

Fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia de pele não-melanoma: revisão integrativa

Risk factors for the development of non-melanoma skin neoplasia: integrative review

Débora Oliveira dos Santos^{*1}

Maria Eduarda Minervino Almeida^{*2}

Mariana França Rodrigues^{*3}

Thaynar Ewillyn Souza Monteiro Xavier^{*4}

Enedina Mayara França Alves^{*5}

Fabrcio Kleber Lucena Carvalho^{*6}

RESUMO : A neoplasia de pele não-melanoma pode ser do tipo Carcinoma Basocelular (CBC) ou Carcinoma Escamocelular (CEC) e corresponde a um quarto de todos os tumores malignos registrados em solo brasileiro. Este trabalho tem como objetivo analisar os fatores de risco para o desenvolvimento das neoplasias de pele não-melanoma. O método foi a revisão integrativa da literatura (RIL), para conduzir a revisão definiu-se a seguinte questão: quais os principais fatores de risco da neoplasia de pele não-melanoma? Para a seleção dos artigos que compõem este trabalho foram realizadas buscas nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Os critérios de inclusão foram os disponíveis em texto completo, os publicados nos últimos cinco anos e nos idiomas inglês, espanhol e português. Posteriormente à leitura dos trabalhos, foram selecionados os que responderam à pergunta norteadora, sendo elegidos 18 artigos. Verificou-se que 38,8% foram publicados no ano de 2019. Quanto aos países, observou-se que nos EUA ocorreu mais da metade das publicações dos artigos utilizados (55,5%). Percebeu-se que 61,1% dos estudos analisados apontam o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma como uma combinação de vários fatores, desde genético-familiares à comportamentais. Todos os artigos selecionados demonstraram como o CA de pele impacta negativamente a vida dos indivíduos e ressaltaram a importância da identificação dos fatores de riscos para maximizar as chances de cura. Dessa forma, os fatores de riscos para o desenvolvimento das neoplasias de pele não-melanoma envolvem componentes genéticos e comportamentais, sendo necessário investir em aconselhamento genético e importância de mudanças de estilo de vida.

Palavras-chave: Neoplasia. Fatores de risco. Não-Melanoma.

ABSTRACT: Non-melanoma skin cancer can be of the Basal Cell Carcinoma (BCC) or Squamous Cell Carcinoma (SCC) type and corresponds to a quarter of all malignant tumors registered on Brazilian soil. This work aims to analyze the risk factors for the development of non-melanoma skin neoplasms. The method was the integrative literature review (RIL), to conduct the review, the following question was defined: what are the main risk factors for non-melanoma skin cancer? For the selection of articles that make up this work, searches were carried out in the databases of the Virtual Health Library (VHL). Inclusion criteria were those that were available in full text, those published in the last five years and in English, Spanish and Portuguese. After reading the papers, those that answered the guiding question were selected, with 18 articles selected. It was found that 38.8% were published in the year 2019. As for the countries, it was observed that in the USA more than half of the publications of the articles used (55.55%) occurred. It was noticed that 61.11% of the analyzed studies point to the development of non-melanoma skin cancer as a combination of several factors, from genetic-family and behavioral. All selected articles demonstrated how skin CA negatively impacts the lives of individuals and highlighted the importance of identifying risk factors to maximize the chances of cure. Thus, the risk factors for the development of non-melanoma skin cancer involve genetic and behavioral components, requiring investment in genetic counseling and the importance of lifestyle changes.

Key words: Neoplasm. Riks factors. Non-melanoma.

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Brasil. E-mail: deborasantos@med.fiponline.edu.br;

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Brasil. E-mail: mariaalmeida@med.fiponline.edu.br

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Brasil. E-mail: marianarodrigues@med.fiponline.edu.br

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Brasil. E-mail: thaynarxavier@med.fiponline.edu.br.

Discente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Brasil. E-mail: enedinaalves@med.fiponline.edu.br

Orientador. Phd em Toxicologia e Patologia animal. Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos, Brasil. E-mail: fabriciocarvalho@fiponline.edu.br

<http://coopex.unifip.edu.br> (ISSN:2177-5052), v. 14, n.01. 707 – 733p 2023

INTRODUÇÃO

A neoplasia de pele não-melanoma pode ser do tipo Carcinoma Basocelular (CBC) ou Carcinoma Escamocelular (CEC), corresponde a um quarto de todos os tumores malignos registrados em solo brasileiro, sendo o mais frequente no Brasil. Esses dois tipos de carcinomas mostram-se de forma diferente no exame clínico e histopatológico. Contudo, ambos são similares no que diz respeito ao prognóstico, pois dificilmente levam ao óbito (INCA, 2010).

O Carcinoma Basocelular origina-se a partir de células basais imaturas pluripotentes da epiderme que modificaram sua aptidão de diferenciação, como também de células presente no aparelho folicular. Enquanto que o Carcinoma Escamocelular é composto por proliferação atípica de células escamosas (QUINN; PERKINS, 2010).

Conforme divulgação do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), pondera-se que no Brasil, só no ano de 2012, surgiram pouco mais de 130.000 novos casos de neoplasia de pele não-melanoma, preservando esse tipo de neoplasia como o mais frequente na população do país. Estima-se que serão pouco mais de 60.000 novos casos de câncer de pele não-melanoma em pessoas do sexo masculino e 71.490 no sexo feminino. Entretanto, a literatura internacional vai de encontro aos dados do INCA, a qual baseada em dados epidemiológicos, já efetivados em muitos outros países, expõe que o câncer de pele não-melanoma é mais frequente entre os homens (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

O Carcinoma Basocelular Cutâneo é originado na epiderme sendo este o subtipo mais observado, suas lesões são descritas por placas avermelhadas descamativas no tronco, que se desenvolvem devagar (MACEDO, 2005). Esse subtipo é cotidianamente misturado com algumas dermatoses inflamatórias, como o eczema numular e a psoríase. Além disso, ele pode se expor também como um nódulo perolado pequeno, de crescimento lentificado, frequentemente com pequenos vasos telangiectásicos em sua superfície (CHINEM; MIOT, 2011).

O Carcinoma Espinocelular cutâneo é normalmente mais hostil e mostra maior potencial de desenvolver metástases à distância. Ainda que tenha essas características, a maioria dos casos de Carcinoma Espinocelular Cutâneo são somente hostil localmente e curados totalmente, utilizando apenas medidas terapêuticas na região afetada (CRANMER; ENGELHARDT; MORGAN, 2010).

As neoplasias são um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento sem controle de células diferentes dos habituais. Mesmo que suas causas não sejam completamente esclarecidas, acredita-se que diversos fatores elevam as chances de ocorrência da doença. Esses fatores incluem os que podem ser modificados por meio de mudanças no estilo de vida (como uso de protetor solar para inibir os danos da exposição solar constante) e os que não são possíveis de se alterar como herança genética. Os cânceres da pele são considerados doenças poligênicas com diversos fatores de risco (MARTINEZ *et al.*, 2006).

Duas definições são aplicadas epidemiologicamente aos fatores de risco da neoplasia de pele não-melanoma: as causas necessárias e as causas suficientes. Essa divisão epidemiológica demonstra que para que o paciente venha a desenvolver uma patologia é necessário outros fatores além da presença do agente específico da patologia em seu organismo. É preciso que, sobre o humano, haja o exercício de outras forças capazes de somadas com o agente patogênico, provocar a neoplasia. O agente é a causa necessária e as demais forças são conceituadas como causas que predis põem. Logo, as enfermidades multicausais, como as neoplasias, podem ter múltiplas causas (INCA, 2020).

Neste sentido, este trabalho tem como objetivo geral analisar os fatores de risco para o desenvolvimento das neoplasias de pele não-melanoma, a fim de impactar positivamente na qualidade do manejo dessa doença.

MÉTOD

Para atingir os objetivos levantados neste estudo, o método utilizado foi a Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que abrange a análise de pesquisas pertinentes para a tomada de decisão, tornando possível abarcar esses resultados na prática clínica (MARINHO, 2020; SANTOS, 2021). Diante disso, a revisão integrativa surge como uma metodologia, na qual possibilita a condensação do conhecimento e a incorporação do exercício dos resultados de estudos significativos no dia a dia (SILVEIRA, 2005).

Para a síntese dessa revisão integrativa, foram realizadas 6 etapas: selecionar a pergunta norteadora para guiar o estudo; eleger as pesquisas que serão a amostra da revisão; definir as características das pesquisas analisadas; classificar as descobertas a partir de os critérios de inclusão e exclusão; analisar os achados e expor os resultados (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; GALLO, 2015).

Para conduzir a revisão, definiu-se a seguinte questão: “quais os principais fatores de risco da neoplasia de pele não-melanoma?”. Durante a seleção dos artigos, foram utilizadas bases de dados da *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Os critérios de inclusão dos artigos selecionados foram os disponíveis em texto completo, os publicados nos últimos cinco anos e nos idiomas inglês, espanhol e português, sendo excluídos aqueles que não respondiam a pergunta norteadora.

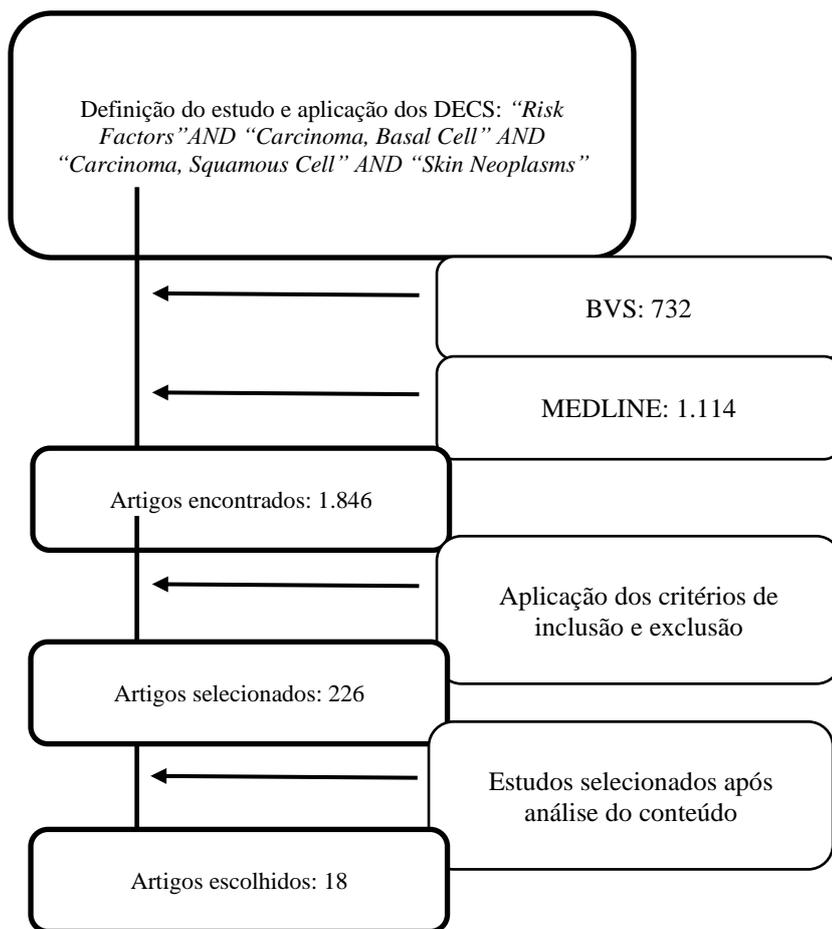
Durante a procura dos artigos, tirou-se proveito de estratégias respeitando as características e normas de cada base de dados, utilizando os descritores: *Risk Factors AND Carcinoma, Basal Cell AND Carcinoma, Squamous Cell AND Skin Neoplasms*, todos fazem parte dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Primordialmente, ao pesquisar os descritores selecionados foram encontrados 1.114 artigos na base MEDLINE e 732 trabalhos na BVS, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão restaram 226

artigos. Posteriormente a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, foram selecionados os que responderam à pergunta norteadora, sendo elegido 18 artigos para serem categorizados.

A exposição dos resultados e a discussão das informações obtidas foram realizadas de modo descritivo, tornando possível ao leitor melhor entendimento e avaliação da aplicabilidade na prática clínica para atingir o objetivo dessa metodologia, ou seja, impactar positivamente na qualidade do manejo do câncer de pele não-melanoma.

Figura 1 – Estudos selecionados conforme base de dados e critérios de inclusão e exclusão



Fonte: Pesquisa em banco de dados (2022).

RESULTADOS

O Quadro 1 expõe a caracterização dos artigos utilizados na pesquisa, quanto aos autores, título, país, ano e objetivos. Quanto ao ano de publicação, verificou-se que 39% dos artigos foram publicados no ano de 2019, 22,2% dos estudos divulgados em 2021, 22,2% no ano de 2022, 11,1% no ano de 2020, e os demais 5,5% no ano de 2018. Quanto ao país, observou-se que nos EUA ocorreu mais da metade das publicações dos artigos utilizados (55,5%), sendo o restante (44,5%) publicados em outros países, como Espanha, Inglaterra, Reino Unido, Turquia, Croácia e Reino Unido.

Quadro 1: Caracterização referente aos autores, título, país, ano e objetivo.

Número	Autores	Título	País	Ano	Objetivos
01	HOGUE; HARVEY.	Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Cutaneous Melanoma in Skin of Color Patients.	EUA.	2019	Discorrer sobre o câncer de pele não melanoma em seus aspectos clínicos e sobre seus fatores de risco.
02	YÜLEK <i>et al.</i>	Relationship between PD-L1 expression and prognostic factors in high-risk cutaneous squamous and basal cell carcinoma.	Turquia.	2022	Apurar a associação entre fatores genético: a expressão de PD-L1 e sua relação com casos com má evolução em pacientes acometidos com carcinoma SCC e BCC, menos expostos ao sol e supostamente têm menos carga de mutação.
03	ADALSTEINSSON <i>et al.</i>	Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: A population-based case-control study.	EUA.	2020	Verificar a associação entre uso de hidroclorotiazida e câncer de pele não melanoma.

04	KRICKER <i>et al.</i>	Cutaneous β HPVs, Sun Exposure, and Risk of Squamous and Basal Cell Skin Cancers in Australia.	Austrália.	2022	Examinar a relação entre infecção por HPV β e γ com o desenvolvimento de carcinomas cutâneos escamosos (CEC) e basocelulares (CBC).
05	CHOQUET <i>et al.</i>	Genetic and environmental factors underlying keratinocyte carcinoma risk.	EUA.	2020	Compreender os fatores de risco genéticos, fenótipo e comportamentais somados ou isolados podem auxiliar a orientar estratégias de tratamento e prevenção para pacientes propensos a neoplasia de pele não melanoma.
06	SEVIIRI <i>et al.</i>	A multi-phenotype analysis reveals 19 susceptibility loci for basal cell carcinoma and 15 for squamous cell carcinoma.	Austrália.	2022	Investigar fenótipos relacionados ao risco de desenvolvimento de carcinoma espinocelular.
07	CELIC <i>et al.</i>	Association between Blood Group and Nonmelanoma Skin Cancers (Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma).	Croácia.	2019	Investigar a relação dos fatores de risco já de conhecimento geral e grupo sanguíneo do sistema ABO como um novo fator de risco potencial para desenvolvimento de câncer de pele não-melanoma.

08	TRAGER <i>et al.</i>	Biomarkers in Melanoma and Non-melanoma Skin Cancer Prevention and Risk Stratification.	EUA.	2022	Discutir biomarcadores para melanoma e câncer de pele não melanoma, os quais podem auxiliar na classificação de risco e na prevenção e manejo mais adequados.
09	WEI; LI.; NAN.	Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma.	EUA.	2019	Procurar definir o risco de desenvolver neoplasia de pele melanoma e não melanoma. Em pessoas que possuem antecedente familiar positivo de melanoma, mesmo controlando fatores de risco.
10	PIRIE <i>et al.</i>	Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies.	Reino Unido.	2018	Produzir provas prospectivas a respeito dessas relações em geral e por localização anatômica.
11	NADAN <i>et al.</i>	Risk factors for keratinocyte carcinoma skin cancer in nonwhite individuals: A retrospective analysis.	EUA.	2019	Renovar os dados epidemiológicos, analisar fatores de risco, a fim de facilitar o rastreamento precoce e a intervenção do carcinoma de queratinócitos na

					população não branca.
12	LECAROS ASTORGA <i>et al.</i>	Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study.	Espanha.	2021	Analisar a relação através de informações e dados estatísticos do Sistema Espanhol de Farmacovigilância para drogas utilizadas por humanos.
13	HUANG <i>et al.</i>	Risk Factors and Outcomes of Nonmelanoma Skin Cancer in Children and Young Adults.	EUA.	2019	Analisar os fatores de risco correlacionados à ocorrência e índice de morte da neoplasia de pele não melanoma em crianças.
14	LEE; SOYER.	Cutaneous keratinocyte cancers of the head and neck: Epidemiology, risk factors and clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopic features.	Austrália.	2019	Analisar a epidemiologia clínica, fatores de risco, características dermatoscópicas e microscópicas das neoplasias cutâneas de queratinócitos de cabeça e pescoço.
15	MADANI <i>et al.</i>	Ten-Year Follow-up of Persons With Sun-Damaged Skin Associated With Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.	EUA.	2021	Aproximar o risco em até 10 anos e analisar fatores que aumentam a predisposição para o desenvolvimento de carcinoma cutâneo de células escamosas.
16	CROW <i>et al.</i>	Medications Associated with Increased Risk of Keratinocyte Carcinoma.	EUA.	2019	Categorizar a literatura a respeito de drogas relacionadas ao risco de

					Carcinoma de queratinócitos.
17	LONEY <i>et al.</i>	Global evidence on occupational sun exposure and keratinocyte cancers: a systematic review	Inglaterra.	2021	Analisar as comprovações atuais a respeito da relação entre a exposição devido às atividades laborais à raios solares UV e o aumento do risco de desenvolver de câncer de pele não melanoma, com foco na localização geográfica no globo e no tipo de pele.
18	ROLLISON <i>et al.</i>	Cutaneous Human Papillomaviruses and the Risk of Keratinocyte Carcinomas	EUA.	2021	Analisar a relação direta no desenvolvimento de câncer de pele não melanoma e após a detecção de HPV, de modo análogo a pesquisas de HPV de elevado risco e câncer cervical.

Fonte: Dados de pesquisa (2023).

Em relação ao Quadro 2, percebeu-se que 61,1% dos estudos analisados apontam o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma como uma combinação de vários fatores, desde genéticos-familiares e comportamentais, tais como: fumar e beber álcool e ainda exposição solar; 38,9% dos estudos enfatizam a expressão de determinados genes no surgimento e agravamento do câncer de pele. Considerando o método utilizado nos artigos, 66,7% foram estudo caso-controle, 27,8% foram revisões bibliográficas e 5,5% revisão sistemática.

Quadro 2: Categorização do método, resultados e conclusões dos artigos.

Número	Método	Resultados	Conclusão
01	Revisão bibliográfica.	Um importante fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pele é a exposição solar. A pele branca também aumenta o risco de neoplasia. Pacientes negros usam menos proteção solar se comparada a hispânicos e brancos e muitas vezes não acreditam que tem risco de desenvolver câncer de pele. O HPV, imunossupressão, ingestão de arsênico, HIV também são fatores de risco. O CBC é o câncer de pele mais comum em negros. Recomenda-se o uso de fator de proteção 30.	Conclui que há fatores fenotípicos como cor da pele e junto temos os fatores comportamentais como exposição a radiação solar, ingestão de arsênio e também histórico de doenças pregressas como HPV, HIV e a imunossupressão.
02	Estudo caso-controle.	Dos casos de cSCC analisados, pouco mais de 40% eram PD-L1 positivos com graus variados. Os dados estatísticos não mostraram diferença entre o sexo feminino e masculino em termos de expressão de PD-L1. Foi observado um diâmetro tumoral médio de $5,9 \pm 3,3$ cm em casos positivos para PD-L1, o qual é pouco menor que PD-L1 negativos com diâmetro tumoral médio de $6,1 \pm 4,1$.	Concluiu-se que os estágios iniciais da expressão de PD-L1 de carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular não são evidentes em relação com fatores prognósticos. Por isso, investigar a expressão do gene em pacientes com estágios avançados é mais importante.
03	Estudo caso-controle.	Pacientes em uso de dose cumulativa de HCTZ acima de 37.500 mg possuem um risco aumentado de desenvolver carcinoma espinocelular invasivo e risco aumentado para desenvolver carcinoma basocelular.	O uso de doses cumulativa à HCTZ está relacionado ao desenvolvimento de carcinoma de queratinócitos e carcinoma espinocelular invasivo. Além do mais, o uso de proteção solar pode não eliminar o potencial carcinogênico da hidroclorotiazida.
04	Estudo caso-controle.	A detecção de DNA de HPV β -1 e β -3 aparenta elevar os riscos de câncer de pele não melanoma em mais de 30%. Também foi associado ao DNA do gênero β ao carcinoma basocelular.	Concluiu-se que a partir dos achados que o gênero β -HPV aumenta o risco de SCC, o risco de CBC pode elevar com quanto mais número de tipos de HPV β na pele forem encontrados.
05	Revisão bibliográfica.	Os fatores genéticos desempenham um papel importante na suscetibilidade, a história familiar de KC também foi associada a um risco 4	Portanto, o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma combina uma série de fatores, desde genéticos-familiares e

		<p>vezes maior de SCC. Mudanças nas exposições ambientais, particularmente a exposição ao sol no caso do câncer de pele, podem alterar a proporção de risco de doença atribuída a fatores genéticos. Síndromes genéticas associadas à predisposição às síndromes de Gorlin e Bazex-Dupré-Christol, xeroderma pigmentoso, síndromes de Bloom, Werner e Rothmund-Thomson. Apoiando o papel bem estabelecido da pigmentação mais clara e sua interação com a exposição à radiação UV no risco de KC. A radiação UV e a imunossupressão contribuem para o desenvolvimento de CBC e CEC. Enquanto isso, certos fatores ambientais, como radiação ionizante, inflamação crônica, ingestão de álcool e fumaça de cigarro, afetam apenas o risco de CBC ou CEC. A inflamação crônica, HPV e HIV aumenta o risco de desenvolvimento e progressão do CEC. Medicamentos que aumentam o risco imunossupressores, as pílulas anticoncepcionais orais e a exposição ao estrogênio, medicamento antifúngico voriconazol.</p>	<p>comportamentais tais como fumar e beber álcool e ainda uso de medicamentos como anticoncepcional oral.</p>
06	Estudo de caso-controle.	<p>O genótipo mais as interações do meio ambiente são significativamente relacionadas com o maior risco de desenvolvimento carcinoma espinocelular e basocelular. Utilizando a abordagem MTAG, foram identificados 19 e 15 loci os quais influem na maior suscetibilidade de desenvolver câncer de pele não melanoma.</p>	<p>Os genes de risco que antes eram desconhecidos estão implicados no desenvolvimento do câncer (por exemplo, CDKAL1), influi sobre a pigmentação (por exemplo, TCPN2), influi sobre o cardiometabólico (por exemplo, FADS2) afeta as vias imunorregulatórias para imunidade inata. Portanto, é clara grande influência de genótipos no desenvolvimento de câncer de pele não melanoma, o qual o estudo identificou dois novos locus 19 relacionado ao carcinoma</p>

			basocelular e 15 ao carcinoma espinocelular.
07	Estudo de caso-controle.	Comparando com o grupo sanguíneo não AB, o risco de desenvolver Neoplasia de pele não melanoma foi efetivamente superior no grupo sanguíneo AB. Além disso, foi definido um modelo logístico para descrever mais corretamente a probabilidade de desenvolvimento de câncer de pele não melanoma.	Portanto, é esperado que a partir dos resultados obtidos no estudo, mais pesquisas sobre o papel dos antígenos A e B e sua relação com o aumento do risco de desenvolvimento de câncer de pele não-melanoma sejam instigadas e incentivadas. Notou-se possível efeito no potencial metastático e no prognóstico relacionadas aos grupos sanguíneos AB se comparado ao não AB.
08	Revisão bibliográfica.	Submeter-se à raios UV sem proteção levando a queimaduras solares é caracterizado como um fator de risco confirmado ambas neoplasias de pele melanoma e não melanoma. Essas mutações causadas pelos raios UV são perceptíveis tanto no câncer de pele melanoma quanto no não melanoma e têm sido correlacionadas com mutações em TP53, gene supressor de tumor, mutações nesse gene é relacionado. Foi apresentado que essas alterações somáticas são localizadas também em peles normais exibida ao sol. Fatores de suscetibilidade para obtenção de câncer de pele não melanoma e melanoma incluem tipo de pele e presença de mutações hereditárias. Várias mutações de origem hereditárias também estão associadas ao risco do desenvolvimento desses tipos de neoplasias. Os biomarcadores podem auxiliar a rastrear pacientes de alto risco para serem prevenção secundária na forma de triagem direcionada.	Os números de acometidos pela neoplasia de pele melanoma e não melanoma nos Estados Unidos continuam a se elevar, o que é parcialmente relacionado à escassa adesão às medidas de prevenção como a proteção solar na população em geral. O descumprimento pode ser elucidado pelo obstáculo de oferecer informações objetivas do risco de desenvolvimento desse tipo de neoplasia a fim de motivar e informar a população com fatores de risco a evitar queimaduras solares. Biomarcadores moleculares relacionados a tumores possuem o potencial de informar o risco de câncer de modo precoce, para tanto permitir um rastreamento, prevenção e intervenção precoces e eficientes.
09	Estudo de caso-controle.	Comparando indivíduos sem histórico familiar de melanoma, e os com histórico familiar positivo	A população com histórico familiar de câncer de pele melanoma positivo apresenta um

		possuíam um risco aumentado em mais de 70 % maior de melanoma, no carcinoma de células escamosas teve um aumento em 22%, já o carcinoma basocelular teve um aumento de 27%. O antecedente familiar positivo para neoplasia de pele melanoma elevou o risco de desenvolvimento de melanoma troncular tanto nas mulheres quanto nos homens.	elevado risco de desenvolver neoplasia de pele melanoma e não melanoma.
10	Estudo caso-controle.	Após quase 15 anos de acompanhamento das mulheres do estudo, 6.699 desenvolveram seu primeiro Carcinoma espinocelular cutâneo e 48.666 carcinoma basocelular cutâneo. Nas tabagistas atuais comparando com as nunca tabagistas, a incidência de carcinoma de pele escamosa foi elevada, mas a incidência de carcinoma basocelular cutâneo foi diminuída. Os RRs apresentaram variação substancialmente dependendo do local anatômico; para os membros superiores e inferiores, o ato de fumar foi correlacionado com um aumento da incidência de carcinoma de células escamosas e uma redução na incidência de carcinoma basocelular cutâneo, mas para face ocorreu pouca correlação com o tabagismo atual com qualquer uma das neoplasias analisadas. Achados em meta-análises dos resultados de outros sete estudos prospectivos foram dominados pelos achados deste estudo.	A elevação dos riscos de desenvolver carcinoma basocelular cutâneo e carcinoma espinocelular cutâneo associado ao tabagismo são opostos e variam de acordo com a localização anatômica.
11	Estudo caso-controle.	O carcinoma de células escamosas foi a neoplasia de pele mais diagnosticada em populações não-brancas, e o carcinoma basocelular foi a neoplasia de pele mais incidente em hispânicos. A população negra acometida por câncer de pele não melanoma exibiram a maior parte de suas lesões	A relevância do achado observado: lesões em áreas protegidas do sol em indivíduos negros, hispânicos e asiáticos, não deve ser menosprezada. Contudo, o foco também deve ser no exame ativo das áreas protegidas da ação dos raios solares em pessoas não

		advindas do carcinoma de células escamosas em áreas protegidas do sol, a exemplo na área anogenital. Em média, os tabagistas atuais obtiveram diagnósticos de neoplasia de pele pouco mais de 10 anos antes dos ex-tabagistas e pouco mais de 9 anos antes dos não tabagistas.	brancas e na exploração da correlação entre o HPV e as lesões de genital por carcinoma de células escamosas. O combate ao tabagismo deve ser integrado no aconselhamento de todos os pacientes. É evidente o quando é necessário intervenções personalizadas a cada um desses grupos étnicos tendo em vista suas particularidades na expressão da neoplasia de pele não melanoma.
12	Estudo de caso-controle.	Analisando os dados do carcinoma basocelular cutâneo, a razão de chance de notificação foi de quase 5, já o carcinoma espinocelular cutâneo a razão foi pouco mais de 3,2. O melanoma maligno sua razão foi próxima de 1. Observou-se desequilíbrio na associação entre hidroclorotiazida e carcinoma basocelular, porém em nenhuma delas foi encontrada em relação ao melanoma maligno da pele, já tratando do carcinoma espinocelular o limite inferior do intervalo de confiança ficou abaixo de 1, portanto o valor da desproporcionalidade não foi significativo. A dose cumulativa de hidroclorotiazida foi de pouco mais de 36 mg para carcinoma basocelular e pouco mais de 98 mg para carcinoma de células escamosas e quase 38.5 mg para melanoma maligno.	Os dados obtidos na Espanha, país o qual a exposição solar é comum e abundante, concordam com as estatísticas de alerta do Comitê de Avaliação de Risco Farmacológico, conseguidos na Dinamarca tanto para o carcinoma basocelular quanto para o melanoma maligno. Contudo, os dados para o carcinoma de células escamosas não levaram a grande significância estatística, mesmo que o valor da razão de chance de notificação apontasse a uma relação potencial entre hidroclorotiazida e carcinoma de células escamosas.
13	Estudo caso-controle.	Pouco mais de 120 crianças com neoplasia de pele não melanoma, aproximadamente, 40 estavam com carcinoma basocelular e 90 com carcinoma espinocelular e pouco mais de 70% apresentavam pelo menos 1 fator de risco identificável. Mais de 40% das crianças e jovens acometidos pela neoplasia tinham uma condição genética predisponente ou lesão cutânea preexistente e quase 30%	O carcinoma espinocelular cutâneo na infância e juventude tem sido de forma frequente relacionado a fatores de risco predisponente ou exposição iatrogênica. Pessoas acometidas pela neoplasia de elevado fatores riscos devem ser identificadas de modo precoce para que seja fornecido aconselhamento e tratamento adequados.

		<p>tiveram submissão a exposição iatrogênicas de imunossupressão prolongada, tratamento com radioterapia, quimioterapia ou uso de voriconazol. A imunossupressão prolongada e o uso de voriconazol foram associados à ocorrência de carcinoma de células escamosas cutâneo, já a radioterapia e quimioterapia foram correlacionados com predisposição para carcinoma basocelular cutâneo. Quase 50% das neoplasias de pele iniciais estiveram presentes por mais 12 meses antes do diagnóstico e quase 50% dos pacientes foram diagnosticados com mais ou igual a 2 cânceres de pele coexistentes. No último achados, 5% das crianças e adolescentes com carcinoma espinocelular vieram a óbito. O uso de voriconazol foi constatado em 7 casos e ligada a piores parâmetros de sobrevida global de 3 anos.</p>	
14	Revisão bibliográfica.	<p>A exposição solar sem proteção é o principal fator ambiental que predispõe o câncer de pele não melanoma, principalmente nos fototipos de pele I e II, não excluindo os demais de possível acometimento. A probabilidade de desenvolver esse tipo de neoplasia está diretamente ligada com a latitude e incidência no ano de radiação UV, estes tipos de carcinomas de queratinócitos ocorre devido a uma série de outros fatores de risco ambientais, ocupacionais e genéticos, e ainda se tornam mais frequentes após os 60 anos. A prática do bronzeamento artificial é um fator que predispõe de forma independente para o desenvolvimento de câncer de pele não melanoma. Os carcinomas basocelulares é a malignidade de pele mais frequente mundialmente e é</p>	<p>Portanto, é claro que tanto o CBC quando o CEC formam o câncer de pele não melanoma o qual é o câncer de pele mais frequente no mundo. Sua epidemiologia é diversa mas no quesito de CEC tem suas maioria do público idoso. A respeito dos fatores de risco a revisão mostrou fatores de risco comportamentais ligados a prática de bronzeamento ou exposição solar a até fatores genéticos e ocupacionais.</p>

		<p>muito facilmente localizada na face, principalmente no nariz, porém possuem uma porcentagem muito baixa de metástases e baixo número de óbitos. Os carcinomas de células escamosas são um quinto das neoplasias de pele não melanoma e levam a metástases relativamente infrequentes.</p>	
15	Estudo de caso-controlado.	<p>A pesquisa incluiu mais de 220.000 pacientes com tratamento de queratoses actínicas (AK) e equivalente a pouco mais de 220.000 de controle. Após que os prejuízos de acompanhamento foram levados em conto, a probabilidade de desenvolver o carcinoma cutâneo de células escamosas e vou se anualmente em 1,92% em pacientes com tratamento de AK e 0,83% em pacientes de controle. Contudo, entre os pacientes com menos de 50 anos, com o diagnóstico de AK foram quase 7 vezes mais possíveis a sofrerem com carcinoma cutâneo de células escamosas do que aqueles sem AK. Após pouco mais de 9 anos, a probabilidade se acumulou para predisposição dessa neoplasia chegando a pouco mais de 17% em pacientes diagnosticados com AK e mais de 5% em pacientes de controle. A elevação desses números de AKs foi relacionado ao aumento da probabilidade de desenvolver de carcinoma cutâneo de células escamosas. Os pacientes com mais idade tiveram um aumento muito maior de cSCC do que os mais jovens. Além do AK, os fatores que aumentam a predisposição a desenvolver essa neoplasia são: idade avançada, raça branca, antecedente de carcinoma basocelular cutâneo e ser homem.</p>	<p>Os dados obtidos neste estudo de coorte possivelmente podem ser utilizados com o objetivo de desenvolver recomendações para elevar a detecção precoce de carcinoma cutâneo de células escamosas. Notou-se a necessidade de mais estudos para esclarecer como o tratamento de AK afeta o risco carcinoma cutâneo de células escamosas.</p>

16	Revisão bibliográfica.	<p>Diversas drogas para uso agudo ou crônico têm sido relacionadas a uma elevação no de carcinoma de queratinócitos. Os imunossupressores são ligados a um risco elevado de desenvolver essa malignidade como consequência da redução da defesa imunológica antitumoral, e alguns agentes ainda alteram de forma direta a replicação e o reparo do material genético da célula. Pesquisas de origem clínica-epidemiológica evidenciaram um risco elevado para desenvolvimento de neoplasia de pele não melanoma em pacientes em uso de drogas fotossensibilizantes. De modo alternativo, há medicamentos com a capacidade de diminuir o risco de carcinoma de queratinócitos. Os inibidores de calcineurina são exemplos evidentes de agentes imunossupressores que dão feedback negativo e diminuem o reparo de nucleotídeos, um importante mecanismo envolvido no reparo de danos no material genético causado por ação UV e elevam o risco da neoplasia de pele não melanoma. Assim como os inibidores de calcineurina os inibidores da síntese de purina, os diuréticos comuns, os inibidores da enzima receptora de angiotensina, os agonistas dos receptores alfa-2, as fluoroquinolonas entre outros, também aumentam o risco de acometimento da neoplasia comentada.</p>	<p>As drogas as quais aumentam a incidência de carcinoma de queratinócitos realizam por meio de 3 vias principais: fotossensibilidade e extrapolação do reparo de dano mediado por raios UV, a imunossupressão e perda da lança do combate de tumores e efeitos de origem molecular que aumentam e incentivam a formação de queratinócitos. Qualquer que seja a via, as drogas imunossupressoras com risco elevado de desenvolvimento de câncer de pele não melanoma devem ser utilizados com cautela e observados outros fatores de risco conhecidos como idade acima dos 60 anos, sexo masculino, pele branca e histórico de elevada exposição a raios solares. É evidente a necessidade de estudos para esclarecer melhor os efeitos clínicos-epidemiológicos desses e de outros medicamentos que elevam o risco de desenvolvimento de CK.</p>
17	Revisão sistemática.	<p>Quase 100% dos 19 estudos analisados mostraram dados de efeito mostrando um risco elevado de carcinoma basocelular cutâneo e/ou carcinoma espinocelular cutâneo entre profissionais com atividades laborais de ambiente externos. Apenas pouco mais da metade das pesquisas</p>	<p>Portanto, é evidente um aumento nos riscos entre os pacientes que exercem seu trabalho ao ar livre, haja vista que mais de 90% dos estudos analisados tinham dados que comprovaram tal premissa. Contudo mesmo os aumentos no risco tenham sido claros em pouco</p>

		<p>encontraram um risco muito elevado e muitos tinham dados imprecisos. Ocorreu um risco significativo desenvolvimento de câncer de pele não melanoma em pesquisas individuais na América do Norte, América Latina e Caribe, Europa Ocidental e Sul da Europa. Geralmente, mais de 90% dos artigos analisados evidenciaram um aumento nos riscos de desenvolvimento da malignidade entre os trabalhadores ao ar livre, contudo os aumentos no risco tenham sido significativos em pouco mais de 50% das pesquisas.</p>	<p>mais de 50% dos estudos. Não ficou evidente um fator de risco elevado claro de neoplasia cutânea entre países, sub-regiões da ONU. Acredita-se que isso ocorra provavelmente devido a escassez de dados de boa qualidade.</p>
18	Estudo caso-controle.	<p>A detecção inicial de β-HPV, de modo particular em SSW, pressupõe de forma significativa, enquanto a evidência sorológica de infecção passada por β-HPV. O carcinoma de células escamosas β-HPV positivado foi mais frequente em locais de pele com elevado dano pelos raios solares do que o carcinoma de células escamosas β-HPV negativado. Via de regra, não foram vistos padrões evidentes entre a detecção inicial de β-HPV e o subsequente desenvolvimento de Carcinoma basocelular cutâneo, ou entre a detecção inicial de γ-HPV e carcinoma de células escamosas ou carcinoma basocelular cutâneo. Em conjunto, esses dados demonstram que a detecção de β-HPV em SSW é predis põe de forma significativa o risco de desenvolver carcinoma de células escamosas, mesmo que os indícios demonstrem que somente um pequeno subconjunto de carcinoma de células escamosas está relacionado à infecção por β-HPV.</p>	<p>Portanto, é clara a relação entre a presença de beta-HPV e o aumento da probabilidade de desenvolver carcinoma de células escamosas. É necessário evidenciar que a utilização da detecção de HPV em SSW como um biomarcador de câncer de queratinócitos consecutivo é algo recente, levando à descoberta de que cuHPV detectado apenas em SSW previu carcinoma de células escamosas subsequente tão preciso quanto comparado a combinação de detecção de SSW e EBH, ou detecção de SSW e EBH com sorologia.</p>

Fonte: Dados de pesquisa (2023).

DISCUSSÃO

Dentre os diversos fatores de riscos associados à neoplasia de pele não-melanoma encontrados nos artigos selecionados, estão os componentes genéticos (38,9%) que podem estar relacionados às alterações em células embrionárias e imaturas durante o período embrionário, na qual o indivíduo se torna predisposto ao surgimento do câncer ou uma maior exposição cumulativa de fatores carcinógenos no decorrer da sua vida, em indivíduos com chances aumentadas para alterações genéticas (MACHADO, 2021; MARÇAL 2021). Dessa forma, o cunho genético favorece esse tipo de neoplasia nas diferentes faixas etárias, tanto em crianças e adolescentes como em adultos e idosos (GUIMARÃES *et al.*, 2019).

Os agentes comportamentais (61,1%) também se mostraram cruciais para o desenvolvimento de neoplasia de pele não-melanoma, em destaque o tabagismo, etilismo, bronzamentos naturais, exposição solar sem proteção em atividades laborais ou não é a falta de preocupação com o cuidado corporal. Esses agentes associados em indivíduos com pele fotossensíveis são grandes responsáveis pelo desenvolvimento de câncer de pele. Portanto, é necessário evitar exposição quando a intensidade da radiação ultravioleta for grande, como em altitudes grandes e latitudes baixas, além de mudar esses hábitos comprovadamente prejudiciais à saúde da derme (TOFETTI E OLIVEIRA, 2016; ALVES, 2020).

Observou-se ainda que o câncer de pele possui afinidade por pacientes imunossuprimidos, como os portadores de HIV e alguns subtipos do vírus HPV. O desenvolvimento de neoplasias de pele geralmente delimita o início da imunossupressão clinicamente relevante e surge por meio da perda do controle imunológico de infecções virais oncogênicas, muito comuns principalmente antes da introdução da terapia antirretroviral. Sendo assim, o tratamento desses pacientes deve ser voltado não somente para o controle do vírus do HIV/HPV, mas também para a detecção precoce e tratamento oportuno, a fim de minimizar as morbidades e aumentar a expectativa de vida desses indivíduos (COSTA *et al.*, 2020).

Outro fator de risco obtido foi a exposição solar durante as atividades laborais que afeta, principalmente, os trabalhadores ao ar livre, sendo considerado um critério de risco ocupacional. Constatou-se que aqueles com idade avançada, baixo nível de escolaridade e trabalhadores da construção civil apresentam maiores chances de desenvolver essa doença. Além disso, a falta de investimento dos empregadores na saúde dos trabalhadores é determinante para o desenvolvimento dessa neoplasia (FARIAS *et al.*, 2021).

O uso de alguns medicamentos também foi reconhecido como preditivo para o desencadeamento de neoplasia de pele, como os anticoncepcionais orais combinados e o anti-hipertensivo diurético hidroclorotiazida. Esses fármacos possuem substâncias fotossensíveis que aumentam significativamente o risco de carcinoma basocelular (CBC) e de carcinoma epidermóide (CEC). Logo, pacientes que já tenham outros riscos de câncer de pele, ou seja, aqueles com pele clara e olhos claros e com história de

alta exposição ultravioleta deve ser avaliado por um especialista para o diagnóstico precoce de neoplasias malignas da pele, especialmente se forem usuários de hidroclorotiazida (GARRIDO; BORGES-COSTA, 2020).

Todos os artigos selecionados demonstraram como o câncer de pele (CA) de pele impacta negativamente a vida dos indivíduos e ressaltaram a importância da identificação dos fatores de riscos, para viabilizar o tratamento e maximizar as chances de cura. Apesar de a medicina ter avançado significativamente em relação aos tratamentos oncológicos, a melhor estratégia terapêutica ainda é a prevenção primária e o diagnóstico precoce (ZINK, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, com base nos resultados apresentados e discutidos, os fatores de riscos para o desenvolvimento das neoplasias de pele não-melanoma envolvem componentes genéticos associados ou não à genes específicos, com carga hereditária importante. Além disso, destaca-se componentes comportamentais e ambientais, tais como tabagismo, etilismo, portadores de doenças imunossupressoras, uso de medicamentos, exposição prolongada aos raios ultravioletas — exposição ocupacional e/ou momentos de lazer.

Portanto, é necessário investir, de modo precoce, em aconselhamento genético e tratamento adequado em pacientes com elevado fator de risco. Ademais, nota-se de maneira crucial, a importância de mudanças de estilo de vida com cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, uso adequado de equipamentos de proteção individual (EPIs), estímulo ao uso de protetor solar e acompanhamento médico longitudinal nos pacientes em uso de medicações comprovadamente cancerígenas.

Por outro lado, diante da importância do tema estudado, são necessários novos estudos para melhor elucidar a influência direta da genética no câncer de pele não-melanoma, bem como quantificar os impactos dos agentes comportamentais na susceptibilidade à neoplasia de pele não-melanoma.

REFERÊNCIAS

- 1- ALVES, Monique Gonçalves; CABRAL, Laertty Garcia de Sousa; Luiza Stolz CRUZ, Flávio Luís BELTRAME, Arthur Cássio de Lima LUNA and Durvanei Augusto MARIA Induced Antiproliferative Re-sponsive by Fraction of Euphorbia umbellata Latex Inhibits Melanoma Tumor Cells. **Int. J. Herb. Med**, v. 8, p. 125-133, 2020.
- 2- ABBAS, A.K.; KUMAR, V.; MITCHELL, R.N. Fundamentos de Patologia - Robbins & Cotran - 7ª; 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005; 2010.
- 3- ADALSTEINSSON, Jonas A.; MUZUMDAR, Sonal; WALDMAN, Reid; HU, Chaoran; WU, Rong; RATNER, Désirée; UNGAR, Jonathan; SILVERBERG, Jonathan I.; OLAFSDOTTIR, Gudridur H.; KRISTJANSSON, Arni Kjalar. Association between hydrochlorothiazide and the risk of in situ and invasive squamous cell skin carcinoma and basal cell carcinoma: a population-based case-control study. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 84, n. 3, p. 669-675, mar. 2021.
- 4- ALAM, M.; RATNER, D. Cutaneous squamous cell carcinoma. **N Engl J Med**, v. 344, n. 13, 2001.
- 5- ALMEIDA, ACC, et al., Frequência do Carcinoma Basocelular na população menor de 50 anos: estudo do serviço e revisão de literatura. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 692-694, 2009.
- 6- AMERICAN CANCER SOCIETY. Skin cancer facts, 2016.
- 7- AVILÉS, JÁ; LÁZARO, P. Predisposición genética en el melanoma cutáneo. **Actas Dermosifiliogr**, 97:229-40, 2006.
- 8- AZULAY, RD.; AZULAY, DR; AZULAY-ABULAFIA, L. Dermatologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

- 9- CELIć, Dijana; LIPOZENćIć, Jasna; KOLARIć, Branko; FERENćAK, Goran; RAJKOVIć, Jolanda Kanižaj; BORLINIć, Tajana. Association between Blood Group and Nonmelanoma Skin Cancers (Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma). **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 16, n. 13, p. 2267, 27 jun. 2019.
- 10- CHINEM, V. P.; MIOT, H. A. Epidemiologia do carcinoma basocelular. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. São Paulo, v. 86, n.2, p.292–305, 2011.
- 11- CHOQUET, H el ene; ASHRAFZADEH, Sepideh; KIM, Yuhree; ASGARI, Maryam M.; JORGENSON, Eric. Genetic and environmental factors underlying keratinocyte carcinoma risk. **Jci Insight**, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 134-786, 21 maio 2020. American Society for Clinical Investigation.
- 12- COSTA, Larissa Di Leo Nogueira *et al.* Risco de C ancer em Pacientes que Vivem com HIV/Aids: Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 66, n. 4, p. e–041053, 2020. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2020v664.1053.
- 13- CRANMER, LD, *et al.* Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. **The Oncologist**, v. 15, p. 1320 – 1328, 2010.
- 14- CROW, Lauren D.; KAIZER-SALK, Katherine A.; JUSZCZAK, Hailey M.; ARRON, Sarah T.. Medications Associated with Increased Risk of Keratinocyte Carcinoma. **Dermatologic Clinics**, [S.L.], v. 37, n. 3, p. 297-305, jul. 2019. Elsevier BV.
- 15- FARIAS, Matheus Braz *et al.* Risco de C ancer de pele devido   exposi o solar ocupacional: uma Revisão Sistemática / Risk of Skin Cancer Due to Occupational Sun Exposure: A Systematic Review. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 26365–26376, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n6-218.
- 16- GALLO, Paula Furquim. **Tecnologia em saúde e segurança na administra o de medicamentos em pacientes hospitalizados: uma revisão integrativa**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2015. 118p.

- 17- GANONG, L H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**, v. 10, n.1, p.1-11, 1997.
- 18- GARRIDO, Pedro Miguel; BORGES-COSTA, João. Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 163-170, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2019.07.008>.
- 19- GUIMARÃES, Reyvson de Queiroz *et al.* Incidência de neoplasias malignas da pele no estado da Paraíba. **Revista Saúde & Ciência**, João Pessoa, v. 8, n. 2, p. 86-94, ago. 2019.
- 20- HOGUE, Latrice; HARVEY, Valerie M.. Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Cutaneous Melanoma in Skin of Color Patients. **Dermatologic Clinics**, [S.L.], v. 37, n. 4, p. 519-526, out. 2019.
- 21- HUANG, Jennifer T.; COUGHLIN, Carrie C.; HAWRYLUK, Elena B.; HOOK, Kristen; HUMPHREY, Stephen R.; KRUSE, Lacey; LAWLEY, Leslie; AL-SAYEGH, Hasan; LONDON, Wendy B.; MARGHOOB, Ashfaq. Risk Factors and Outcomes of Nonmelanoma Skin Cancer in Children and Young Adults. **The Journal Of Pediatrics**, [S.L.], v. 211, p. 152-158, ago. 2019. Elsevier BV.
- 22- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, v. 6, 2020.
- 23- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Coordenação Geral de Ações Estratégicas; Coordenação de Prevenção e Vigilância; Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil, 2012.
- 24- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Tipos de câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2010.
- 25- KRICKER, Anne; WEBER, Marianne F.; PAWLITA, Michael; SITAS, Freddy; HODGKINSON, Verity S.; RAHMAN, Bayzidur; VAN KEMENADE, Cathelijne H.; ARMSTRONG, Bruce K.; WATERBOER, Tim. Cutaneous β HPVs, Sun Exposure, and Risk of

Squamous and Basal Cell Skin Cancers in Australia. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 614-624, 1 mar. 2022.

- 26- KUTTING, B; DREXLER, H. UV-induced skin cancer at workplace and evidence-based prevention. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 83, n. 8, p. 843-854, 2010.
- 27- LEBOIT, PE, *et al.* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics os Skin Tumours, 2006.
- 28- LEE, Katie J.; SOYER, H. Peter. Cutaneous keratinocyte cancers of the head and neck: epidemiology, risk factors and clinical, dermoscopic and reflectance confocal microscopic features. **Oral Oncology**, [S.L.], v. 98, p. 109-117, nov. 2019. Elsevier BV.
- 29- LECAROS-ASTORGA, Darío A.; MOLINA-GUARNEROS, Juan A.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, Pedro; MARTIN-ARIAS, Luis H.; SAINZ-GIL, María. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: a case/non-case study. **Int. Journal Of Clinical Pharmacology And Therapeutics**, [S.L.], v. 59, n. 04, p. 280-288, 1 abr. 2021. Dustri-Verlgag Dr. Karl Feistle.
- 30- LONEY, T.; PAULO, M.s.; MODENESE, A.; GOBBA, F.; TENKATE, T.; WHITEMAN, D.C.; GREEN, A.C.; JOHN, S.M.. Global evidence on occupational sun exposure and keratinocyte cancers: a systematic review. **British Journal Of Dermatology**, [S.L.], v. 184, n. 2, p. 208-218, 30 jun. 2020. Oxford University Press (OUP).
- 31- MACHADO, Janaina Baptista. Práticas de enfermagem para prevenção do câncer de pele: uma análise por meio do modelo de promoção da saúde de Nola Pender. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva. 2021. 94p.
- 32- MACEDO DM; COSTA CS; VASCONCELLOS MRA; FERRAZ LB; ALMEIDA FA. Departamento de oncologia cutânea. **An Bras Dermatol**, v. 80, n. Supl 2, p. S77-188, 2005.

- 33- MARÇAL, Josenel Maria Barcelos. Avaliação da expressão de DLL3 em carcinoma de pequenas células do pulmão no sul do Brasil e sua correlação com EGFR, PDL-1, CICLIN D 1, marcadores neuroendócrinos e achados clínicos. Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor 2021.243p
- 34- MADANI, Shabnam; MARWAHA, Sangeeta; DUSENDANG, Jennifer R.; ALEXEEFF, Stacey; PHAM, Ngoc; CHEN, Elbert H.; HAN, Sandra; HERRINTON, Lisa J.. Ten-Year Follow-up of Persons With Sun-Damaged Skin Associated With Subsequent Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Jama Dermatology**, [S.L.], v. 157, n. 5, p. 559, 1 maio 2021. American Medical Association (AMA).
- 35- MARINHO, Mariana. Cuidados de enfermagem relacionados a dor aguda no paciente de terapia intensiva: uma revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação de Enfermagem e Licenciatura da Universidade Federal Fluminense. 2020. 55p.
- 36-
- 37- MARTINEZ, MAR; *et al.* Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. **An Bras Dermatol**. 2006;81:405-19.
- 38- NADHAN, Kumar S.; CHUNG, Christina L.; BUCHANAN, Erin M.; SHAVER, Christine; SHIPMAN, Scott; ALLAWH, Rina M.; HOFFMAN, Melissa L.; LIM, Geoffrey; ABDELMALEK, Mark; CUSACK, Carrie Ann. Risk factors for keratinocyte carcinoma skin cancer in nonwhite individuals: a retrospective analysis. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 81, n. 2, p. 373-378, ago. 2019. Elsevier BV.
- 39- PIRIE, Kirstin; BERAL, Valerie; HEATH, Alicia K.; GREEN, Jane; REEVES, Gillian K.; PETO, Richard; MCBRIDE, Penelope; OLSEN, Catherine M.; GREEN, Adèle C.. Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the uk million women study and meta-analysis of prospective studies. **British Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 119, n. 1, p. 114-120, 14 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC.
- 40- QUINN, AG; PERKINS, W. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumors. **Rook's textbook of dermatology**, v. 8., n. 1, p. 52, 2010.

- 41- ROLLISON, Dana E.; AMORRORTU, Rossybelle P.; ZHAO, Yayi; MESSINA, Jane L.; SCHELL, Michael J.; FENSKE, Neil A.; CHERPELIS, Basil S.; GIULIANO, Anna R.; SONDAK, Vernon K.; PAWLITA, Michael. Cutaneous Human Papillomaviruses and the Risk of Keratinocyte Carcinomas. **Cancer Research**, [S.L.], v. 81, n. 17, p. 4628-4638, 15 jul. 2021. American Association for Cancer Research (AACR).
- 42- SANTOS, Leila Cristina Oliveira Construção de instrumento sistematizado de enfermagem para near miss materno / Leila Cristina Oliveira Santos ; orientadora Iellen Dantas Campos Verdes Rodrigues. – São Cristóvão, SE, 2021. 65 f : il
- 43- SEVIIRI, Mathias; LAW, Matthew H.; ONG, Jue-Sheng; GHARAHKHANI, Puya; FONTANILLAS, Pierre; ASLIBEKYAN, Stella; AUTON, Adam; BABALOLA, Elizabeth; BELL, Robert K.; BIELENBERG, Jessica. A multi-phenotype analysis reveals 19 susceptibility loci for basal cell carcinoma and 15 for squamous cell carcinoma. **Nature Communications**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 325-333, 10 dez. 2022. Springer Science and Business Media LLC.
- 44- SILVEIRA, RCCP; GALVÃO, CM. O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências. **Acta Paul Enferm**, v. 18, n 3, p. 276-284, 2005.
- 45- TOFETTI, Maria Helena de Faria Castro; OLIVEIRA, Vanessa Roberta de. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele: The importance of the use of sunblocker to prevent the photoaging and skin cancer. **Revista Científica da Universidade de Franca, Franca (sp)**, v. 6, n. 1, p.59-66, jan. 2016.
- 46- TRAGER, Megan H.; GESKIN, Larisa J.; SAMIE, Faramarz H.; LIU, Liang. Biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer prevention and risk stratification. **Experimental Dermatology**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 4-12, 8 jun. 2020. Wiley.
- 47- WEI, Erin X.; LI, Xin; NAN, Hongmei. Having a first-degree relative with melanoma increases lifetime risk of melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 81, n. 2, p. 489-499, ago. 2019. Elsevier BV.
- 48- WHITTEMORE, R; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n 5, p. 546-53, 2005.

- 49- YÜLEK, Özden; BATUR, Şebnem; ÖZCAN, Kerem; YOL, Cansu; ÜLGEN, Övgü Aydın. Relationship between PD-L1 expression and prognostic factors in high-risk cutaneous squamous and basal cell carcinoma. **Bosnian Journal Of Basic Medical Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 894-900, 23 out. 2022.
- 50- ZINK, BS. Câncer de pele: a importância do seu diagnóstico, tratamento e prevenção. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 5, p. 76-83, 2014.