- and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int J Cancer* 2001; **95**: 7-11.
- 59 Lear JT, Harvey I, de Berker D *et al.* Basal cell carcinoma. *J R Soc Med* 1998; **91**: 585-8.



*PERSPECTIVAS*



## 5. PERSPECTIVAS

O presente estudo contribui para maior conhecimento dos aspectos epidemiológicos do CBC e os resultados sugerem a possibilidade de estratificação de risco para campanhas de prevenção e diagnóstico precoce.

Esse trabalho deve ser reproduzido em diferentes populações, de diferentes composições étnicas, sociais, culturais e geográficas, para ratificar os resultados e demonstrar sua validade externa.

É necessária também a investigação de fatores de risco de CBC e das lesões actínicas em localizações diferentes do segmento cefálico, outras faixas etárias, de acordo com seus diferentes tipos histológicos e para múltiplos CBCs, já que existem evidências que diferentes topografias e padrões clínico-histológicos resultem de comportamentos diferentes quanto à exposição à RUV e fenótipos de risco.

Delineamentos de coorte também podem ser desenvolvidos com o objetivo de acompanhar pacientes e estabelecer sua susceptibilidade, observando o possível surgimento de CBC e seus marcadores, assim como o seguimento de pacientes com CBC primário a fim de identificar o risco de múltiplas lesões. O acompanhamento dos grupos de casos e controles deste estudo pode contribuir nesse aspecto.

Devido à frequência crescente dos índices de CBC, resultados de estudos que evidenciem os fatores de risco comportamentais, de exposição, ou elementos preventivos são fundamentais na proposta de regulamentação sanitária de profissões associadas à maior probabilidade de desenvolvimento de neoplasias cutâneas.

Enfim, o estudo de marcadores genéticos específicos deve se associar ao conhecimento de fatores de risco comportamentais e fenotípicos a fim não só de identificar precocemente os indivíduos susceptíveis, como agir preventivamente e

desenvolver intervenções no processo oncogénico desses grupos.

Enquanto não se desvendam todas as particularidades epidemiológicas e oncogénicas do CBC, tampouco os filtros solares evidenciem proteção efetiva, a educação da população e o treinamento médico devem ser promovidos para aumentar a suspeição das lesões, uma vez que a neoplasia tende a ser cada vez mais incidente.

## ANEXO I

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)

Você foi atendido(a) no ambulatório geral de dermatologia da Unesp e recebeu um convite para participar de um projeto de pesquisa chamado “ESTUDO DOS MARCADORES CUTÂNEOS INDICADORES DE RISCO PARA CARCINOMA BASOCLEULAR” que pretende estudar os riscos de cada indivíduo desenvolver um tipo específico de câncer da pele.

A pesquisa consta apenas de algumas perguntas sobre seus hábitos, sua profissão e sua infância. Logo após, sua pele será examinada para a verificação de algumas alterações relacionadas à exposição ao sol.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com o seu tratamento ou a preferência de agendamento médico.

Caso você precise de orientação, ou auxílio médico decorrente do atendimento nesse ambulatório, deve procurar o responsável pela pesquisa, Dr. Hélio Amante Miot, no ambulatório de dermatologia da Unesp Botucatu, fone (14) 3811-6167.

Uma via desse termo de consentimento deve ser guardada com o sujeito da pesquisa, e outra será arquivada junto ao pesquisador.

Nome do paciente:.....

Assinatura:.....

### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Prof. Hélio Amante Miot .....Data:...../...../.....Assinatura:.....

Orientador: Hélio Amante Miot, Rua Manoel Fernandes Cardoso, 690, casa 14. Fone: (14)3882-4922. E-mail: [heliomiot@uol.com.br](mailto:heliomiot@uol.com.br). Pesquisador(a): Valquiria Pessoa Chinem, R. Cardoso de Almeida, 668, Ap 135, Perdizes, São Paulo. Fone: (11) 3862-2331. E-mail: [valchinem@uol.com.br](mailto:valchinem@uol.com.br).

## ANEXO II

### Formulário de coleta dos dados

CONTROLE  CASO

Cole Aqui a Etiqueta ou Preencha

Nome: .....RG: .....  
 Gênero:  1. M  2. F  
 Ano de Nascimento: .....

CONTROLES= >40 anos, imunocompetentes, sem CEC ou MM  
 CASOS=CBC SÓLIDO 1<sup>º</sup> <2cm (MACRO) na FACE >40 anos OPERADOS EM 06-07, imunocompetentes, sem CEC ou MM

Telefone de Contato: ..... Cidade: 1.Botucatu 2.Outra.....

Fototipo: 1 2 3 4 5 6

Cor dos olhos: 1.Claro 2. Escuro Cor dos cabelos na juventude: 1.Claro 2. Escuro

Profissão / Atividade: 1.Protegido (*Indoor*) 2.Exposto ao sol Qual?: .....

Tempo de exposição solar diária no trabalho: ..... horas Há quantos anos? .....

Atividade Lazer: 1.Protegido (*Indoor*) 2.Exposto ao sol Qual?:.....

Tempo de exposição solar semanal no lazer: ..... horas Há quantos anos? .....

Queimadura solar DOLOROSA na juventude?: 1.Não 2.Sim

Queimadura solar COM BOLHAS na juventude?: 1.Não 2.Sim

Filtro solar (há 10 anos): 1.Nunca Sim: 2.todo dia 3.só ao sair de casa 4.só praia/piscina

#### Lesões da Face:

Rugas: 1. mínimas 2. de movimento 3. repouso 4. profundas de repouso  
 Queratoses actínicas: 1. Não 2. Sim - palpáveis 3.Sim - visíveis  
 Telangiectasias: 1. Não 2. Sim  
 Lentigos solares: 1.Não 2.Sim ( 3. >10 4. <10)  
 Queilite actínica: 1.Não 2.Sim Mílios: 1.Não 2.Sim Sardas na infância: 1.Não 2.Sim  
 Cicatrizes de acne: 1.Não 2.Sim Comedões / Cistos na face: 1.Não 2.Sim

Lentigos solares dorso das mãos: 1.Não 2.Sim ( 3. >10 4. <10)

Leucodermia punctata MMSS: 1.Não 2.Sim ( 3. >10 4. <10)

Cicatrizes atróficas estelares MMSS: 1.Não 2.Sim ( 3. >10 4. <10)

Queratoses actínicas: 1.Não 2.Sim ( 3. >10 4. <10) Púrpura de Bateman: 1.Não 2.Sim

Queratose palmar marginada: 1.Não 2.Sim Nevus nos MMSS: 1.Não 2.Sim ( 3. >10 4. <10)

*Cutis Rhomboidalis nuchae*: 1.Não 2.Sim

Poiquidermia de Civatte: 1.Não 2.Sim

História Familiar de CBC (pais, irmãos, filhos, tios): 1.Não 2.Sim

JÁ BEBEU ÁLCOOL? 1.Não 2.Sim → AINDA BEBE? 3.Sim 4.Não

Há quantos anos parou?.....Com que idade começou?.....

Que bebida bebia?.....Quanto bebia por dia? .....

JÁ FUMOU CIGARRO? 1.Não 2.Sim → AINDA FUMA? 3.Sim 4.Não

Há quantos anos parou?.....Com que idade começou?.....

Quantos cigarros fuma(va) por dia? .....Chegou a fumar quantos? .....

Comorbidades: 1.Não 2.Sim Qual (is): .....

Fotodermatoses: 1.Não 2.Sim Qual (is): .....

Usa medicamentos: 1.Não 2.Sim Qual (is):.....

Dermatose: .....

Trabalho Progresso: ..... Lazer Progresso: .....

Câmaras de bronzeamento / PUVA: 1.Não 2.Sim .....

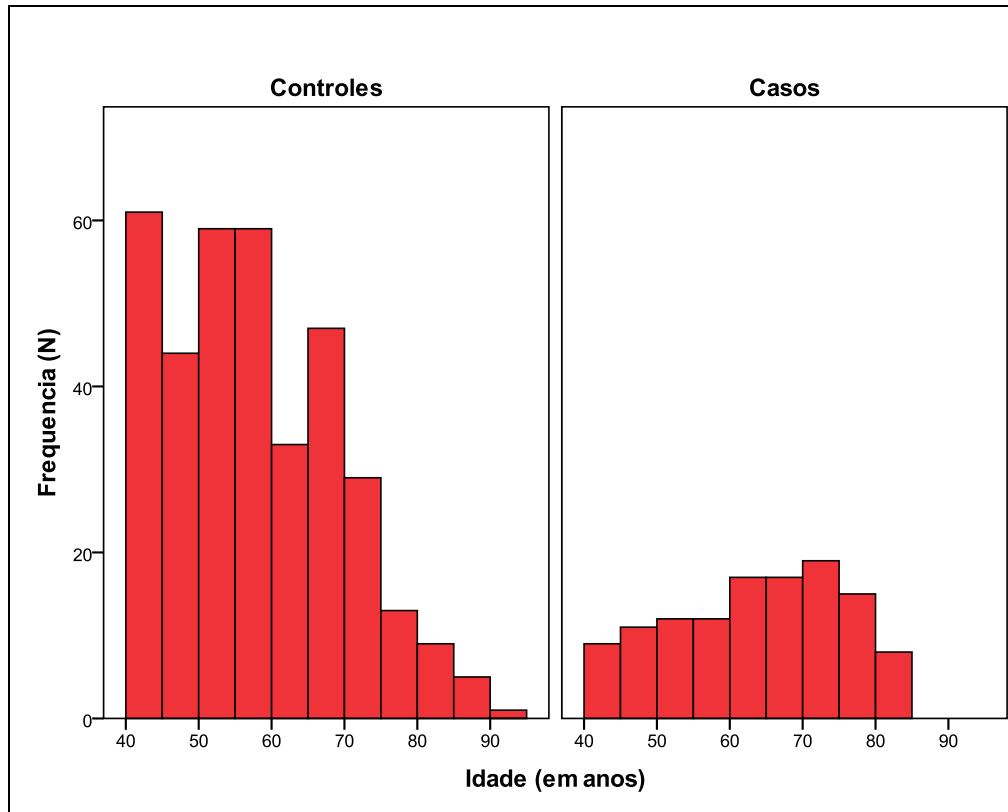
## ANEXO III

### Aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa da FMB-Unesp

	<b>Universidade Estadual Paulista Faculdade de Medicina de Botucatu</b>	
Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P. CEP: 18.618-970 Fone/Fax: (0xx14) 3611-6143 e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br		 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997
Botucatu, 03 de setembro de 2.007		OF. 331/2007-CEP
 Ilustríssimo Senhor Prof. Dr. Hélio Amante Miot Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu		
 Prezado Dr. Hélio,		
 De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa <b>"Estudo dos marcadores cutâneos indicadores de risco para carcinoma basocelular"</b> a ser conduzido por Valquiria P. Chinem, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, com recomendação <b>(cópia em anexo)</b> , aprovado em reunião de 03 de setembro de 2.007.		
Situação do Projeto: <b>APROVADO</b> . Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP <b>"Relatório Final de Atividades"</b> .		
Atenciosamente,		
		
Alberto Santos Capelluppi Secretário do CEP		

## ANEXO IV

**Histograma etário dos casos e controles incluídos no estudo**

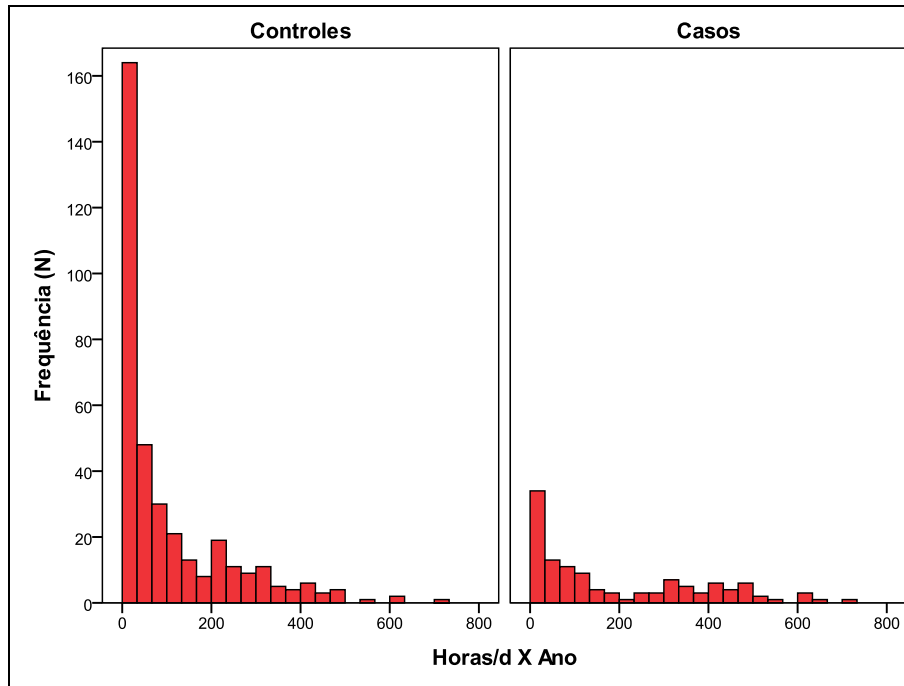


Distribuições não-paramétricas. Teste de Shapiro-Wilk  $p < 0,05$

## ANEXO V

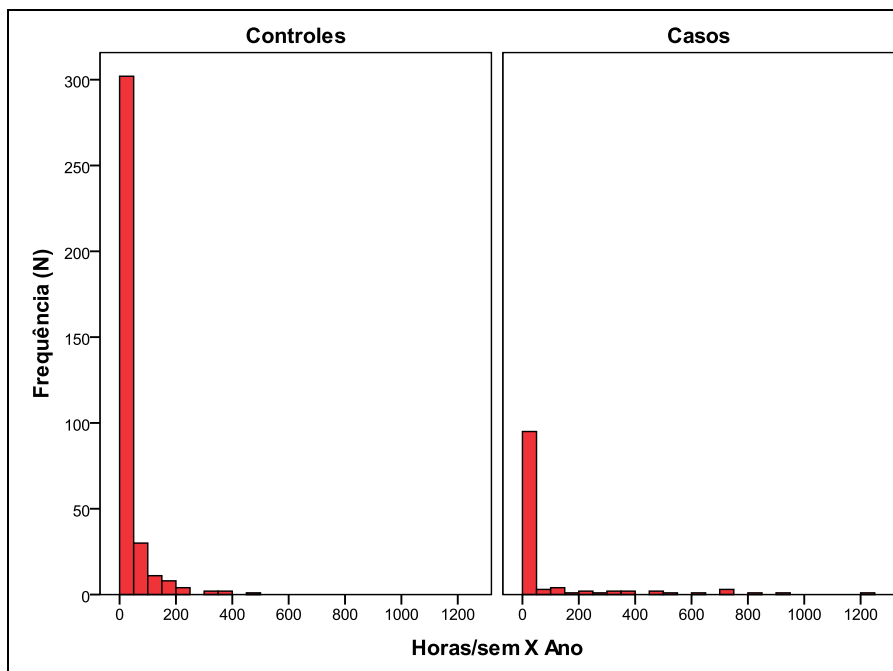
### Histograma das horas cumulativas expostas ao sol no trabalho e lazer:

#### A: Trabalho



Distribuições não-paramétricas. Teste de Shapiro-Wilk  $p < 0,05$

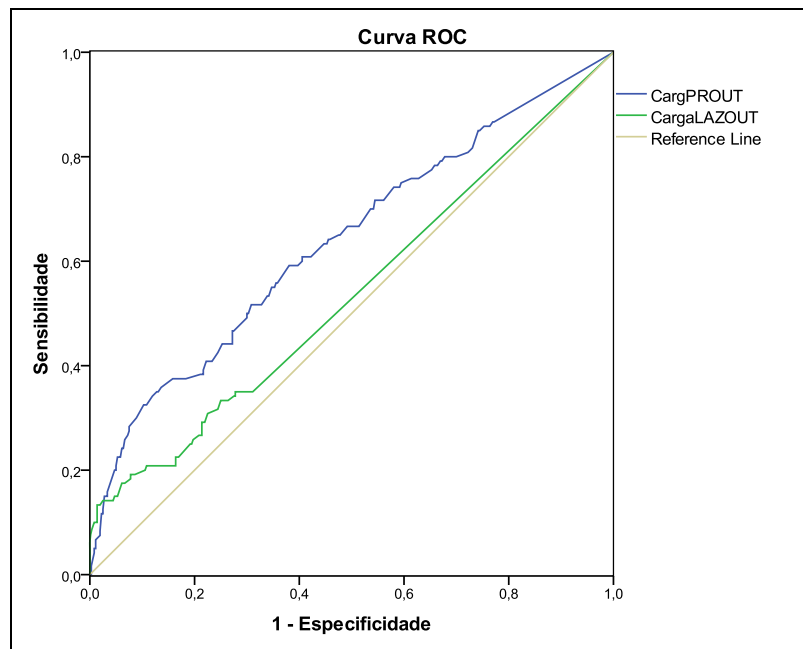
#### B: Lazer



Distribuições não-paramétricas. Teste de Shapiro-Wilk  $p < 0,05$

## ANEXO VI

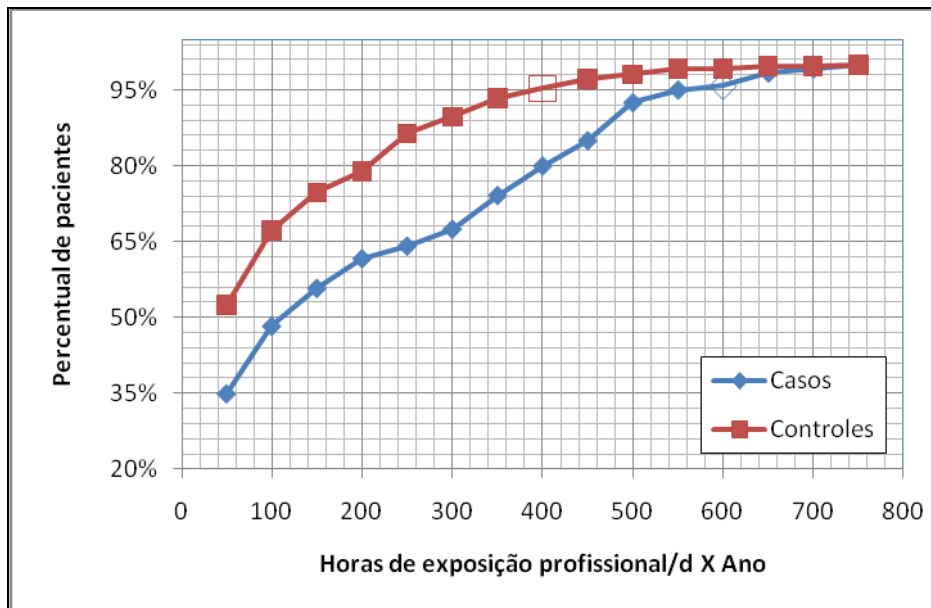
### Curva ROC da carga de exposição solar profissional e no lazer.



**Área sob a curva:** Carga profissional 0,64;  $p=0,03$ ; Carga lazer 0,54;  $p=0,21$

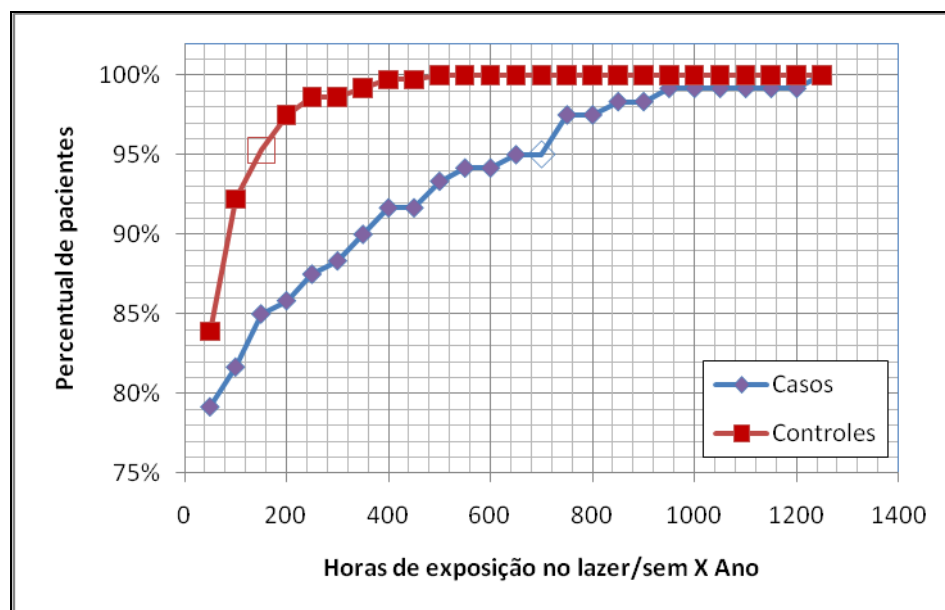
**Pontos de corte:** Carga profissional: 112h/d X anos; Carga lazer: 6,5h/sem X anos

**Porcentagem cumulativa dos casos e controles de acordo com a carga de trabalho exposta ao sol (horas/d X Ano).**



Marcadores vazios = 95% da população

**Porcentagem cumulativa dos casos e controles de acordo com a carga de lazer exposta ao sol (horas/sem X Ano).**



Marcadores vazios = 95% da população

## ANEXO VII

## Cidades de origem dos pacientes incluídos no estudo

Casos			Controles		
Cidade	Total	%	Cidade	Total	%
Botucatu	54	45,0%	Botucatu	147	40,8%
São Manuel	10	8,3%	São Manuel	37	10,3%
Conchas	7	5,8%	Taquarituba	16	4,4%
Avaré	6	5,0%	Avaré	16	4,4%
Itatinga	5	4,2%	Conchas	11	3,1%
Pereiras	4	3,3%	Laranjal Paulista	10	2,8%
Porangaba	4	3,3%	Porangaba	9	2,5%
Laranjal Paulista	3	2,5%	Bofete	8	2,2%
Cerqueira César	3	2,5%	Itatinga	7	1,9%
Pratânia	3	2,5%	Pirambóia	5	1,4%
Taquarituba	3	2,5%	Angatuba	5	1,4%
Manduri	2	1,7%	Tatuí	5	1,4%
Areiópolis	2	1,7%	Torre de Pedra	5	1,4%
Fartura	2	1,7%	Pereiras	5	1,4%
Taguaí	2	1,7%	Piraju	4	1,1%
Piraju	1	0,8%	Anhemi	4	1,1%
Bofete	1	0,8%	Cerqueira César	4	1,1%
Bauru	1	0,8%	Pardinho	3	0,8%
Pardinho	1	0,8%	Fartura	3	0,8%
Águas de Sta Bárbara	1	0,8%	Águas de Sta Barbara	3	0,8%
Arealva	1	0,8%	Parapanema	3	0,8%
Itaí	1	0,8%	Itapetininga	3	0,8%
Vitoriana	1	0,8%	Araraquara	2	0,6%
Itapetininga	1	0,8%	Areiópolis	2	0,6%
Itaporanga	1	0,8%	Barra Bonita	2	0,6%
			Igaraçu do Tietê	2	0,6%
			Piracicaba	2	0,6%
			Itaporanga	2	0,6%
			Pratânia	2	0,6%
			Sorocaba	2	0,6%
			Sarutaiá	2	0,6%
			Coronel Macedo	2	0,6%
			Cesário Lange	2	0,6%
			Ipaussu	1	0,3%
			Santa Cruz do Rio Pardo	1	0,3%
			Arealva	1	0,3%
			Jaú	1	0,3%
			Juquiratiba	1	0,3%
			São Pedro	1	0,3%
			Boituva	1	0,3%
			Pedemeiras	1	0,3%
			Lençóis Paulista	1	0,3%
			Itaberá	1	0,3%
			São Pedro do Turvo	1	0,3%
			Itaí	1	0,3%
			Ibiúna	1	0,3%
			Benardino de Campos	1	0,3%
			Florianópolis	1	0,3%
			Dois Córregos	1	0,3%
			Holambra II	1	0,3%
			Iaras	1	0,3%
			Holambra	1	0,3%
			Macatuba	1	0,3%
			Bauru	1	0,3%
			Mandaú	1	0,3%
			Guareí	1	0,3%
			Manduri	1	0,3%
			Óleo	1	0,3%
Total geral	120	100,0%	Total geral	360	100,0%

## ANEXO VIII

## Tabelas das análises estratificadas

**Tabela VIII.1.** Análise estratificada comparativa entre casos e controles do gênero feminino.

Variável		Odds ratio	IC 95%	p
Idade		0,98	0,95 a 1,02	0,33
Fototipo				<b>0,03</b>
	I e II	7,39	1,68 a 32,46	0,01
	III	3,90	1,22 a 12,46	0,02
	IV e V	1,00		
Olhos claros		0,50	0,19 a 1,30	0,13
Cabelos claros		2,24	0,93 a 5,40	0,07
História familiar CBC		2,13	1,01 a 4,49	<b>0,04</b>
Carga de sol profissional		1,01	1,00 a 1,01	<b>0,00</b>
Carga de sol no lazer		1,01	1,00 a 1,01	<b>0,02</b>
Uso de FPS		0,67	0,29 a 1,53	0,34
Uso regular de álcool		0,14	0,01 a 1,42	0,10
Tabagismo (atual)		1,55	0,62 a 3,91	0,35
Carga tabagismo		1,00	0,99 a 1,01	0,47
Queratoses actínicas face		1,60	0,73 a 3,49	0,24
Mílios faciais		2,01	1,08 a 4,01	<b>0,03</b>
Leucodermia punctata		2,10	0,34 a 12,84	0,43
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>		1,03	0,48 a 2,23	0,94
Rugas				0,28
	De movimento	0,91	0,14 a 6,03	0,92
	De repouso	0,54	0,24 a 1,21	0,13
	Profundas de repouso	1,00		
Cicatrizes estelares		2,03	0,85 a 4,80	0,11
Nevus dos MMSS		0,70	0,33 a 1,45	0,34
Constante		0,06		0,07

**Tabela VIII.2.** Análise estratificada comparativa entre casos e controles do gênero masculino.

Variável		Odds ratio	IC 95%	p
Idade		1,03	0,98 a 1,08	0,27
Fototipo				<b>0,04</b>
	I e II	16,82	1,91 a 147,94	0,01
	III	3,28	0,77 a 14,01	0,11
	IV e V	1,00		
Sardas na infância		8,75	1,89 a 40,54	<b>0,01</b>
Olhos claros		0,32	0,06 a 1,68	0,18
Cabelos claros		0,27	0,05 a 1,43	0,12
História familiar CBC		25,33	4,74 a 135,38	<b>0,00</b>
Profissão rural		2,14	0,65 a 7,05	0,21
Carga de sol profissional		1,00	1,00 a 1,01	0,10
Carga de sol no lazer		1,01	1,00 a 1,01	<b>0,01</b>
Tabagismo (em algum momento)		0,56	0,17 a 1,88	0,35
Carga tabagismo		1,01	1,00 a 1,02	0,24
Mílios faciais		3,67	1,16 a 11,60	<b>0,03</b>
Leucodermia puntacta		5,59	1,30 a 24,08	<b>0,02</b>
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>		3,39	1,04 a 11,00	<b>0,04</b>
Cicatrices de acne		7,71	1,55 a 38,42	<b>0,01</b>
Comedões faciais		0,32	0,09 a 1,13	0,08
Cicatrices estelares		0,19	0,03 a 1,16	0,07
Nevus dos MMSS		0,56	0,17 a 1,83	0,34
Constante		0,00		0,00

**Tabela VIII.3.** Análise estratificada comparativa entre casos femininos e casos masculinos.

Variável		Odds ratio	IC 95%	p
Idade		0,99	0,96 a 1,02	0,44
Fototipo				0,25
	I e II	1,48	0,50 a 4,33	0,48
	III	1,78	0,89 a 3,57	0,10
	IV e V	1,00		
Sardas na infância		1,43	0,69 a 2,99	0,34
Olhos claros		0,41	0,19 a 0,89	<b>0,02</b>
Cabelos claros		1,65	0,73 a 3,72	0,23
História familiar CBC		1,68	0,79 a 3,59	0,18
Profissão rural		1,50	0,78 a 2,89	0,23
Carga de sol profissional		0,99	0,99 a 1,00	<b>0,02</b>
Uso de FPS		1,70	0,81 a 3,58	0,16
Uso regular de álcool		0,08	0,04 a 0,17	<b>0,00</b>
Tabagismo (em algum momento)		0,40	0,22 a 0,72	<b>0,00</b>
Tabagismo (atual)		1,46	0,67 a 3,20	0,34
Queratoses actínicas face		2,96	1,33 a 6,60	<b>0,01</b>
Mílios faciais		1,34	0,77 a 2,33	0,31
Leucodermia puntacta		2,59	1,28 a 5,26	<b>0,01</b>
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>		0,23	0,12 a 0,44	<b>0,00</b>
Cicatrices de acne		0,54	0,23 a 1,24	0,14
Cicatrices estelares		1,70	0,73 a 3,95	0,22
Queratoses actínicas MMSS		0,49	0,24 a 1,01	0,05
Constante		5,17		0,05

**Tabela VIII.4.** Análise estratificada comparativa entre casos e controles dos fototipos 1 e 2.

Variável	Odds ratio	IC 95%	p	
Idade	0,92	0,86 a 0,99	<b>0,03</b>	
Gênero Feminino	2,14	0,54 a 8,48	0,28	
Sardas na infância	2,75	0,80 a 9,45	0,11	
Carga de sol profissional	1,01	1,00 a 1,01	<b>0,00</b>	
Carga de sol no lazer	1,01	1,00 a 1,02	<b>0,03</b>	
Queimadura com bolhas	0,70	0,19 a 2,55	0,59	
Uso de FPS	0,55	0,16 a 1,87	0,34	
Carga de tabagismo	0,99	0,97 a 1,01	0,15	
Mílios faciais	4,58	1,28 a 16,45	<b>0,02</b>	
Leucodermia punctata	2,05	0,22 a 18,93	0,53	
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>	2,04	0,59 a 7,04	0,26	
Telangiectasias faciais	4,47	0,31 a 64,61	0,27	
Rugas			0,22	
	De movimento	0,02	0,00 a 2,05	0,10
	De repouso	0,04	0,00 a 3,40	0,15
	Profundas de repouso	1,00		
Lentigos face	18,85	0,47 a 757,75	0,12	
Lentigos MMSS	0,09	0,00 a 2,71	0,17	
Nevus dos MMSS	0,05	0,01 a 0,24	<b>0,00</b>	
Poiquiodermia de Civatte	0,56	0,17 a 1,92	0,36	
Constante	74,69		0,18	

**Tabela VIII.5.** Análise estratificada comparativa entre casos e controles dos fototipos 4-5.

Variável	Odds ratio	IC 95%	p
Idade	1,12	1,00 a 1,27	0,06
Gênero Feminino	12,09	0,64 a 227,82	0,10
História familiar CBC	31,98	1,81 a 564,04	<b>0,02</b>
Carga de sol profissional	1,01	1,00 a 1,01	0,14
Carga de sol no lazer	1,02	1,01 a 1,03	<b>0,00</b>
Mílios faciais	4,99	0,67 a 36,94	0,12
Leucodermia punctata	3,60	0,34 a 37,60	0,29
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>	20,78	1,64 a 262,58	<b>0,02</b>
Cicatrizes de acne	5,31	0,53 a 53,03	0,16
Constante	0,00		<b>0,00</b>

**Tabela VIII.6.** Análise estratificada comparativa entre casos dos fototipos 4-5 e fototipos 1-2.

Variável	Odds ratio	IC 95%	p
Idade	1,03	0,94 a 1,14	0,50
Gênero Feminino	1,58	0,20 a 12,74	0,67
História familiar CBC	0,80	0,09 a 7,23	0,84
Carga de sol profissional	1,00	0,99 a 1,00	0,55
Carga de sol no lazer	1,01	1,00 a 1,01	<b>0,02</b>
Mílios faciais	1,38	0,22 a 8,80	0,73
Leucodermia punctata	0,30	0,20 a 4,63	0,39
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>	18,54	0,58 a 593,11	0,10
Queratoses actínicas faciais	0,03	0,00 a 0,54	<b>0,02</b>
Constante	0,07		0,35

**Tabela VIII.7.** Análise estratificada comparativa entre casos e controles do tercil jovem.

Variável		Odds ratio	IC 95%	p
Gênero Feminino		0,82	0,24 a 2,81	0,75
Fototipo				<b>0,01</b>
	I e II	19,34	2,76 a 135,55	<b>0,00</b>
	III	4,25	0,74 a 24,54	0,11
	IV e V	1,00		
Sardas na infância		1,54	0,51 a 4,66	0,44
História familiar CBC		7,52	2,17 a 26,06	<b>0,00</b>
Carga de sol profissional		1,00	0,99 a 1,00	0,24
Carga de sol no lazer		1,01	1,00 a 1,01	<b>0,02</b>
Mílios faciais		5,65	1,83 a 17,44	<b>0,00</b>
Telangiectasias faciais		4,81	0,81 a 28,66	0,08
Comedões faciais		0,45	0,15 a 1,32	0,15
Queratoses actínicas dos MMSS		5,08	5,08 a 1,50	<b>0,01</b>
Poiquilodermia de Civatte		3,27	1,15 a 9,30	<b>0,03</b>
Constante		0,00		<b>0,00</b>

**Tabela VIII.8.** Análise estratificada comparativa entre casos e controles do tercil idoso.

Variável		Odds ratio	IC 95%	p
Gênero Feminino		1,19	0,39 a 3,65	0,76
Fototipo				0,41
	I e II	1,62	0,34 a 7,69	0,54
	III	2,55	0,57 a 11,33	0,22
	IV e V	1,00	-	
História familiar CBC		1,98	0,59 a 6,60	0,27
Carga de sol profissional		1,00	1,00 a 1,01	<b>0,00</b>
Carga de sol no lazer		1,00	1,00 a 1,01	<b>0,04</b>
Uso regular de álcool		0,28	0,07 a 1,08	0,06
Mílios faciais		2,44	0,96 a 6,18	0,06
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>		3,33	1,15 a 9,59	<b>0,03</b>
Queilite actínica		5,37	1,39 a 20,72	<b>0,02</b>
Cicatrizes estelares		2,19	0,83 a 5,76	0,11
Poiquilodermia de Civatte		0,44	0,16 a 1,21	0,11
Constante		0,02		<b>0,00</b>

**Tabela VIII.9.** Análise estratificada comparativa entre casos do tercil idoso e casos do tercil jovem.

Variável		Odds ratio	IC 95%	p
Gênero Feminino		1,07	0,34 a 3,37	0,91
Fototipo				0,61
	I e II	2,60	0,34 a 19,64	0,36
	III	2,62	0,37 a 18,43	0,33
	IV e V	1,00	-	
Sardas na infância		0,46	0,13 a 1,59	0,22
História familiar CBC		0,38	0,12 a 1,26	0,11
Profissão rural		8,45	2,67 a 26,74	<b>0,00</b>
Queimadura dolorosa		0,19	0,06 a 0,58	<b>0,00</b>
Constante		0,58		0,57

## ANEXO IX

## Estimativa de probabilidades para desenvolvimento de CBC

**Perfil de simulação:** Gênero masculino, 60 anos de idade, sem sardas na infância, sem trabalho rural, sem consumo de álcool, sem telangiectasias, sem olhos claros, sem cicatrizes de acne, sem comedões e sem nevus nos membros superiores.

**Coefficientes  $\beta$  da equação logística:**  $\text{Risco} = 1/(1+e^{-(\beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 \dots \beta_n \cdot x_n)})$

Variáveis	B
História Familiar	0,9699
Carga de sol na profissão	0,0025
Carga de sol no lazer	0,0044
Mílio	0,8265
Leucodermia <i>punctata</i>	1,0608
<i>Cutis rhomboidalis nuchae</i>	0,5928
Idade	0,0050
Gênero Feminino	-0,4545
Telangiectasias faciais	0,4353
Sardas na infância	0,4089
Olhos claros	-0,6200
Profissão rural	0,3669
Consumo de álcool	-0,5266
Cicatrizes de acne	0,5918
Comedões	-0,4266
Nevus nos membros superiores	-0,5235
Fototipos 1 e 2	2,0515
Fototipo 3	1,3685
Fototipos 4 e 5	0,0000
Constante	-4,4498



1-2	s	0	200	n	s	s	80,2%
1-2	s	0	0	n	s	s	62,9%
1-2	n	800	400	n	s	s	96,5%
1-2	n	800	200	n	s	s	92,0%
1-2	n	800	0	n	s	s	82,7%
1-2	n	400	400	n	s	s	91,0%
1-2	n	400	200	n	s	s	80,8%
1-2	n	400	0	n	s	s	63,7%
1-2	n	200	400	n	s	s	85,9%
1-2	n	200	200	n	s	s	71,8%
1-2	n	200	0	n	s	s	51,5%
1-2	n	0	400	n	s	s	78,7%
1-2	n	0	200	n	s	s	60,6%
1-2	n	0	0	n	s	s	39,1%
1-2	s	800	400	n	s	s	98,6%
1-2	s	800	200	n	s	s	96,8%
1-2	s	800	0	n	s	s	92,6%
1-2	s	400	400	n	s	s	96,4%
1-2	s	400	200	n	s	s	91,7%
1-2	s	400	0	n	s	s	82,2%
1-2	s	200	400	n	s	s	94,1%
1-2	s	200	200	n	s	s	87,0%
1-2	s	200	0	n	s	s	73,7%
1-2	s	0	400	n	s	s	90,7%
1-2	s	0	200	n	s	s	80,2%
1-2	s	0	0	n	s	s	62,9%
1-2	n	800	400	n	s	s	96,5%
1-2	n	800	200	n	s	s	92,0%
1-2	n	800	0	n	s	s	82,7%
1-2	n	400	400	n	s	s	91,0%
1-2	n	400	200	n	s	s	80,8%
1-2	n	400	0	n	s	s	63,7%
1-2	n	200	400	n	s	s	85,9%
1-2	n	200	200	n	s	s	71,8%
1-2	n	200	0	n	s	s	51,5%
1-2	n	0	400	n	s	s	78,7%
1-2	n	0	200	n	s	s	60,6%
1-2	n	0	0	n	s	s	39,1%
3	s	800	400	n	s	s	97,3%
3	s	800	200	n	s	s	93,8%
3	s	800	0	n	s	s	86,4%
3	s	400	400	n	s	s	93,1%
3	s	400	200	n	s	s	84,8%
3	s	400	0	n	s	s	70,0%
3	s	200	400	n	s	s	89,0%
3	s	200	200	n	s	s	77,2%
3	s	200	0	n	s	s	58,6%
3	s	0	400	n	s	s	83,1%
3	s	0	200	n	s	s	67,2%
3	s	0	0	n	s	s	46,1%
3	n	800	400	n	s	s	93,3%
3	n	800	200	n	s	s	85,3%
3	n	800	0	n	s	s	70,7%
3	n	400	400	n	s	s	83,6%
3	n	400	200	n	s	s	68,0%
3	n	400	0	n	s	s	47,0%
3	n	200	400	n	s	s	75,5%
3	n	200	200	n	s	s	56,2%
3	n	200	0	n	s	s	34,9%
3	n	0	400	n	s	s	65,1%
3	n	0	200	n	s	s	43,7%
3	n	0	0	n	s	s	24,5%
3	s	800	400	n	s	s	97,3%
3	s	800	200	n	s	s	93,8%
3	s	800	0	n	s	s	86,4%
3	s	400	400	n	s	s	93,1%
3	s	400	200	n	s	s	84,8%
3	s	400	0	n	s	s	70,0%
3	s	200	400	n	s	s	89,0%
3	s	200	200	n	s	s	77,2%
3	s	200	0	n	s	s	58,6%
3	s	0	400	n	s	s	83,1%
3	s	0	200	n	s	s	67,2%
3	s	0	0	n	s	s	46,1%
3	n	800	400	n	s	s	93,3%
3	n	800	200	n	s	s	85,3%
3	n	800	0	n	s	s	70,7%
3	n	400	400	n	s	s	83,6%
3	n	400	200	n	s	s	68,0%
3	n	400	0	n	s	s	47,0%
3	n	200	400	n	s	s	75,5%
3	n	200	200	n	s	s	56,2%

3	n	200	0	n	s	s	34,9%
3	n	0	400	n	s	s	65,1%
3	n	0	200	n	s	s	43,7%
3	n	0	0	n	s	s	24,5%
4-5	s	800	400	n	s	s	90,3%
4-5	s	800	200	n	s	s	79,5%
4-5	s	800	0	n	s	s	61,8%
4-5	s	400	400	n	s	s	77,3%
4-5	s	400	200	n	s	s	58,7%
4-5	s	400	0	n	s	s	37,3%
4-5	s	200	400	n	s	s	67,4%
4-5	s	200	200	n	s	s	46,3%
4-5	s	200	0	n	s	s	26,5%
4-5	s	0	400	n	s	s	55,6%
4-5	s	0	200	n	s	s	34,3%
4-5	s	0	0	n	s	s	17,9%
4-5	n	800	400	n	s	s	77,9%
4-5	n	800	200	n	s	s	59,5%
4-5	n	800	0	n	s	s	38,1%
4-5	n	400	400	n	s	s	56,4%
4-5	n	400	200	n	s	s	35,0%
4-5	n	400	0	n	s	s	18,4%
4-5	n	200	400	n	s	s	43,9%
4-5	n	200	200	n	s	s	24,6%
4-5	n	200	0	n	s	s	12,0%
4-5	n	0	400	n	s	s	32,2%
4-5	n	0	200	n	s	s	16,5%
4-5	n	0	0	n	s	s	7,6%
4-5	s	800	400	n	s	s	90,3%
4-5	s	800	200	n	s	s	79,5%
4-5	s	800	0	n	s	s	61,8%
4-5	s	400	400	n	s	s	77,3%
4-5	s	400	200	n	s	s	58,7%
4-5	s	400	0	n	s	s	37,3%
4-5	s	200	400	n	s	s	67,4%
4-5	s	200	200	n	s	s	46,3%
4-5	s	200	0	n	s	s	26,5%
4-5	s	0	400	n	s	s	55,6%
4-5	s	0	200	n	s	s	34,3%
4-5	s	0	0	n	s	s	17,9%
4-5	n	800	400	n	s	s	77,9%
4-5	n	800	200	n	s	s	59,5%
4-5	n	800	0	n	s	s	38,1%
4-5	n	400	400	n	s	s	56,4%
4-5	n	400	200	n	s	s	35,0%
4-5	n	400	0	n	s	s	18,4%
4-5	n	200	400	n	s	s	43,9%
4-5	n	200	200	n	s	s	24,6%
4-5	n	200	0	n	s	s	12,0%
4-5	n	0	400	n	s	s	32,2%
4-5	n	0	200	n	s	s	16,5%
4-5	n	0	0	n	s	s	7,6%
1-2	s	800	400	s	n	s	98,3%
1-2	s	800	0	s	n	s	90,9%
1-2	s	400	400	s	n	s	95,5%
1-2	s	400	200	s	n	s	89,8%
1-2	s	400	0	s	n	s	78,5%
1-2	s	200	400	s	n	s	92,7%
1-2	s	200	200	s	n	s	84,1%
1-2	s	200	0	s	n	s	68,9%
1-2	s	0	400	s	n	s	88,5%
1-2	s	0	200	s	n	s	76,3%
1-2	s	0	0	s	n	s	57,3%
1-2	n	800	400	s	n	s	95,6%
1-2	n	800	200	s	n	s	90,1%
1-2	n	800	0	s	n	s	79,1%
1-2	n	400	400	s	n	s	88,8%
1-2	n	400	200	s	n	s	76,9%
1-2	n	400	0	s	n	s	58,1%
1-2	n	200	400	s	n	s	82,8%
1-2	n	200	200	s	n	s	66,8%
1-2	n	200	0	s	n	s	45,6%
1-2	n	0	400	s	n	s	74,5%
1-2	n	0	200	s	n	s	54,9%
1-2	n	0	0	s	n	s	33,7%
1-2	s	800	400	s	n	s	98,3%
1-2	s	800	200	s	n	s	96,0%
1-2	s	800	0	s	n	s	90,9%
1-2	s	400	400	s	n	s	95,5%
1-2	s	400	200	s	n	s	89,8%
1-2	s	400	0	s	n	s	78,5%

1-2	s	200	400	s	n	s	92,7%
1-2	s	200	200	s	n	s	84,1%
1-2	s	200	0	s	n	s	68,9%
1-2	s	0	400	s	n	s	88,5%
1-2	s	0	200	s	n	s	76,3%
1-2	s	0	0	s	n	s	57,3%
1-2	n	800	400	s	n	s	95,6%
1-2	n	800	200	s	n	s	90,1%
1-2	n	800	0	s	n	s	79,1%
1-2	n	400	400	s	n	s	88,8%
1-2	n	400	200	s	n	s	76,9%
1-2	n	400	0	s	n	s	58,1%
1-2	n	200	400	s	n	s	82,8%
1-2	n	200	200	s	n	s	66,8%
1-2	n	200	0	s	n	s	45,6%
1-2	n	0	400	s	n	s	74,5%
1-2	n	0	200	s	n	s	54,9%
1-2	n	0	0	s	n	s	33,7%
3	s	800	400	s	n	s	96,7%
3	s	800	200	s	n	s	92,3%
3	s	800	0	s	n	s	83,4%
3	s	400	400	s	n	s	91,4%
3	s	400	200	s	n	s	81,6%
3	s	400	0	s	n	s	64,9%
3	s	200	400	s	n	s	86,5%
3	s	200	200	s	n	s	72,8%
3	s	200	0	s	n	s	52,8%
3	s	0	400	s	n	s	79,5%
3	s	0	200	s	n	s	61,9%
3	s	0	0	s	n	s	40,4%
3	n	800	400	s	n	s	91,6%
3	n	800	200	s	n	s	82,1%
3	n	800	0	s	n	s	65,6%
3	n	400	400	s	n	s	80,1%
3	n	400	200	s	n	s	62,7%
3	n	400	0	s	n	s	41,2%
3	n	200	400	s	n	s	70,9%
3	n	200	200	s	n	s	50,4%
3	n	200	0	s	n	s	29,8%
3	n	0	400	s	n	s	59,6%
3	n	0	200	s	n	s	38,1%
3	n	0	0	s	n	s	20,4%
3	s	800	400	s	n	s	96,7%
3	s	800	200	s	n	s	92,3%
3	s	800	0	s	n	s	83,4%
3	s	400	400	s	n	s	91,4%
3	s	400	200	s	n	s	81,6%
3	s	400	0	s	n	s	64,9%
3	s	200	400	s	n	s	86,5%
3	s	200	200	s	n	s	72,8%
3	s	200	0	s	n	s	52,8%
3	s	0	400	s	n	s	79,5%
3	s	0	200	s	n	s	61,9%
3	s	0	0	s	n	s	40,4%
3	n	800	400	s	n	s	91,6%
3	n	800	200	s	n	s	82,1%
3	n	800	0	s	n	s	65,6%
3	n	400	400	s	n	s	80,1%
3	n	400	200	s	n	s	62,7%
3	n	400	0	s	n	s	41,2%
3	n	200	400	s	n	s	70,9%
3	n	200	200	s	n	s	50,4%
3	n	200	0	s	n	s	29,8%
3	n	0	400	s	n	s	59,6%
3	n	0	200	s	n	s	38,1%
3	n	0	0	s	n	s	20,4%
4-5	s	800	400	s	n	s	88,0%
4-5	s	800	200	s	n	s	75,4%
4-5	s	800	0	s	n	s	56,2%
4-5	s	400	400	s	n	s	73,0%
4-5	s	400	200	s	n	s	53,0%
4-5	s	400	0	s	n	s	32,0%
4-5	s	200	400	s	n	s	62,0%
4-5	s	200	200	s	n	s	40,5%
4-5	s	200	0	s	n	s	22,2%
4-5	s	0	400	s	n	s	49,7%
4-5	s	0	200	s	n	s	29,2%
4-5	s	0	0	s	n	s	14,7%
4-5	n	800	400	s	n	s	73,6%
4-5	n	800	200	s	n	s	53,8%
4-5	n	800	0	s	n	s	32,7%
4-5	n	400	400	s	n	s	50,6%
4-5	n	400	200	s	n	s	29,9%
4-5	n	400	0	s	n	s	15,1%
4-5	n	200	400	s	n	s	38,2%
4-5	n	200	200	s	n	s	20,5%
4-5	n	200	0	s	n	s	9,7%
4-5	n	0	400	s	n	s	27,3%
4-5	n	0	200	s	n	s	13,5%
4-5	n	0	0	s	n	s	6,1%
4-5	s	800	400	s	n	s	88,0%
4-5	s	800	200	s	n	s	75,4%
4-5	s	800	0	s	n	s	56,2%
4-5	s	400	400	s	n	s	73,0%
4-5	s	400	200	s	n	s	53,0%
4-5	s	400	0	s	n	s	32,0%
4-5	s	200	400	s	n	s	62,0%
4-5	s	200	200	s	n	s	40,5%
4-5	s	200	0	s	n	s	22,2%
4-5	s	0	400	s	n	s	49,7%
4-5	s	0	200	s	n	s	29,2%
4-5	s	0	0	s	n	s	14,7%
4-5	n	800	400	s	n	s	73,6%
4-5	n	800	200	s	n	s	53,8%
4-5	n	800	0	s	n	s	32,7%
4-5	n	400	400	s	n	s	50,6%

4-5	n	400	200	s	n	s	29,9%
4-5	n	400	0	s	n	s	15,1%
4-5	n	200	400	s	n	s	38,2%
4-5	n	200	200	s	n	s	20,5%
4-5	n	200	0	s	n	s	9,7%
4-5	n	0	400	s	n	s	27,3%
4-5	n	0	200	s	n	s	13,5%
4-5	n	0	0	s	n	s	6,1%
4-5	s	800	400	s	n	s	88,0%
4-5	s	800	200	s	n	s	75,4%
4-5	s	800	0	s	n	s	56,2%
4-5	s	400	400	s	n	s	73,0%
4-5	s	400	200	s	n	s	53,0%
4-5	s	400	0	s	n	s	32,0%
4-5	s	200	400	s	n	s	62,0%
4-5	s	200	200	s	n	s	40,5%
4-5	s	200	0	s	n	s	22,2%
4-5	s	0	400	s	n	s	49,7%
4-5	s	0	200	s	n	s	29,2%
4-5	s	0	0	s	n	s	14,7%
4-5	n	800	400	s	n	s	73,6%
4-5	n	800	200	s	n	s	53,8%
4-5	n	800	0	s	n	s	32,7%
4-5	n	400	400	s	n	s	50,6%
4-5	n	400	200	s	n	s	29,9%
4-5	n	400	0	s	n	s	15,1%
4-5	n	200	400	s	n	s	38,2%
4-5	n	200	200	s	n	s	20,5%
4-5	n	200	0	s	n	s	9,7%
4-5	n	0	400	s	n	s	27,3%
4-5	n	0	200	s	n	s	13,5%
4-5	n	0	0	s	n	s	6,1%
4-5	n	800	400	s	n	s	73,6%
4-5	n	800	200	s	n	s	53,8%
4-5	n	800	0	s	n	s	32,7%
4-5	n	400	400	s	n	s	50,6%
4-5	n	400	200	s	n	s	29,9%
4-5	n	400	0	s	n	s	15,1%
4-5	n	200	400	s	n	s	38,2%
4-5	n	200	200	s	n	s	20,5%
4-5	n	200	0	s	n	s	9,7%
4-5	n	0	400	s	n	s	27,3%
4-5	n	0	200	s	n	s	13,5%
4-5	n	0	0	s	n	s	6,1%
1-2	s	800	400	n	n	s	96,2%
1-2	s	800	200	n	n	s	91,3%
1-2	s	800	0	n	n	s	81,4%
1-2	s	400	400	n	n	s	90,2%
1-2	s	400	200	n	n	s	79,3%
1-2	s	400	0	n	n	s	61,5%
1-2	s	200	400	n	n	s	84,8%
1-2	s	200	200	n	n	s	69,9%
1-2	s	200	0	n	n	s	49,2%
1-2	s	0	400	n	n	s	77,1%
1-2	s	0	200	n	n	s	58,4%
1-2	s	0	0	n	n	s	37,0%
1-2	n	800	400	n	n	s	90,5%
1-2	n	800	200	n	n	s	79,9%
1-2	n	800	0	n	n	s	62,3%
1-2	n	400	400	n	n	s	77,7%
1-2	n	400	200	n	n	s	59,2%
1-2	n	400	0	n	n	s	37,8%
1-2	n	200	400	n	n	s	67,8%
1-2	n	200	200	n	n	s	46,8%
1-2	n	200	0	n	n	s	26,9%
1-2	n	0	400	n	n	s	56,1%
1-2	n	0	200	n	n	s	34,8%
1-2	n	0	0	n	n	s	18,2%
1-2	s	800	400	n	n	s	96,2%
1-2	s	800	200	n	n	s	91,3%
1-2	s	800	0	n	n	s	81,4%
1-2	s	400	400	n	n	s	90,2%
1-2	s	400	200	n	n	s	79,3%
1-2	s	400	0	n	n	s	61,5%
1-2	s	200	400	n	n	s	84,8%
1-2	s	200	200	n	n	s	69,9%
1-2	s	200	0	n	n	s	49,2%
1-2	s	0	400	n	n	s	77,1%
1-2	s	0	200	n	n	s	58,4%
1-2	s	0	0	n	n	s	37,0%
1-2	n	800	400	n	n	s	90,5%
1-2	n	800	200	n	n	s	79,9%
1-2	n	800	0	n	n	s	62,3%
1-2	n	400	400	n	n	s	77,7%
1-2	n	400	200	n	n	s	59,2%
1-2	n	400	0	n	n	s	37,8%
1-2	n	200	400	n	n	s	67,8%
1-2	n	200	200	n	n	s	46,8%
1-2	n	200	0	n	n	s	26,9%
1-2	n	0	400	n	n	s	56,1%
1-2	n	0	200	n	n	s	34,8%
1-2	n	0	0	n	n	s	18,2%
3	s	800	400	n	n	s	92,7%
3	s	800	200	n	n	s	84,1%

3	s	800	0	n	n	s	68,8%
3	s	400	400	n	n	s	82,3%
3	s	400	200	n	n	s	65,9%
3	s	400	0	n	n	s	44,7%
3	s	200	400	n	n	s	73,7%
3	s	200	200	n	n	s	54,0%
3	s	200	0	n	n	s	32,9%
3	s	0	400	n	n	s	63,0%
3	s	0	200	n	n	s	41,5%
3	s	0	0	n	n	s	22,9%
3	n	800	400	n	n	s	82,7%
3	n	800	200	n	n	s	66,7%
3	n	800	0	n	n	s	45,5%
3	n	400	400	n	n	s	63,7%
3	n	400	200	n	n	s	42,3%
3	n	400	0	n	n	s	23,5%
3	n	200	400	n	n	s	51,6%
3	n	200	200	n	n	s	30,8%
3	n	200	0	n	n	s	15,7%
3	n	0	400	n	n	s	39,2%
3	n	0	200	n	n	s	21,2%
3	n	0	0	n	n	s	10,1%
3	s	800	400	n	n	s	92,7%
3	s	800	200	n	n	s	84,1%
3	s	800	0	n	n	s	68,8%
3	s	400	400	n	n	s	82,3%
3	s	400	200	n	n	s	65,9%
3	s	400	0	n	n	s	44,7%
3	s	200	400	n	n	s	73,7%
3	s	200	200	n	n	s	54,0%
3	s	200	0	n	n	s	32,9%
3	s	0	400	n	n	s	63,0%
3	s	0	200	n	n	s	41,5%
3	s	0	0	n	n	s	22,9%
3	n	800	400	n	n	s	82,7%
3	n	800	200	n	n	s	66,7%
3	n	800	0	n	n	s	45,5%
3	n	400	400	n	n	s	63,7%
3	n	400	200	n	n	s	42,3%
3	n	400	0	n	n	s	23,5%
3	n	200	400	n	n	s	51,6%
3	n	200	200	n	n	s	30,8%
3	n	200	0	n	n	s	15,7%
3	n	0	400	n	n	s	39,2%
3	n	0	200	n	n	s	21,2%
3	n	0	0	n	n	s	10,1%
4-5	s	800	400	n	n	s	76,3%
4-5	s	800	200	n	n	s	57,3%
4-5	s	800	0	n	n	s	35,9%
4-5	s	400	400	n	n	s	54,1%
4-5	s	400	200	n	n	s	33,0%
4-5	s	400	0	n	n	s	17,1%
4-5	s	200	400	n	n	s	41,7%
4-5	s	200	200	n	n	s	23,0%
4-5	s	200	0	n	n	s	11,1%
4-5	s	0	400	n	n	s	30,2%
4-5	s	0	200	n	n	s	15,3%
4-5	s	0	0	n	n	s	7,0%
4-5	n	800	400	n	n	s	55,0%
4-5	n	800	200	n	n	s	33,7%
4-5	n	800	0	n	n	s	17,5%
4-5	n	400	400	n	n	s	30,9%
4-5	n	400	200	n	n	s	15,7%
4-5	n	400	0	n	n	s	7,2%
4-5	n	200	400	n	n	s	21,3%
4-5	n	200	200	n	n	s	10,2%
4-5	n	200	0	n	n	s	4,5%
4-5	n	0	400	n	n	s	14,1%
4-5	n	0	200	n	n	s	6,4%
4-5	n	0	0	n	n	s	2,8%
4-5	s	800	400	n	n	s	76,3%
4-5	s	800	200	n	n	s	57,3%
4-5	s	800	0	n	n	s	35,9%
4-5	s	400	400	n	n	s	54,1%
4-5	s	400	200	n	n	s	33,0%
4-5	s	400	0	n	n	s	17,1%
4-5	s	200	400	n	n	s	41,7%
4-5	s	200	200	n	n	s	23,0%
4-5	s	200	0	n	n	s	11,1%
4-5	s	0	400	n	n	s	30,2%
4-5	s	0	200	n	n	s	15,3%
4-5	s	0	0	n	n	s	7,0%

4-5	n	800	400	n	n	s	55,0%
4-5	n	800	200	n	n	s	33,7%
4-5	n	800	0	n	n	s	17,5%
4-5	n	400	400	n	n	s	30,9%
4-5	n	400	200	n	n	s	15,7%
4-5	n	400	0	n	n	s	7,2%
4-5	n	200	400	n	n	s	21,3%
4-5	n	200	200	n	n	s	10,2%
4-5	n	200	0	n	n	s	4,5%
4-5	n	0	400	n	n	s	14,1%
4-5	n	0	200	n	n	s	6,4%
4-5	n	0	0	n	n	s	2,8%
1-2	s	800	400	s	s	n	98,9%
1-2	s	800	200	s	s	n	97,4%
1-2	s	800	0	s	s	n	94,1%
1-2	s	400	400	s	s	n	97,1%
1-2	s	400	200	s	s	n	93,3%
1-2	s	400	0	s	s	n	85,4%
1-2	s	200	400	s	s	n	95,3%
1-2	s	200	200	s	s	n	89,4%
1-2	s	200	0	s	s	n	78,0%
1-2	s	0	400	s	s	n	92,5%
1-2	s	0	200	s	s	n	83,7%
1-2	s	0	0	s	s	n	68,2%
1-2	n	800	400	s	s	n	97,2%
1-2	n	800	200	s	s	n	93,5%
1-2	n	800	0	s	s	n	85,8%
1-2	n	400	400	s	s	n	92,7%
1-2	n	400	200	s	s	n	84,1%
1-2	n	400	0	s	s	n	68,9%
1-2	n	200	400	s	s	n	88,5%
1-2	n	200	200	s	s	n	76,3%
1-2	n	200	0	s	s	n	57,3%
1-2	n	0	400	s	s	n	82,3%
1-2	n	0	200	s	s	n	66,0%
1-2	n	0	0	s	s	n	44,8%
1-2	s	800	400	s	s	n	98,9%
1-2	s	800	200	s	s	n	97,4%
1-2	s	800	0	s	s	n	94,1%
1-2	s	400	400	s	s	n	97,1%
1-2	s	400	200	s	s	n	93,3%
1-2	s	400	0	s	s	n	85,4%
1-2	s	200	400	s	s	n	95,3%
1-2	s	200	200	s	s	n	89,4%
1-2	s	200	0	s	s	n	78,0%
1-2	s	0	400	s	s	n	92,5%
1-2	s	0	200	s	s	n	83,7%
1-2	s	0	0	s	s	n	68,2%
1-2	n	800	400	s	s	n	97,2%
1-2	n	800	200	s	s	n	93,5%
1-2	n	800	0	s	s	n	85,8%
1-2	n	400	400	s	s	n	92,7%
1-2	n	400	200	s	s	n	84,1%
1-2	n	400	0	s	s	n	68,9%
1-2	n	200	400	s	s	n	88,5%
1-2	n	200	200	s	s	n	76,3%
1-2	n	200	0	s	s	n	57,3%
1-2	n	0	400	s	s	n	82,3%
1-2	n	0	200	s	s	n	66,0%
1-2	n	0	0	s	s	n	44,8%
3	s	800	400	s	s	n	97,9%
3	s	800	200	s	s	n	95,1%
3	s	800	0	s	s	n	88,9%
3	s	400	400	s	s	n	94,4%
3	s	400	200	s	s	n	87,6%
3	s	400	0	s	s	n	74,7%
3	s	200	400	s	s	n	91,1%
3	s	200	200	s	s	n	81,1%
3	s	200	0	s	s	n	64,1%
3	s	0	400	s	s	n	86,1%
3	s	0	200	s	s	n	72,2%
3	s	0	0	s	s	n	52,0%
3	n	800	400	s	s	n	94,6%
3	n	800	200	s	s	n	88,0%
3	n	800	0	s	s	n	75,3%
3	n	400	400	s	s	n	86,5%
3	n	400	200	s	s	n	72,8%
3	n	400	0	s	s	n	52,8%
3	n	200	400	s	s	n	79,5%
3	n	200	200	s	s	n	61,9%
3	n	200	0	s	s	n	40,4%
3	n	0	400	s	s	n	70,2%

3	n	0	200	s	s	n	49,6%
3	n	0	0	s	s	n	29,1%
3	s	800	400	s	s	n	97,9%
3	s	800	200	s	s	n	95,1%
3	s	800	0	s	s	n	88,9%
3	s	400	400	s	s	n	94,4%
3	s	400	200	s	s	n	87,6%
3	s	400	0	s	s	n	74,7%
3	s	200	400	s	s	n	91,1%
3	s	200	200	s	s	n	81,1%
3	s	200	0	s	s	n	64,1%
3	s	0	400	s	s	n	86,1%
3	s	0	200	s	s	n	72,2%
3	s	0	0	s	s	n	52,0%
3	n	800	400	s	s	n	94,6%
3	n	800	200	s	s	n	88,0%
3	n	800	0	s	s	n	75,3%
3	n	400	400	s	s	n	86,5%
3	n	400	200	s	s	n	72,8%
3	n	400	0	s	s	n	52,8%
3	n	200	400	s	s	n	79,5%
3	n	200	200	s	s	n	61,9%
3	n	200	0	s	s	n	40,4%
3	n	0	400	s	s	n	70,2%
3	n	0	200	s	s	n	49,6%
3	n	0	0	s	s	n	29,1%
4-5	s	800	400	s	s	n	92,2%
4-5	s	800	200	s	s	n	83,1%
4-5	s	800	0	s	s	n	67,2%
4-5	s	400	400	s	s	n	81,2%
4-5	s	400	200	s	s	n	64,3%
4-5	s	400	0	s	s	n	42,9%
4-5	s	200	400	s	s	n	72,3%
4-5	s	200	200	s	s	n	52,1%
4-5	s	200	0	s	s	n	31,2%
4-5	s	0	400	s	s	n	61,2%
4-5	s	0	200	s	s	n	39,7%
4-5	s	0	0	s	s	n	21,6%
4-5	n	800	400	s	s	n	81,7%
4-5	n	800	200	s	s	n	65,0%
4-5	n	800	0	s	s	n	43,7%
4-5	n	400	400	s	s	n	62,0%
4-5	n	400	200	s	s	n	40,5%
4-5	n	400	0	s	s	n	22,2%
4-5	n	200	400	s	s	n	49,7%
4-5	n	200	200	s	s	n	29,2%
4-5	n	200	0	s	s	n	14,7%
4-5	n	0	400	s	s	n	37,5%
4-5	n	0	200	s	s	n	20,0%
4-5	n	0	0	s	s	n	9,4%
4-5	s	800	400	s	s	n	92,2%
4-5	s	800	200	s	s	n	83,1%
4-5	s	800	0	s	s	n	67,2%
4-5	s	400	400	s	s	n	81,2%
4-5	s	400	200	s	s	n	64,3%
4-5	s	400	0	s	s	n	42,9%
4-5	s	200	400	s	s	n	72,3%
4-5	s	200	200	s	s	n	52,1%
4-5	s	200	0	s	s	n	31,2%
4-5	s	0	400	s	s	n	61,2%
4-5	s	0	200	s	s	n	39,7%
4-5	s	0	0	s	s	n	21,6%
4-5	n	800	400	s	s	n	81,7%
4-5	n	800	200	s	s	n	65,0%
4-5	n	800	0	s	s	n	43,7%
4-5	n	400	400	s	s	n	62,0%
4-5	n	400	200	s	s	n	40,5%
4-5	n	400	0	s	s	n	22,2%
4-5	n	200	400	s	s	n	49,7%
4-5	n	200	200	s	s	n	29,2%
4-5	n	200	0	s	s	n	14,7%
4-5	n	0	400	s	s	n	37,5%
4-5	n	0	200	s	s	n	20,0%
4-5	n	0	0	s	s	n	9,4%
1-2	s	800	400	n	s	n	97,6%
1-2	s	800	200	n	s	n	94,3%
1-2	s	800	0	n	s	n	87,4%
1-2	s	400	400	n	s	n	93,6%
1-2	s	400	200	n	s	n	86,0%
1-2	s	400	0	n	s	n	71,9%
1-2	s	200	400	n	s	n	89,9%
1-2	s	200	200	n	s	n	78,8%
1-2	s	200	0	n	s	n	60,7%
1-2	s	0	400	n	s	n	84,3%
1-2	s	0	200	n	s	n	46,0%
1-2	s	0	0	n	s	n	26,2%
1-2	s	800	400	n	s	n	97,6%
1-2	s	800	200	n	s	n	94,3%
1-2	s	800	0	n	s	n	87,4%
1-2	s	400	400	n	s	n	93,6%
1-2	s	400	200	n	s	n	86,0%
1-2	s	400	0	n	s	n	71,9%
1-2	s	200	400	n	s	n	89,9%
1-2	s	200	200	n	s	n	78,8%
1-2	s	200	0	n	s	n	60,7%
1-2	s	0	400	n	s	n	84,3%
1-2	s	0	200	n	s	n	46,0%
1-2	s	0	0	n	s	n	26,2%
1-2	s	800	400	n	s	n	97,6%
1-2	s	800	200	n	s	n	94,3%
1-2	s	800	0	n	s	n	87,4%
1-2	s	400	400	n	s	n	93,6%
1-2	s	400	200	n	s	n	86,0%
1-2	s	400	0	n	s	n	71,9%
1-2	s	200	400	n	s	n	89,9%
1-2	s	200	200	n	s	n	78,8%
1-2	s	200	0	n	s	n	60,7%
1-2	s	0	400	n	s	n	84,3%
1-2	s	0	200	n	s	n	46,0%
1-2	s	0	0	n	s	n	26,2%
3	s	800	400	n	s	n	95,3%
3	s	800	200	n	s	n	89,4%
3	s	800	0	n	s	n	77,9%
3	s	400	400	n	s	n	88,1%
3	s	400	200	n	s	n	75,6%
3	s	400	0	n	s	n	56,3%
3	s	200	400	n	s	n	81,8%
3	s	200	200	n	s	n	65,2%
3	s	200	0	n	s	n	43,9%
3	s	0	400	n	s	n	73,1%
3	s	0	200	n	s	n	53,1%
3	s	0	0	n	s	n	32,1%
3	n	800	400	n	s	n	88,4%
3	n	800	200	n	s	n	76,2%
3	n	800	0	n	s	n	57,2%
3	n	400	400	n	s	n	73,7%
3	n	400	200	n	s	n	54,0%
3	n	400	0	n	s	n	32,9%
3	n	200	400	n	s	n	63,0%
3	n	200	200	n	s	n	41,5%
3	n	200	0	n	s	n	22,9%
3	n	0	400	n	s	n	50,7%
3	n	0	200	n	s	n	30,1%
3	n	0	0	n	s	n	15,2%
3	s	800	400	n	s	n	95,3%
3	s	800	200	n	s	n	89,4%
3	s	800	0	n	s	n	77,9%
3	s	400	400	n	s	n	88,1%
3	s	400	200	n	s	n	75,6%
3	s	400	0	n	s	n	56,3%
3	s	200	400	n	s	n	81,8%
3	s	200	200	n	s	n	65,2%
3	s	200	0	n	s	n	43,9%
3	s	0	400	n	s	n	73,1%
3	s	0	200	n	s	n	53,1%
3	s	0	0	n	s	n	32,1%
3	n	800	400	n	s	n	88,4%
3	n	800	200	n	s	n	76,2%
3	n	800	0	n	s	n	57,2%
3	n	400	400	n	s	n	73,7%
3	n	400	200	n	s	n	54,0%
3	n	400	0	n	s	n	32,9%
3	n	200	400	n	s	n	63,0%
3	n	200	200	n	s	n	41,5%
3	n	200	0	n	s	n	22,9%
3	n	0	400	n	s	n	50,7%
3	n	0	200	n	s	n	30,1%
3	n	0	0	n	s	n	15,2%
3	s	800	400	n	s	n	95,3%
3	s	800	200	n	s	n	89,4%
3	s	800	0	n	s	n	77,9%
3	s	400	400	n	s	n	88,1%
3	s	400	200	n	s	n	75,6%
3	s	400	0	n	s	n	56,3%
3	s	200	400	n	s	n	81,8%
3	s	200	200	n	s	n	65,2%
3	s	200	0	n	s	n	43,9%
3	s	0	400	n	s	n	73,1%
3	s	0	200	n	s	n	53,1%
3	s	0	0	n	s	n	32,1%
3	n	800	400	n	s	n	88,4%
3	n	800	200	n	s	n	76,2%
3	n	800	0	n	s	n	57,2%
3	n	400	400	n	s	n	73,7%
3	n	400	200	n	s	n	54,0%
3	n	400	0	n	s	n	32,9%

1-2	s	200	0	n	s	n	60,7%
1-2	s	0	400	n	s	n	84,3%
1-2	s	0	200	n	s	n	69,2%
1-2	s	0	0	n	s	n	48,4%
1-2	n	800	400	n	s	n	93,8%
1-2	n	800	200	n	s	n	86,4%
1-2	n	800	0	n	s	n	72,5%
1-2	n	400	400	n	s	n	84,8%
1-2	n	400	200	n	s	n	69,9%
1-2	n	400	0	n	s	n	49,2%
1-2	n	200	400	n	s	n	77,1%
1-2	n	200	200	n	s	n	58,4%
1-2	n	200	0	n	s	n	37,0%
1-2	n	0	400	n	s	n	67,1%
1-2	n	0	200	n	s	n	46,0%
1-2	n	0	0	n	s	n	26,2%
1-2	s	800	400	n	s	n	97,6%
1-2	s	800	200	n	s	n	94,3%
1-2	s	800	0	n	s	n	87,4%
1-2	s	400	400	n	s	n	93,6%
1-2	s	400	200	n	s	n	86,0%
1-2	s	400	0	n	s	n	71,9%
1-2	s	200	400	n	s	n	89,9%
1-2	s	200	200	n	s	n	78,8%
1-2	s	200	0	n	s	n	60,7%
1-2	s	0	400	n	s	n	84,3%
1-2	s	0	200	n	s	n	46,0%
1-2	s	0	0	n	s	n	26,2%
1-2	s	800	400	n	s	n	97,6%
1-2	s	800	200	n	s	n	94,3%
1-2	s	800	0	n	s	n	87,4%
1-2	s	400	400	n	s	n	93,6%
1-2	s	400	200	n	s	n	86,0%
1-2	s	400	0	n	s	n	71,9%
1-2	s	200	400	n	s	n	89,9%
1-2	s	200	200	n	s	n	78,8%
1-2	s	200	0	n	s	n	60,7%
1-2	s	0	400	n	s	n	84,3%
1-2	s	0	200	n	s	n	46,0%
1-2	s	0	0	n	s	n	26,2%
3	s	800	400	n	s	n	95,3%
3	s	800	200	n	s	n	89,4%
3	s	800</					

3	n	200	400	n	s	n	63,0%
3	n	200	200	n	s	n	41,5%
3	n	200	0	n	s	n	22,9%
3	n	0	400	n	s	n	50,7%
3	n	0	200	n	s	n	30,1%
3	n	0	0	n	s	n	15,2%
4-5	s	800	400	n	s	n	83,7%
4-5	s	800	200	n	s	n	68,2%
4-5	s	800	0	n	s	n	47,2%
4-5	s	400	400	n	s	n	65,3%
4-5	s	400	200	n	s	n	44,0%
4-5	s	400	0	n	s	n	24,7%
4-5	s	200	400	n	s	n	53,3%
4-5	s	200	200	n	s	n	32,3%
4-5	s	200	0	n	s	n	16,6%
4-5	s	0	400	n	s	n	40,9%
4-5	s	0	200	n	s	n	22,4%
4-5	s	0	0	n	s	n	10,7%
4-5	n	800	400	n	s	n	66,1%
4-5	n	800	200	n	s	n	44,9%
4-5	n	800	0	n	s	n	25,3%
4-5	n	400	400	n	s	n	41,7%
4-5	n	400	200	n	s	n	23,0%
4-5	n	400	0	n	s	n	11,1%
4-5	n	200	400	n	s	n	30,2%
4-5	n	200	200	n	s	n	15,3%
4-5	n	200	0	n	s	n	7,0%
4-5	n	0	400	n	s	n	20,8%
4-5	n	0	200	n	s	n	9,9%
4-5	n	0	0	n	s	n	4,4%
4-5	s	800	400	n	s	n	83,7%
4-5	s	800	200	n	s	n	68,2%
4-5	s	800	0	n	s	n	47,2%
4-5	s	400	400	n	s	n	65,3%
4-5	s	400	200	n	s	n	44,0%
4-5	s	400	0	n	s	n	24,7%
4-5	s	200	400	n	s	n	53,3%
4-5	s	200	200	n	s	n	32,3%
4-5	s	200	0	n	s	n	16,6%
4-5	s	0	400	n	s	n	40,9%
4-5	s	0	200	n	s	n	22,4%
4-5	s	0	0	n	s	n	10,7%
4-5	n	800	400	n	s	n	66,1%
4-5	n	800	200	n	s	n	44,9%
4-5	n	800	0	n	s	n	25,3%
4-5	n	400	400	n	s	n	41,7%
4-5	n	400	200	n	s	n	23,0%
4-5	n	400	0	n	s	n	11,1%
4-5	n	200	400	n	s	n	30,2%
4-5	n	200	200	n	s	n	15,3%
4-5	n	200	0	n	s	n	7,0%
4-5	n	0	400	n	s	n	20,8%
4-5	n	0	200	n	s	n	9,9%
4-5	n	0	0	n	s	n	4,4%
1-2	s	800	400	s	n	n	96,9%
1-2	s	800	200	s	n	n	93,0%
1-2	s	800	0	s	n	n	84,6%
1-2	s	400	400	s	n	n	92,1%
1-2	s	400	200	s	n	n	82,9%
1-2	s	400	0	s	n	n	66,9%
1-2	s	200	400	s	n	n	87,5%
1-2	s	200	200	s	n	n	74,6%
1-2	s	200	0	s	n	n	55,0%
1-2	s	0	400	s	n	n	81,0%
1-2	s	0	200	s	n	n	64,0%
1-2	s	0	0	s	n	n	42,6%
1-2	n	800	400	s	n	n	92,3%
1-2	n	800	200	s	n	n	83,4%
1-2	n	800	0	s	n	n	67,6%
1-2	n	400	400	s	n	n	81,5%
1-2	n	400	200	s	n	n	64,7%
1-2	n	400	0	s	n	n	43,4%
1-2	n	200	400	s	n	n	72,7%
1-2	n	200	200	s	n	n	52,6%
1-2	n	200	0	s	n	n	31,7%
1-2	n	0	400	s	n	n	61,7%
1-2	n	0	200	s	n	n	40,2%
1-2	n	0	0	s	n	n	21,9%
1-2	s	800	400	s	n	n	96,9%
1-2	s	800	200	s	n	n	93,0%
1-2	s	800	0	s	n	n	84,6%
1-2	s	400	400	s	n	n	92,1%

1-2	s	400	200	s	n	n	82,9%
1-2	s	400	0	s	n	n	66,9%
1-2	s	200	400	s	n	n	87,5%
1-2	s	200	200	s	n	n	74,6%
1-2	s	200	0	s	n	n	55,0%
1-2	s	0	400	s	n	n	81,0%
1-2	s	0	200	s	n	n	64,0%
1-2	s	0	0	s	n	n	42,6%
1-2	n	800	400	s	n	n	92,3%
1-2	n	800	200	s	n	n	83,4%
1-2	n	800	0	s	n	n	67,6%
1-2	n	400	400	s	n	n	81,5%
1-2	n	400	200	s	n	n	64,7%
1-2	n	400	0	s	n	n	43,4%
1-2	n	200	400	s	n	n	72,7%
1-2	n	200	200	s	n	n	52,6%
1-2	n	200	0	s	n	n	31,7%
1-2	n	0	400	s	n	n	61,7%
1-2	n	0	200	s	n	n	40,2%
1-2	n	0	0	s	n	n	21,9%
3	s	800	400	s	n	n	94,1%
3	s	800	200	s	n	n	87,0%
3	s	800	0	s	n	n	73,6%
3	s	400	400	s	n	n	85,4%
3	s	400	200	s	n	n	71,0%
3	s	400	0	s	n	n	50,5%
3	s	200	400	s	n	n	78,0%
3	s	200	200	s	n	n	59,7%
3	s	200	0	s	n	n	38,2%
3	s	0	400	s	n	n	68,2%
3	s	0	200	s	n	n	47,3%
3	s	0	0	s	n	n	27,2%
3	n	800	400	s	n	n	85,8%
3	n	800	200	s	n	n	71,7%
3	n	800	0	s	n	n	51,4%
3	n	400	400	s	n	n	69,0%
3	n	400	200	s	n	n	48,1%
3	n	400	0	s	n	n	27,9%
3	n	200	400	s	n	n	57,4%
3	n	200	200	s	n	n	36,0%
3	n	200	0	s	n	n	19,0%
3	n	0	400	s	n	n	44,9%
3	n	0	200	s	n	n	25,4%
3	n	0	0	s	n	n	12,4%
3	s	800	400	s	n	n	94,1%
3	s	800	200	s	n	n	87,0%
3	s	800	0	s	n	n	73,6%
3	s	400	400	s	n	n	85,4%
3	s	400	200	s	n	n	71,0%
3	s	400	0	s	n	n	50,5%
3	s	200	400	s	n	n	78,0%
3	s	200	200	s	n	n	59,7%
3	s	200	0	s	n	n	38,2%
3	s	0	400	s	n	n	68,2%
3	s	0	200	s	n	n	47,3%
3	s	0	0	s	n	n	27,2%
3	n	800	400	s	n	n	85,8%
3	n	800	200	s	n	n	71,7%
3	n	800	0	s	n	n	51,4%
3	n	400	400	s	n	n	69,0%
3	n	400	200	s	n	n	48,1%
3	n	400	0	s	n	n	27,9%
3	n	200	400	s	n	n	57,4%
3	n	200	200	s	n	n	36,0%
3	n	200	0	s	n	n	19,0%
3	n	0	400	s	n	n	44,9%
3	n	0	200	s	n	n	25,4%
3	n	0	0	s	n	n	12,4%
4-5	s	800	400	s	n	n	80,3%
4-5	s	800	200	s	n	n	62,9%
4-5	s	800	0	s	n	n	41,5%
4-5	s	400	400	s	n	n	59,9%
4-5	s	400	200	s	n	n	38,4%
4-5	s	400	0	s	n	n	20,6%
4-5	s	200	400	s	n	n	47,5%
4-5	s	200	200	s	n	n	27,4%
4-5	s	200	0	s	n	n	13,6%
4-5	s	0	400	s	n	n	35,4%
4-5	s	0	200	s	n	n	18,6%
4-5	s	0	0	s	n	n	8,7%
4-5	n	800	400	s	n	n	60,7%
4-5	n	800	200	s	n	n	39,2%

4-5	n	800	0	s	n	n	21,2%
4-5	n	400	400	s	n	n	36,1%
4-5	n	400	200	s	n	n	19,1%
4-5	n	400	0	s	n	n	9,0%
4-5	n	200	400	s	n	n	25,5%
4-5	n	200	200	s	n	n	12,5%
4-5	n	200	0	s	n	n	5,6%
4-5	n	0	400	s	n	n	17,2%
4-5	n	0	200	s	n	n	8,0%
4-5	n	0	0	s	n	n	3,5%
4-5	s	800	400	s	n	n	80,3%
4-5	s	800	200	s	n	n	62,9%
4-5	s	800	0	s	n	n	41,5%
4-5	s	400	400	s	n	n	59,9%
4-5	s	400	200	s	n	n	38,4%
4-5	s	400	0	s	n	n	20,6%
4-5	s	200	400	s	n	n	47,5%
4-5	s	200	200	s	n	n	27,4%
4-5	s	200	0	s	n	n	13,6%
4-5	s	0	400	s	n	n	35,4%
4-5	s	0	200	s	n	n	18,6%
4-5	s	0	0	s	n	n	8,7%
4-5	n	800	400	s	n	n	60,7%
4-5	n	800	200	s	n	n	39,2%
4-5	n	800	0	s	n	n	21,2%
4-5	n	400	400	s	n	n	36,1%
4-5	n	400	200	s	n	n	19,1%
4-5	n	400	0	s	n	n	9,0%
4-5	n	200	400	s	n	n	25,5%
4-5	n	200	200	s	n	n	12,5%
4-5	n	200	0	s	n	n	5,6%
4-5	n	0	400	s	n	n	17,2%
4-5	n	0	200	s	n	n	8,0%
4-5	n	0	0	s	n	n	3,5%
1-2	s	800	400	n	n	n	93,3%
1-2	s	800	200	n	n	n	85,2%
1-2	s	800	0	n	n	n	70,7%
1-2	s	400	400	n	n	n	83,5%
1-2	s	400	200	n	n	n	67,9%
1-2	s	400	0	n	n	n	46,9%
1-2	s	200	400	n	n	n	75,5%
1-2	s	200	200	n	n	n	56,2%
1-2	s	200	0	n	n	n	34,9%
1-2	s	0	400	n	n	n	65,1%
1-2	s	0	200	n	n	n	43,7%
1-2	s	0	0	n	n	n	24,5%
1-2	n	800	400	n	n	n	84,0%
1-2	n	800	200	n	n	n	68,7%
1-2	n	800	0	n	n	n	47,8%
1-2	n	400	400	n	n	n	65,8%
1-2	n	400	200	n	n	n	44,5%
1-2	n	400	0	n	n	n	25,1%
1-2	n	200	400	n	n	n	53,8%
1-2	n	200	200	n	n	n	32,7%
1-2	n	200	0	n	n	n	16,9%
1-2	n	0	400	n	n	n	41,4%
1-2	n	0	200	n	n	n	22,8%
1-2	n	0	0	n	n	n	10,9%
1-2	s	800	400	n	n	n	93,3%
1-2	s	800	200	n	n	n	85,2%
1-2	s	800	0	n	n	n	70,7%
1-2	s	400	400	n	n	n	83,5%
1-2	s	400	200	n	n	n	67,9%
1-2	s	400	0	n	n	n	46,9%
1-2	s	200	400	n	n	n	75,5%
1-2	s	200	200	n	n	n	56,2%
1-2	s	200	0	n	n	n	34,9%
1-2	s	0	400	n	n	n	65,1%
1-2	s	0	200	n	n	n	43,7%
1-2	s	0	0	n	n	n	24,5%
1-2	n	800	400	n	n	n	84,0%
1-2	n	800	200	n	n	n	68,7%
1-2	n	800	0	n	n	n	47,8%
1-2	n	400	400	n	n	n	65,8%
1-2	n	400	200	n	n	n	44,5%
1-2	n	400	0	n	n	n	25,1%
1-2	n	200	400	n	n	n	53,8%
1-2	n	200	200	n	n	n	32,7%
1-2	n	200	0	n	n	n	16,9%
1-2	n	0	400	n	n	n	41,4%
1-2	n	0	200	n	n	n	22,8%
1-2	n	0	0	n	n	n	10,9%

3	s	800	400	n	n	n	87,5%
3	s	800	200	n	n	n	74,5%
3	s	800	0	n	n	n	54,9%
3	s	400	400	n	n	n	71,9%
3	s	400	200	n	n	n	51,7%
3	s	400	0	n	n	n	30,9%
3	s	200	400	n	n	n	60,8%
3	s	200	200	n	n	n	39,3%
3	s	200	0	n	n	n	21,3%
3	s	0	400	n	n	n	48,5%
3	s	0	200	n	n	n	28,2%
3	s	0	0	n	n	n	14,1%
3	n	800	400	n	n	n	72,6%
3	n	800	200	n	n	n	52,5%
3	n	800	0	n	n	n	31,6%
3	n	400	400	n	n	n	49,3%
3	n	400	200	n	n	n	28,9%
3	n	400	0	n	n	n	14,5%
3	n	200	400	n	n	n	37,1%
3	n	200	200	n	n	n	19,7%
3	n	200	0	n	n	n	9,3%
3	n	0	400	n	n	n	26,3%
3	n	0	200	n	n	n	13,0%
3	n	0	0	n	n	n	5,8%
3	s	800	400	n	n	n	87,5%
3	s	800	200	n	n	n	74,5%
3	s	800	0	n	n	n	54,9%
3	s	400	400	n	n	n	71,9%
3	s	400	200	n	n	n	51,7%
3	s	400	0	n	n	n	30,9%
3	s	200	400	n	n	n	60,8%
3	s	200	200	n	n	n	39,3%
3	s	200	0	n	n	n	21,3%
3	s	0	400	n	n	n	48,5%
3	s	0	200	n	n	n	28,2%
3	s	0	0	n	n	n	14,1%
3	n	800	400	n	n	n	72,6%
3	n	800	200	n	n	n	52,5%
3	n	800	0	n	n	n	31,6%
3	n	400	400	n	n	n	49,3%
3	n	400	200	n	n	n	28,9%
3	n	400	0	n	n	n	14,5%
3	n	200	400	n	n	n	37,1%
3	n	200	200	n	n	n	19,7%
3	n	200	0	n	n	n	9,3%
3	n	0	400	n	n	n	26,3%
3	n	0	200	n	n	n	13,0%
3	n	0	0	n	n	n	5,8%
4-5	s	800	400	n	n	n	64,0%
4-5	s	800	200	n	n	n	42,6%
4-5	s	800	0	n	n	n	23,7%
4-5	s	400	400	n	n	n	39,5%
4-5	s	400	200	n	n	n	21,4%
4-5	s	400	0	n	n	n	10,2%
4-5	s	200	400	n	n	n	28,3%
4-5	s	200	200	n	n	n	14,2%
4-5	s	200	0	n	n	n	6,4%
4-5	s	0	400	n	n	n	19,3%
4-5	s	0	200	n	n	n	9,1%
4-5	s	0	0	n	n	n	4,0%
4-5	n	800	400	n	n	n	40,3%
4-5	n	800	200	n	n	n	22,0%
4-5	n	800	0	n	n	n	10,5%
4-5	n	400	400	n	n	n	19,8%
4-5	n	400	200	n	n	n	9,4%
4-5	n	400	0	n	n	n	4,1%
4-5	n	200	400	n	n	n	13,0%
4-5	n	200	200	n	n	n	5,9%
4-5	n	200	0	n	n	n	2,5%
4-5	n	0	400	n	n	n	8,3%
4-5	n	0	200	n	n	n	3,6%
4-5	n	0	0	n	n	n	1,6%
4-5	s	800	400	n	n	n	64,0%
4-5	s	800	200	n	n	n	42,6%
4-5	s	800	0	n	n	n	23,7%
4-5	s	400	400	n	n	n	39,5%
4-5	s	400	200	n	n	n	21,4%
4-5	s	400	0	n	n	n	10,2%
4-5	s	200	400	n	n	n	28,3%
4-5	s	200	200	n	n	n	14,2%
4-5	s	200	0	n	n	n	6,4%
4-5	s	0	400	n	n	n	19,3%

4-5	s	0	200	n	n	n	9,1%
4-5	s	0	0	n	n	n	4,0%
4-5	n	800	400	n	n	n	40,3%
4-5	n	800	200	n	n	n	22,0%
4-5	n	800	0	n	n	n	10,5%
4-5	n	400	400	n	n	n	19,8%
4-5	n	400	200	n	n	n	9,4%

4-5	n	400	0	n	n	n	4,1%
4-5	n	200	400	n	n	n	13,0%
4-5	n	200	200	n	n	n	5,9%
4-5	n	200	0	n	n	n	2,5%
4-5	n	0	400	n	n	n	8,3%
4-5	n	0	200	n	n	n	3,6%
4-5	n	0	0	n	n	n	1,6%

## APÊNDICE I

### Glossário de termos dermatológicos:

**Cicatriz estelar:** Lesão deprimida em formato espiculado. Não tem sulcos, poros e pelos. Geralmente ocorre nos membros superiores.

**Cicatriz de acne:** Lesão saliente ou deprimida, móvel, retrátil ou aderente decorrente de involução de processo inflamatório de acne. Geralmente ocorre na face.

**Cistos:** nódulos móveis com dimensões variáveis e consistência dura ou mole, de localização intradérmica ou subcutânea, que resultam da proliferação de células epidérmicas produtoras de queratina no interior da derme.

**Comedões:** lesões esféricas esbranquiçadas ou escuras localizadas nos folículos pilosos decorrentes de queratinização anômala no infundíbulo folicular com hiperqueratose e obstrução do orifício folicular.

**Cutis rhomboidalis nuchae :** espessamento de consistência coriácea, cor amarelada e superfície sulcada localizada na região da nuca. Decorre da degeneração de fibras elásticas e colágenas pela ação da luz solar.

**Fotodermatoses:** doenças cutâneas causadas ou influenciadas pela luz solar.

**Fototipo:** classificação que mede a sensibilidade da pele e sua reação ao sol.

<b>Fototipo I</b>	Queima facilmente, nunca bronzeia	Olhos azuis Cabelos vermelhos
<b>Fototipo II</b>	Queima facilmente Bronzeia discretamente	Olhos azuis, verdes Cabelos loiros
<b>Fototipo III</b>	Queima facilmente Bronzeia moderadamente	Olhos e cabelos castanhos Discretamente morena
<b>Fototipo IV</b>	Queima pouco Bronzeia bastante	Olhos e cabelos castanho-escuros Morena
<b>Fototipo V</b>	Queima raramente Bronzeia muito	Olhos e cabelos negros Mestiços, índios, hindus
<b>Fototipo VI</b>	Nunca queima, bronzeia intensamente	Negros

**Lentigos solares:** máculas de cor castanho-clara a escura, habitualmente em áreas expostas ao sol, causadas por aumento do número e atividade dos melanócitos, pela ação cumulativa da luz solar.

**Leucodermia *punctata*:** máculas acrômicas em gotas, de 2 a 5 mm, atróficas, localizadas em áreas expostas ao sol, após exposição prolongada e cumulativa.

**Mílios / Milia:** pápulas minúsculas branco-amareladas de 1 a 2 mm que constituem cistos epidermóides formados por obstrução de folículos pilossebáceos ou ductos sudoríparos. Também podem ocorrer por implantação de células epidérmicas na derme superficial ou traumatismos. Ocorre na pele fotoexposta, após queimaduras solares, ou doenças que cursam com cicatrização recorrente, como a porfiria hepática crônica e epidermólise bolhosa.

**Nevos:** lesões planas ou elevadas com coloração de cor da pele ao negro constituídas por células névicas.

**Poiquilodermia de Civatte:** reticulado telangiectásico nas faces laterais do pescoço e região infra-hiódea poupando área triangular na região supra-hiódea. Comum em indivíduos de pele clara, causado pela exposição solar.

**Púrpura de Bateman:** equimoses ou hematomas resultantes de traumas mínimos por ruptura de capilares dérmicos fragilizados, nas áreas expostas ao sol.

**Queilite actínica:** lesões labiais caracterizadas por escamação, fissuração, crostas, exulceração, infiltração ou atrofia relacionadas à exposição solar. Doença pré-maligna que afeta principalmente o lábio inferior.

**Queratose palmar marginada:** faixa hiperqueratósica localizada na face palmar das mãos acompanhando as bordas cubital ou radial relacionada a fatores traumáticos e elastose solar. Frequente ocorre em lavradores expostos a trauma mecânico e agressão solar.

**Queratoses actínicas:** lesões máculo-papulosas recobertas por escamas secas, duras e aderentes de cor amarela a castanho-escura localizadas em áreas expostas ao sol. São lesões pré-malignas.

**Rugas:** depressões lineares da pele decorrentes da contração repetida da musculatura ou flacidez cutânea.

**Sardas:** máculas castanhas de 2-4 mm que surgem dos seis a 18 anos após exposição solar principalmente em indivíduos de pele clara.

**Telangiectasias:** dilatações de capilares menores de 2 mm de calibre, com disposição linear e sinuosa.