

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO  
ALEGRE – UFCSPA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Majoriê Mergen Segatto**

**Exposição a Pesticidas e o  
Desenvolvimento de Melanoma  
Cutâneo: um Estudo de Casos e  
Controles**

**UFCSPA**  
Universidade Federal de Ciências da Saúde  
de Porto Alegre

**Porto Alegre  
2013**

**Majoriê Mergen Segatto**

# **Exposição a Pesticidas e o Desenvolvimento de Melanoma Cutâneo: um Estudo de Casos e Controles**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo

**Porto Alegre  
2013**

“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”

*Ricardo Reis (Fernando Pessoa)*

## **Agradecimentos**

Dedico esse estudo aos pacientes. Sem a sua colaboração, a execução desse projeto não teria sido possível.

Primeiramente agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Renan Rangel Bonamigo, que desde os tempos da residência médica têm a minha admiração por ser um médico brilhante, pelo conhecimento que possui e ao mesmo tempo transmite e por sua ética. Obrigada pela oportunidade, pelos ensinamentos, pelo exemplo e pela disponibilidade.

Agradeço também aos colaboradores desse projeto. Ao Prof. Dr. Lucio Bakos, professor de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Prof. Dr. Luiz Campos, professor de Dermatologia e chefe do serviço de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Vocês foram fundamentais para a execução dessa pesquisa, permitindo a sua realização em outros centros.

À minha colega Clarissa Barlem Hohmann pela parceria, por compartilhar comigo os momentos difíceis e também as conquistas. À residente em Dermatologia da UFCSPA Karen Reetz Muller e à médica Manuela Martins Costa que me ajudaram com as coletas dos dados. Vocês foram muito importantes.

À estatística Luisa Jussara Coelho pela dedicação, paciência e colaboração.

Aos meus queridos pais, Gladis Mergen Segatto e Getúlio Antonio Segatto, pelo exemplo de caráter e determinação, pelo amor e pela paciência nos dias conturbados. Ao meu irmão, Pablo Mergen Segatto, pelo carinho e à

minha avó querida, Elvira Ensslin Mergen, meu exemplo de sensibilidade e amor.

Agradeço também a todos os meus amigos que me apoiaram nos momentos difíceis desse trabalho me proporcionando momentos alegres e descontraídos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA pela oportunidade, aos professores das disciplinas pelos ensinamentos e à Maristela Pasin por toda a dedicação e ajuda.

.

## Sumário

Lista de abreviaturas .....	VI
Resumo da dissertação .....	VII
1. Introdução .....	09
1.1 Melanoma cutâneo: aspectos gerais .....	09
1.2 Fatores de risco estabelecidos para o melanoma cutâneo.....	11
1.2.1 Fatores constitucionais – estudos .....	12
1.2.2 Fatores genéticos – estudos .....	16
1.2.2 Fatores ambientais – estudos .....	18
1.3 Fatores de risco e de proteção em estudo para o melanoma cutâneo..	22
1.4 Pesticidas: possível fator de risco.....	25
1.5 Referências bibliográficas .....	30
2. Objetivos .....	40
3. Artigo científico redigido em inglês .....	41
4. Considerações finais .....	63
5. Anexos.....	64
5.1 Protocolo de pesquisa, com o Termo de Consentimento.....	64
5.2 Aprovações em Comitês de Ética em Pesquisa.....	97
5.2.1 UFCSPA.....	97
5.2.2 PUCRS .....	100
5.2.3 HCPA .....	102
5.3 Quadro com doenças associadas na população estudada.....	104
5.4 Pôster apresentado em Evento.....	105

## Lista de abreviaturas

ACO: Anticoncepcional Oral

ACS: do inglês, *American Cancer Society*

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

AUC: do inglês, *Area Under Curve*

BRAF: do inglês, *isoform B of RAF-quinase*

CDK4: do inglês, *Cyclin-dependent Kinase 4*

CDKN2A: do inglês, *Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A.*

CPNM: Câncer de Pele Não Melanoma

DNA: do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*

DP: Doença de Parkinson

IARC: do ingles, *International Agency for Research on Cancer.*

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

INCA: Instituto Nacional do Câncer

MC1R: Receptor da melanocortina-1

MC: Melanoma Cutâneo

OMS: Organização Mundial da Saúde

OR: do inglês, *Odds-ratio*

PUCRS: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RR: Risco Relativo

RUV: Radiação Ultravioleta

RVD: Receptor da Vitamina D

SIR: do ingles, *Standardized Incidence Ratio*

SEER: do ingles, *Surveillance, Epidemiology, and End Results*

TRH: Terapia de Reposição Hormonal

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UVA: Ultravioleta A

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** o Melanoma Cutâneo (MC) é uma neoplasia de elevada letalidade, cuja incidência tem crescido nas últimas décadas. Fatores de risco como número de nevos, presença de nevos atípicos, cor dos cabelos e dos olhos, pele clara, fototipo, presença de sardas, história pessoal e familiar de melanoma, história pessoal de câncer de pele não-melanoma, exposição à radiação ultravioleta são bem conhecidos. No entanto, fatores potenciais de risco como o uso de pesticidas necessitam de estudos novos para confirmação.

**Objetivos:** Avaliar a possível associação entre os pesticidas domésticos e ocupacionais e o desenvolvimento de MC, em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

**Material e Métodos:** Estudo caso-controle, entre 2012 e 2013, em três centros de referência em Dermatologia em Porto Alegre, Brasil. Foram alocados 191 pacientes, entre casos e controles, com pareamento para sexo e idade. O principal desfecho foi o MC. Entre os fatores avaliados estavam a exposição a pesticidas domésticos e ocupacionais e os fatores de risco bem estabelecidos para MC. Testes para análises de associações e regressão logística binária foram empregados.

**Resultados:** Quando utilizados dentro de casa, o uso de pesticidas por > 10 anos e com frequência elevada ( $\geq 4$  vezes ao ano) foi associado a risco para MC (respectivamente, OR: 2,23; IC 95%: 1,44-6,87 e OR: 1,36; IC 95%: 1,08-3,96). O uso doméstico de pesticidas fora de casa não foi diferente entre os grupos. A exposição ocupacional aos pesticidas também foi maior entre portadores de MC (OR= 3,2; IC 95% 1,2-6,8).

**Conclusões:** O estudo aponta que os pesticidas domésticos usados internamente, de forma frequente e por tempo prolongado, e os pesticidas ocupacionais podem ser um fator de risco ambiental independente para o MC.

**Palavras-chave:** Pesticidas; Exposição; Melanoma; Risco.

## **1. Introdução**

### **1.1 Melanoma cutâneo: aspectos gerais**

Melanoma Cutâneo (MC) primário é um tumor maligno que se origina de células melanocíticas e envolve primariamente a pele. É responsável por 90% das mortes associadas com tumores cutâneos (Garbe e cols., 2012).

A incidência de MC tem crescido nas últimas décadas entre a população caucasiana, tornando-o umas das malignidades de maior crescimento nesse grupo, ultrapassado apenas pelo câncer de pulmão em mulheres (Gandini e cols., 2005a). Sendo a sexta neoplasia mais comum em homens e a quinta mais comum em mulheres, é previsto que o MC cause 5% dos cânceres de pele diagnosticados, porém seja responsável pela maior parte das mortes nesse grupo (Chen e cols., 2013).

As taxas de incidência na Europa, Estados Unidos da América e Austrália são, respectivamente, <10-20 casos por 100.000 habitantes, 20-30 casos por 100.000 habitantes e 50-60 casos por 100.000 habitantes (Garbe e cols., 2012). Segundo Purdue e cols. (2008) e Reed e cols. (2012), há uma tendência na acentuação do aumento da incidência em mulheres americanas jovens entre 15-49 anos. Entretanto, de acordo com os estudos de Tucker e cols (2009), a incidência após a quarta década é maior em homens.

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram previstos 6230 novos casos em 2012 para o Brasil, sendo 3170 em homens e 3060 em mulheres. As maiores taxas estimadas em homens e mulheres encontram-se nas regiões Sul e Sudeste do país (INCA, 2011).

Classicamente, o MC é subdividido de acordo com características clínicas e histopatológicas em quatro subtipos principais. O melanoma de espalhamento superficial inicia seu crescimento intraepidérmico de forma horizontal, clinicamente como uma mácula, que evolui progressivamente para placa e que, frequentemente, apresenta áreas de várias cores e de regressão. Histologicamente, há um componente epidérmico lateral e melanócitos pagetóides (Garbe e cols., 2012). É o mais comum entre os caucasianos correspondendo a 70% dos melanomas (Volkovova e cols., 2012).

Já no melanoma nodular, a fase de crescimento horizontal é ausente ou limitada à área por cima do nódulo e, no máximo, três cones interpapilares lateralmente, além da invasão nodular da derme (Rapini, 2007). Corresponde a 15 a 30% dos melanomas, e na clínica é observada uma lesão arredondada, nodular ou pendunculada, comumente marrom escura ou marrom avermelhada e ocasionalmente amelanótica (Volkovova e cols., 2012).

O melanoma lentigo maligno origina-se do lentigo maligno (melanoma *in situ*) e ocorre mais frequentemente em áreas expostas ao sol. Histologicamente, apresenta proliferação lentiginosa de melanócitos atípicos na junção dermo-epidérmica e elastose solar devido à exposição crônica ao sol (Garbe e cols., 2012). Esse tipo de melanoma constitui de 4 a 10% dos casos (Volkovova e cols., 2012).

Finalmente, o melanoma lentiginoso acral (2 a 8% dos melanomas) ocorre tipicamente em palmas, plantas e regiões subungueais principalmente de asiáticos e negros (Rapini, 2007; Volkovova e cols., 2012). Histologicamente, na fase intraepidérmica inicial, há pigmentação irregular e mal delimitada e na fase tardia o padrão nodular reflete o crescimento invasivo (Garbe e cols., 2012).

Além desses subtipos principais, há outras variantes raras como melanoma desmoplásico, amelanótico e polipoide que constituem menos de 5% dos casos (Gorbe e cols., 2012).

Uma vez que o melanoma é uma doença de elevada letalidade, a preocupação com diagnóstico precoce é de grande importância, pois pode alterar o prognóstico do paciente. O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom, se detectado nos estágios iniciais. Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevivência dos pacientes com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do mesmo. Segundo a *American Cancer Society* (ACS) a sobrevivência dos pacientes com MC para 5 e 10 anos é, respectivamente, 91% e 89% (ACS, 2012).

A detecção precoce do MC depende do reconhecimento e identificação de pacientes com alto risco (Russak and Rigel, 2012).

## **1.2 Fatores de risco estabelecidos para o melanoma cutâneo**

Os fatores de risco bem estabelecidos podem ser divididos em constitucionais, genéticos e ambientais.

Dentre os fatores constitucionais, estão o número de nevos, presença de nevos atípicos, cor dos cabelos e dos olhos, a pele clara, o fototipo baixo (baixa capacidade de bronzeamento após exposição solar) e a denominada UVB susceptibilidade, a presença de efélides, história pessoal e familiar de melanoma e história pessoal de câncer de pele não-melanoma (Bakos e cols., 2013). Entre os fatores genéticos estão a presença de genes mutados (*Cyclin-dependent Kinase Inhibitor 2A - CDKN2A*, *Cyclin-dependent Kinase 4 - CDK4*, *isoform B of RAF-quinase - BRAF*) e alguns de baixa penetrância, como o receptor da melanocortina-1 (*MC1R*) (Davies e cols., 2002;

Tucker, 2009). Entre os fatores de risco ambientais, o principal é a exposição à radiação ultravioleta (Gandini e cols., 2011b).

### **1.2.1 Fatores Constitucionais – estudos**

Entre caucasianos, um grande número de evidências sugere que o número de nevos melanocíticos representa ser um bom preditor de MC e que nevos atípicos desempenham um papel independente (Green e cols., 1985; Swerdlow e cols., 1986; Holly e cols., 1987; Grob e cols., 1990; Grulich e cols., 1996; Tucker e cols., 1997; Bataille e cols., 1998a ).

Um estudo caso-controle realizado por Bataille e cols. (1996) mostrou odds-ratio (OR) de 7,7 ( $p < 0.0001$ ) para o desenvolvimento de MC em pacientes com 100 ou mais nevos de 2 mm ou mais de diâmetro, quando comparados a pacientes com até quatro nevos. Outro estudo de caso-controle, publicado na mesma época, mostrou que o risco de melanoma foi 12 vezes maior em pacientes com 100 ou mais nevos, quando comparados com pacientes com menos de 10 nevos (Grulich e cols., 1996).

Uma metanálise realizada em 2005, que incluiu estudos transversais, casos-controle e de coorte, observou um padrão dose-resposta com aumento do risco relativo (RR) para o desenvolvimento do MC conforme o número de nevos comuns aumentava. Quando os indivíduos com até 15 nevos comuns em todo o corpo foram considerados como base, foi obtido um  $RR=1,47$  (1,36-1,59) para pacientes com 16-40 nevos comuns,  $RR=2,24$  (1,90-2,64) para aqueles com 41-60 nevos comuns,  $RR=3,26$  (2,55-4,15) para 61-80 nevos,  $RR=4,74$  (3,44-6,53) para 81-100 nevos e  $RR=6,89$  (4,63-10,25) para pacientes com 101-120 nevos comuns. Quando foi considerada apenas a presença de nevos comuns nas extremidades superiores, a associação entre melanoma e nevos comuns se confirma: o risco de pessoas com 11-

15 nevos comuns em seus membros superiores é 4,82 vezes o risco de pessoas sem nevos nesse local, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) variando entre 3,05 a 7,62. Em relação aos nevos atípicos, essa mesma metanálise mostrou que, entre 13 estudos com dados dicotômicos, a presença de qualquer nevo atípico aumentou o risco para melanoma em 10 vezes, quando comparados com a ausência de nevo atípico (RR=10,12; IC 95% 5,04-20,32). Quando foram avaliados 15 estudos com dados contínuos por número de nevos atípicos, pacientes com história de um nevo mostraram RR=1,60 (1,38-1,85) para desenvolver MC, aumentando para 10,49 (5,05-21,76) para aqueles com cinco nevos atípicos (Gandini e cols., 2005a).

Outra metanálise, mais recente, estimou que 42% dos melanomas foram atribuídos a ter 25 ou mais nevos comuns, com a fração atribuível a população de 0,15 (Olsen e cols., 2010a).

Considerando o fenótipo, fortes evidências também sugerem que características pigmentares são importantes na determinação da suscetibilidade ao melanoma em caucasianos (Chen e cols., 1996; Grulich e cols., 1996; Rodenas e cols., 1996; Wolf e cols., 1998; Carli e cols., 1999; Olsen e cols., 2010b).

Metanálise com o mesmo grupo de Gandini e cols. (2005c) avaliou 37 estudos que relataram cor dos olhos e risco de melanoma. Quando comparados com o grupo de olhos escuros, pacientes com olhos azuis tiveram um RR=1,47 (1,28-1,69) para MC, com olhos verdes tiveram um RR=1,61 (1,06-2,45) e com olhos castanhos claros um RR=1,52 (1,26-1,83). Quando todos os grupos foram reunidos em “olhos claros” e comparados com o grupo de olhos escuros, o RR para melanoma foi de 1,62 (1,44-1,81). Em metanálise mais recente, quando comparados a indivíduos de olhos escuros, pessoas com olhos azuis/azuis acinzentados e pessoas de olhos

verdes/cinzas/castanhos claro apresentaram, respectivamente, um RR=1,57 (1,39-1,78) e RR=1,51 (1,28-1,79) para melanoma (Olsen e cols., 2010b).

Em relação à cor dos cabelos, Gandini e cols. (2005c) revisaram 45 estudos e compararam diferentes cores de cabelos com o grupo de pessoas com cabelos escuros em relação ao RR para melanoma. Pacientes com cabelos ruivos tiveram o RR=3,64 (2,56-5,37), com cabelos loiros RR=1,96 (1,41-2,74) e com cabelos castanhos claros RR=1,62 (1,11-2,34). Quando esses três grupos foram reunidos em “cabelos claros” comparados ao grupo de cabelos escuros, o RR foi de 1,78 (1,63-1,95). Em metanálise do ano 2010 foram revisados 56 estudos que mostraram a associação de cor de cabelos com melanoma. Ao serem comparados com pessoas de cabelos escuros, os ruivos apresentaram RR=2,64 (2,25-3,10) para melanoma, os loiros RR=2,00 (1,47-2,73) e aqueles com cabelos castanhos RR=1,46 (1,26-1,68) (Olsen e cols., 2010b).

A mesma metanálise de Olsen e cols (2010b) também comparou o fototipo, de acordo com a classificação de Fitzpatrick (1988), com o risco de melanoma e mostrou que, quando comparadas ao grupo de fototipo IV, foi obtido um RR= 2,27 (1,77-2,92) para o fototipo I; 1,99 (1,62-2,45) para fototipo II e 1,35 (1,12-1,63) para fototipo III. Esses achados foram muito semelhantes aos de Gandini e cols. (2005c).

Quando se avaliou apenas a cor da pele, dicotomicamente em clara e escura, foi verificado um RR= 2,06 (1,68-2,52) (Gandini e cols., 2005c).

Olsen e cols (2010b) mostraram um RR= 1,99 (1,79-2,20) para o desenvolvimento de melanoma em pacientes com efélides, quando comparados àqueles sem as mesmas. Esses resultados confirmam os achados da metanálise anterior em que o RR foi de 2,10 (1,8-2,45) quando o grupo com alta de densidade de

efélides foi comparado ao grupo com baixa densidade de efélides (Gandini e cols., 2005c).

O maior risco para desenvolver melanomas em indivíduos de características pigmentares leves talvez esteja relacionado à incapacidade de se protegerem dos danos causados pela radiação ultravioleta, pois possuem menos melanina (substância efetiva contra os feitos danosos dos radicais de oxigênio que são gerados pela radiação ultravioleta) (Gilchrest e cols., 1999).

As ceratoses actínicas, mais comuns em indivíduos de pele clara e associadas à exposição solar crônica, reconhecidamente estão envolvidas com o aumento do risco para carcinomas de células escamosas (Harvey e cols., 1996; Salache, 2000). Entretanto, sua associação como marcador de risco para melanoma é menos conhecida. Alguns estudos evidenciaram o dano actínico como alto risco para melanoma, como os de Green e cols. (1986), Garbe e cols. (1994) e Bataille e cols. (1998b), enquanto outros demonstraram uma associação protetora (Halpern e cols., 1991; Moore e cols, 1997). Na metanálise de Gandini (2005c), a presença de lesões pré-malignas e lesões de câncer de pele não-melanoma (CPNM), comparado com o grupo sem essas lesões mostrou um RR de 4,28 (2,8-6,55), porém com heterogeneidade significativa. Em revisão sistemática mais recente que avaliou a associação entre CPNM com outras malignidades, pacientes com CPNM tiveram um RR=2,74 (2,49-3,02) para o desenvolvimento de melanoma, quando comparados a pacientes controles sem CPNM (Wheless e cols., 2010). No entanto, é importante ressaltar que os pacientes com CPNM, podem ser mais extensivamente examinados e, assim, o maior risco pode ser devido a um viés de detecção (Chen e cols., 2013).

Um estudo caso-controle recente em população brasileira avaliou o valor preditivo de vários fatores de risco para melanoma, verificados a partir de uma

metanálise com dados amostrais oriundos de população italiana. Nesse estudo foi observado que a melhor variável preditiva de risco para MC foi a cor dos cabelos com *Area Under Curve* (AUC) de 0,71 (IC 95% 0,62-0,79). Ao ser adicionada a presença de efélides, episódios de queimadura solar na infância, cor dos olhos e da pele, o valor preditivo aumentou para 85% (AUC=0,85; IC95% 0,77-0,91). Outras variáveis como número de nevos comuns, elastose solar, história familiar e lesões pré-malignas não melhoraram a capacidade preditora (Bakos e cols., 2013). Os resultados desse estudo validaram aqueles encontrados em uma população italiana, sendo um método simples para a identificação de pacientes em risco para melanoma e para a realização de medidas preventivas (Fortes e cols., 2010).

### **1.2.2 Fatores Genéticos – estudos**

Aproximadamente 8-12% dos pacientes com melanoma possuem história familiar (Manson e cols., 2000). De acordo com os estudos, há um aumento de aproximadamente duas vezes no risco em pessoas com história familiar da neoplasia, definida como pelo menos um familiar de primeiro grau com o diagnóstico de MC (Ford e cols., 1995; Rutter e cols., 2004; Gandini e cols., 2005c). Em relação à história pessoal de melanoma, estudos estimaram um alto risco de melanoma associado à história prévia do mesmo (Tucker e cols., 1985; Rhodes e cols., 1987).

No que se refere às mutações somáticas, um gene que está relacionado ao melanoma em cerca de 50 a 60% dos casos é o *BRAF* (Davies e cols., 2002; Garbe e cols., 2012). De todas as mutações ativadoras do *BRAF*, a mutação transicional no nucleotídeo 1799 (T-A), também conhecida como *BRAF-V600E*, é a mais comum (Safaei e cols., 2012). Essa mutação é o alvo do tratamento com alguns inibidores altamente seletivos, como o vemurafenibe (Garbe e cols., 2012).

Quando o melanoma ocorre em idade precoce, quando há múltiplos diagnósticos de MC em um lado da família ou quando o indivíduo tem múltiplos diagnósticos primários de MC, devemos considerar o envolvimento de mutações nas células germinativas (Udayakumar e Tsao, 2009).

Dois principais genes de alta suscetibilidade foram identificados: o *CDKN2A*, que codifica a proteína p16 e a proteína p14, e o *CDK4* que participa da via do retinoblastoma (Tucker, 2009). Os produtos desses genes estão envolvidos na supressão tumoral, e sua mutação gera uma divisão celular descontrolada e desenvolvimento tumoral (Chen e cols., 2013). Mutações no *CDKN2A* são responsáveis por 20 a 40% dos melanomas hereditários e 0,2 a 1% de todos os melanomas (Begg e cols., 2005). Já a mutação no *CDK4* é bem mais rara (Tucker, 2009; Russak e Rigel, 2012).

Além disso, polimorfismos específicos no receptor da melanocortina-1 (*MC1R*), um dos genes principais que regula a cor da pele, tem sido associados ao melanoma. (Raimondi e cols., 2008). Polimorfismos genéticos no *MC1R* foram encontrados em 80% dos indivíduos com cabelo ruivo, pele clara e baixa capacidade de bronzeamento; no entanto, estão presentes em apenas 20% dos indivíduos de cabelo castanho ou preto, e são raros (4%) em pessoas que bronzeiam facilmente (Valverde e cols., 1995).

Um estudo caso-controle realizado no sul do Brasil analisou 33 casos de melanoma (5 pacientes com melanoma primário múltiplo e 29 com melanoma familiar) e não encontrou mutações nos genes de alta susceptibilidade (*CDKN2A* e *CDK4*) nas famílias em estudo. No entanto, 72,8% dos casos e 70,4% dos controles demonstraram ser portadores de pelo menos uma variante infrequente no *MC1R* ( $p=0,372$ ). Além disso, foi observada uma tendência para uma associação de risco

entre o melanoma e as variantes do *MC1R* G274A e C451T ( $p=0,159$  e  $p=0,188$ , respectivamente) e uma tendência linear para o número de variantes infrequentes de alto risco do *MC1R* presentes ( $p=0,071$ ). Esses dados sugerem que genes de baixa penetrância sejam um fator etiológico relevante nessa população e que fatores de risco ambientais como exposição solar e índice de radiação ultravioleta possam ter um papel principal no desenvolvimento do melanoma (Grazziotin e cols., 2013).

Outro estudo analisou 13 indivíduos de seis famílias do Uruguai, região próxima ao sul do Brasil, e encontrou mutações deletérias no *CDK2NA* em cinco das seis famílias e também seis diferentes variantes do *MC1R* (Larre Borges e cols., 2009).

### **1.2.3 Fatores Ambientais - estudos**

O maior fator de risco ambiental para o melanoma é a radiação ultravioleta (Tucker, 2009). Em 1992, a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) concluiu que havia evidências suficientes da carcinogenicidade da exposição solar em humanos (IARC, 1992). Apesar das dificuldades em estimar a exposição solar, uma metanálise demonstrou aumento do risco para o melanoma (Gandini e cols., 2005b). Nesse estudo, a exposição solar intermitente foi considerada como as atividades recreacionais (banhos de sol, esportes aquáticos e férias em locais ensolarados). A exposição solar crônica foi considerada como a de cunho ocupacional, e a exposição solar total a combinação de ambas. A exposição solar total foi associada ao aumento modesto no risco de melanoma com  $RR= 1,34$  (1,02-1,77) e a exposição solar intermitente ao um aumento maior do risco ( $RR= 1,61$ ; IC 95%= 1,31-1,99). Entretanto, a exposição solar crônica não foi associada a aumento de risco ( $RR= 0,95$ ; IC 95%= 0,87-1,04). Contudo, houve heterogeneidade nos estudos incluídos na análise. Esses resultados confirmam os achados em estudos prévios, que mostraram

forte evidência para um risco aumentado de melanoma relacionado à exposição intermitente ao sol, enquanto a relação com a exposição crônica e total ao sol é muito mais variável (OR entre 0,30 a 2,48 e 0,38 a 5,40, respectivamente) (Elwood e cols., 1985; Graham e cols., 1985; Dubin e cols., 1986; Green e cols., 1986; Grob e cols., 1990; White e cols., 1994; Chen e cols., 1996; Rodenas e cols., 1996; Dabkowski e cols., 1997; Autier e Dore, 1998; Rosso e cols., 1998; Walter e cols., 1999).

Em relação à história de queimaduras solares, na metanálise de Gandini e cols. (2005c), houve aumento de risco em quase todos os estudos incluídos (RR= 2,03; IC 95% 1,73-2,37) e a latitude afetou a sua estimativa de risco. Latitudes acima de 46° tiveram estimativas maiores do que latitudes mais baixas. Além disso, quando considerada a época da queimadura solar (infância ou vida adulta), não houve diferença significativa e ambas pareceram ser importantes. Dennis e cols. (2008) encontraram relação entre dose-resposta entre o número de queimaduras e o risco de melanoma em todos os períodos da vida (infância, adolescência e vida adulta). Conseqüentemente, apesar das queimaduras solares na infância serem um importante fator de risco para melanoma, evidências crescentes sugerem que esse risco ocorre em todos os períodos da vida.

Em populações de pele clara, a radiação ultravioleta pelo uso de camas e lâmpadas de bronzeamento se tornou a principal fonte de exposição não solar. A quantidade de ultravioleta A (UVA) emitida em camas de bronzeamento pode ser 10-15 vezes maior que a luz solar ao meio-dia no mar mediterrâneo (Boniol e cols., 2012). Em 2009, a *IARC* classificou todo o espectro ultravioleta e o bronzeamento artificial como carcinogênico a humanos (El Ghissassi e cols., 2009).

Três revisões recentes confirmam essa afirmação. Segundo Cust e cols. (2011), as pessoas que já realizaram bronzeamentos artificiais possuem risco aumentando

para melanoma (OR= 1,41), em relação àqueles que nunca realizaram. Em uma metanálise, Boniol e cols (2012) revisaram 27 estudos e verificaram RR= 1,20 (1,08-1,34) para melanoma comparando aqueles que já realizaram com os que nunca realizaram bronzeamento artificial. Considerando apenas o grupo que se expôs antes dos 35 anos em relação àqueles que nunca se expuseram, o risco quase dobra (RR= 1,87; IC95%= 1,08 a 2,48).

Um grande estudo caso-controle do *Nurses Health Study*, publicado em 2006, encontrou uma OR= 2,06 (1,3-3,26) para melanoma naqueles que já se submeteram a câmeras de bronzeamento, comparado àqueles que nunca o fizeram (Han e cols., 2006). Possivelmente, o aumento da incidência de MC em mulheres jovens pode estar relacionado ao uso de câmeras de bronzeamento (Russak e Rigel, 2012).

A partir dos resultados dos estudos sobre fatores de risco para MC, fica evidente que há diferentes expressões fenotípicas em pacientes de alto risco para o desenvolvimento da neoplasia.

O modelo de dois caminhos divergentes foi proposto para contextualizar o desenvolvimento do melanoma cutâneo (Green, 1992; Whitemann e cols., 1998; Whitemann e cols., 2003). Neste modelo, a hipótese é de que pessoas com pouca propensão para proliferação melanocítica necessitem exposição solar crônica para promover a expansão clonal das células melanocíticas epidérmicas transformadas. Em tal grupo, os melanomas que se desenvolveriam em áreas mais fotoexpostas, como a face, seriam mais comumente do subtipo lentigo maligno e ocorreriam em pessoas mais velhas, com história de fotodano e CPNM. Em contraste, aqueles com alta propensão à proliferação melanocítica (grande número de nevos), a exposição solar é necessária apenas como evento inicial para a carcinogênese, após o qual fatores do hospedeiro comandariam o desenvolvimento do melanoma. Esse grupo

de pacientes estaria mais vulnerável a desenvolver o melanoma dos subtipos histológicos nodular e de espalhamento superficial, em áreas com grande número de nevos e com exposição solar intermitente como o dorso.

Essa diferença entre os tipos de melanoma pode ser sustentada pelo fato de que o melanoma imunopositivo para p53 (reativos imunoistoquimicamente) foi associado com incapacidade de bronzeamento (OR= 6,8) e história de CPNM (OR= 3,2), enquanto fatores como a densidade de nevos e propensão para efélides foram fortemente associados com melanomas imunonegativos para p53 (OR= 8,6 para >25 nevos; OR= 3,0 para muitas efélides faciais) (Whitemann e cols., 1998).

Caini e cols. (2009) avaliaram se os fatores de risco para melanoma modificavam de acordo com o local da neoplasia. O alto número de nevos foi fortemente associado com MC em locais geralmente não expostos ao sol ( $p < 0,001$ ), confirmando que indivíduos com alta propensão à proliferação melanocítica tendem a desenvolver melanoma em áreas de exposição solar intermitente.

Em concordância com esses achados, outro estudo encontrou associação positiva entre contagem de nevos nas extremidades superiores e o MC situado em tronco e extremidades inferiores, enquanto que a associação com MC de cabeça e pescoço, apesar de positiva, foi bem mais fraca (Olsen e cols., 2009).

Segundo Carli e cols. (1999), a hipótese de dois tipos de melanomas também é sustentada por dois processos patogênicos distintos: melanoma associado a nevo (altamente relacionado com queimaduras solares) e melanoma não associado à lesão precursora, denominado “de novo” (pouco relacionado com queimaduras solares).

Dessa forma, especula-se que o melanoma “de novo” seja imunopositivo para o p53, esteja associado à exposição solar crônica e à incapacidade de bronzear e ocorra em indivíduos com ceratoses actínicas. Melanomas associados a nevos devem

ser imunonegativos para p53 e devem estar associados à exposição solar intermitente e à alta densidade de nevos.

### **1.3 Fatores de risco e de proteção em estudo para o melanoma cutâneo**

Além dos fatores de risco bem estabelecidos descritos acima, outros fatores ainda estão em estudo.

A respeito do uso de protetores solares, seu papel ainda não está bem definido na proteção contra o melanoma (Naylor e Farmer, 1997; Volkovova e cols., 2012). Alguns estudos revelam o aumento do risco em pessoas que usam protetores solares (Weinstock, 1999; Vainio e Bianchini, 2000; Westerdahl e cols., 2000). No entanto, outros estudos afirmam o contrário (Rodenas e cols., 1996; Espinosa Arranz e cols., 1999; Moloney e cols., 2002). Essa discrepância pode ser causada por erros metodológicos e pelas diferenças na frequência de uso, quantidades usadas e diferentes fatores de proteção.

Recentemente, uma metanálise revisou a associação de Doença de Parkinson (DP) com várias malignidades. A única malignidade com aumento de risco foi o MC. Foram revisados oito estudos e o RR para pacientes com DP e desenvolvimento de melanoma foi de 1,56 (1,27-1,91) (Bajaj e cols., 2010). No entanto, esses resultados precisam ser avaliados com cautela e necessitam estudos maiores e melhor desenhados.

Outro estudo recente avaliou o possível efeito protetor dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e o risco de câncer de pele e encontrou um RR incidente de 0,87 (0,8-0,95) naqueles que já usaram mais de duas prescrições de AINE comparado àqueles que usaram duas ou menos prescrições (Johannesdottir e cols., 2012).

Em relação ao tabagismo, seu papel ainda é controverso no melanoma. Vários estudos mostram uma associação pequena e inversa (Siemiatycki e cols., 1995; De Hertog e cols., 2001; Odenbro e cols., 2007; Kessides e cols., 2011). Delancey e cols. (2011) analisaram duas coortes. A mortalidade por melanoma foi avaliada em uma coorte de 521.555 homens, 685.748 mulheres em 24 anos de seguimento e foi menor em fumantes do que em não fumantes: 0,77 (0,62-0,94) em homens e 1,04 (0,82–1,32) em mulheres e teve uma tendência a ser menor em ex-fumantes do que em não fumantes: 0,86 (0,73-1,01) em homens e 0,83 (0,65-1,06) mulheres ex-fumantes. A incidência de melanoma foi avaliada em outra coorte de 184.190 participantes com seguimento de 13 anos e foi menor em fumantes do que em não fumantes: 0,70 (0,48-1,02) para homens e 0,50 (0,30-0,83) para mulheres e não houve diferença na incidência entre ex-fumantes e não fumantes. No entanto, a falta de relação clara entre dose-resposta e os resultados inconsistentes, enfraquecem a evidência de causalidade.

Em relação ao uso de álcool, a sua relação com o MC foi avaliada em um estudo de coorte com 59.575 mulheres em pós-menopausa em 10,2 anos de seguimento. Foi observado que em mulheres que consumiram sete ou mais doses por semana o risco de MC foi de 1,64 (1,09-2,49;  $p=0,0013$ ) quando comparado àquelas não consumidoras de álcool (Kubo e cols., 2013).

Há controvérsia também sobre o uso de estrógenos. A possibilidade da relação com o melanoma surgiu a partir de casos relatados na gestação, observação de hiperpigmentação durante o uso de anticoncepcional oral (ACO) e relatos de escurecimento e aumento de nevos na gestação (Byrd e McGanity, 1954; Conybeare, 1964; Osterlind e cols., 1988). Em metanálise recente que incluiu 36 estudos observacionais, incluindo 5.626 casos de melanoma, não foi encontrada associação

entre uso de ACO e Terapia de Reposição Hormonal (TRH) e melanoma (Gandini e cols., 2011a). Esses resultados corroboram os de duas metanálises prévias e de um ensaio clínico randomizado, concluindo que não há aumento de risco de melanoma com o uso de ACO e TRH (Pfahlberg e cols., 1997; Karagas e cols., 2002; Tang e cols., 2011).

Vários estudos casos-controle tem explorado a possível associação do receptor da vitamina D (RVD) e seus polimorfismos com MC. Dos seis potenciais polimorfismos do RVD que estão em investigação, um em particular mostrou associação positiva com o MC: o polimorfismo FokI mostrou uma OR= 1,19 (1,05-1,35) (Randerson-Moor e cols., 2009). Em contraste, o polimorfismo BsmI mostrou um efeito protetor, com OR= 0,81 (0,72-0,92) (Randerson-Moor e cols., 2009). Esses achados corroboram aqueles publicados por metanálise em 2009 (Gandini e cols., 2009). Já em relação à ingestão de vitamina D, um estudo de 2009 revisou os dados da base *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) e comparou o diagnóstico de MC na população que se encontrava no quartil superior de ingestão de vitamina D com a população no quartil inferior e não encontrou diferença (Asgari e cols., 2009). No entanto, essa associação é menos clara.

Ainda em estudo, o tipo de dieta pode ser outro fator associado ao desenvolvimento de melanoma (Jensen e cols., 2010).

É possível que determinados hábitos alimentares, como aqueles com uma ampla variedade de agentes antioxidantes naturais (vitaminas C, E, carotenóides e fenóis) na sua composição, constituam-se em fator de proteção para o desenvolvimento do MC, pois é reconhecido o papel destes antioxidantes em mecanismos de defesa contra o dano oxidativo (Beisel e cols., 1981).

Por outro lado, o tipo específico de gordura também pode ter papel importante no risco de melanoma. Reações de gorduras poliinsaturadas com oxigênio molecular, incluindo alterações no metabolismo de prostaglandinas, podem promover formação de radicais livres que, por sua vez, resultam em dano à membrana da célula e ao seu DNA. Portanto é plausível especular que uma dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados e pobre em antioxidantes estimule a iniciação do tumor e sua progressão através da regulação de ambas as vias da ciclo-oxigenase e da imunovigilância (Beisel e cols., 1981).

#### **1.4 Pesticidas: possível fator de risco**

É importante ressaltar outro possível fator de risco: os pesticidas. Eles são encontrados no ar, no solo, nas águas e nos tecidos de animais e de humanos pelo mundo todo. Eles cobrem uma ampla gama de componentes usados em controles de pragas, incluindo inseticidas (artrópodos), fungicidas (fungos), herbicidas (ervas daninhas), rodenticidas (ratos), moluscidas (caracóis) e outros (Anwar, 1997).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), pesticida é definido “como qualquer substância ou mistura de substâncias destinada à prevenção, destruição ou controle de qualquer peste, incluindo vetores de doenças humanas e animais, espécies de plantas indesejadas ou animais que causam prejuízo durante a produção, processamento, armazenamento, transporte e comercialização de alimentos, produtos agrícolas, madeira e rações de animais” (OMS, 1990).

As principais classes de componentes que têm sido usadas como inseticidas são os organoclorados, organofosforados, carbamato e componentes piretróides, além de vários componentes inorgânicos. Os pesticidas lipossolúveis e, em algum grau, os pesticidas hidrossolúveis são absorvidos pelo contato com a pele, mesmo

intacta. Ferimentos e abrasões podem facilitar a penetração na pele (Anwar, 1997). Todos os pesticidas são tóxicos por definição, sendo o risco relacionado com o grau de toxicidade química e com a exposição (IARC, 1991; Dich e cols., 1997).

A associação de pesticidas com câncer não é original. A partir de estudos animais, muitos pesticidas, como os organoclorados, creosoto e sulfalato foram considerados carcinogênicos. Outros, incluindo diclorodifeniltricloroetano, clordane e lindane, promovem a formação de tumores (Dich e cols., 1997).

Embriologicamente, os melanócitos são derivados das células nervosas, a partir de ambas as regiões (superior e inferior) da crista neural. Uma vez que o precursor celular dos melanócitos, o melanoblasto, é uma célula nervosa diferenciada, e o objetivo específico da maioria dos inseticidas, de acordo com a IARC (1991) é o sistema nervoso, poder-se-ia supor que pesticidas, particularmente inseticidas, afetam a função dos melanócitos antes deles ascenderem até a derme. Ademais, é sugerido que os melanócitos são extremamente suscetíveis aos perigosos efeitos dos radicais livres (Grammatico e cols., 1998).

Pesticidas, particularmente herbicidas, tem sido associados com diminuição da imunidade mediada pelas células T e com aumento da produção de radicais livres. Herbicidas do tipo clorofenoxi têm sido associados com diminuição do número de células T CD4+, células T CD8+, linfócitos T citotóxicos e células natural Killer (células de primeira linha de defesa contra neoplasias e infecções virais do sistema imune) em agricultores após 12 dias, e novamente 50-70 dias após a exposição (Faustini e cols., 1996).

Um estudo *in vitro* sugeriu que os herbicidas também diminuem a produção de citocinas (interferon gama e fator de necrose tumoral alpha) (Hooghe e cols., 2000). A partir destes dados, uma hipótese possível é de que o efeito dos pesticidas sobre a

imunidade poderia levar a uma pobre resposta imune às células displásicas na pele. A exposição da derme à hidrazida maleica e ao acefato pode inibir a atividade da superóxido dismutase, uma enzima antioxidante (Anwar, 1997).

Ao longo do tempo, muitos estudos sugeriram uma relação entre pesticidas e o aumento do risco para MC. Em um estudo, o excesso de risco para MC foi encontrado nos arredores de uma fábrica de pesticidas (Wilkinson e cols., 1997). Em outro, o melanoma foi relatado como a principal neoplasia em plantadores de bananas com alta exposição a pesticidas (Wesseling e cols., 1996).

O excesso do risco para câncer de pele, incluindo melanoma, também foi encontrado nas regiões de plantação de café, onde foram usados arseniatos de chumbo e paraquat (Wesseling e cols., 1999). Compostos de arsênico são sabidamente carcinógenos para pele (IARC, 2012). O paraquat é extensivamente utilizado nas culturas de café e banana, e queimaduras químicas com estes herbicidas são comuns (Van Wendel de Joode e cols., 1996). Além disso, Akhtar e cols. (2004) encontraram um aumento na incidência do MC em veteranos da guerra do Vietnã que realizaram pulverização aérea com pesticidas. Outras publicações sugerem que fazendeiros, veterinários e agricultores possuem um risco aumentado para melanoma devido ao uso de pesticidas (Linnet e cols., 1995; Miller e Beaumont, 1995; Travier e cols., 2003).

Um estudo caso-controle realizado nos estados norte-americanos da Carolina do Norte e Iowa e que alocou 57310 aplicadores de pesticidas entre 1993 e 1997, mostrou associação significativa entre MC e carbamatos, como o maneb/macozeb (63 dias de exposição: OR= 2,4; IC95%: 1,2 a 4,9; p=0,006) e o carbaril ( $\geq$  56 dias de exposição: OR= 2,4; IC95%: 1,3 a 4,4; p=0,003) e os organofosforados, como o

paration ( $\geq 56$  dias de exposição: OR=1,7; IC95%: 1,1 a 2,5;  $p=0,013$ ) (Dennis e cols., 2010).

Em um estudo de coorte realizado da Finlândia com aproximadamente 120.000 homens e 85.000 mulheres agricultores, foi observado um pequeno aumento na incidência de melanoma cutâneo (Pukkala e Notkola, 1997). Entre os agricultores licenciados para o uso de pesticidas na região do Piemonte, na Itália, foi igualmente relatado risco aumentado para melanoma e outros cânceres de pele (SIR 1,7;  $p<0,05$ ) (Corrao e cols., 1989).

No entanto, um estudo caso-controle de pacientes com melanoma uveal não mostrou associação positiva entre atividades de silvicultura e agricultura e exposição a pesticidas com o melanoma (Behrens e cols, 2012).

Estudo caso-controle realizado em 2007 avaliou a associação de MC e exposição a pesticidas residenciais e encontrou aumento de risco para o uso frequente ( $\geq 4$  vezes ao ano) de pesticidas quando comparado ao uso raro ( $\leq 1$  vez ao ano) com OR= 2,18 (1,07-4,43), após ajuste para sexo, idade, nível educacional, exposição solar e características pigmentares. Além disso, os indivíduos expostos por 10 anos ou mais tiveram um risco 2,5 vezes maior do que aqueles expostos por menos de 10 anos (OR= 2,46; IC95%: 1,23-4,94) (Fortes e cols., 2007).

Outro estudo caso-controle de Gallagher e cols. (2011) mostrou associação forte entre melanoma e níveis plasmáticos de compostos organoclorados, mesmo após ajuste para exposição solar e sensibilidade ao sol (OR ajustada: 7,02; IC 95%: 2,30-21,43).

A radiação solar pode ser uma explicação plausível para o excesso de risco para melanoma encontrado em agricultores, mas os pesticidas também podem exercer algum papel. Um estudo conduzido entre trabalhadores da manufatura de

paraquat demonstrou alta prevalência de hiperkeratoses em trabalhadores expostos à centrifugação e/ou cristalização, independentemente da duração da exposição ao sol (Wang e cols., 1987).

Uma vez que a radiação ultravioleta e os pesticidas estão associados com supressão imune, pode-se pensar que ambos os fatores, provavelmente de forma sinérgica, contribuem para a disfunção das células T, observada no melanoma (Donawho e Wolf, 1996; Faustini e cols., 1996; Nishigori e cols., 1996; Colosio e cols., 1999; Garssen e cols., 2000; Hooghe e cols., 2000). Tem-se sugerido que a exposição da pele a antígenos, além da imunossupressão induzida por radiação ultravioleta, também ative mecanismos imunes supressivos. (IARC, 1992).

Diante das controversas, é importante que novos estudos sejam realizados para investigar essa possível associação.

## 1.5 Referências Bibliográficas

Akhtar FZ, Garabrant DH, Ketchum NS, Michalek JE. Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med.* 2004 Feb;46(2):123-36.

American Cancer Society (US) - ACS. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta, 2012. Disponível em: [http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiology\\_surveillance/documents/document/acspc-031941.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiology_surveillance/documents/document/acspc-031941.pdf). Acesso em 14 set 2013.

Anwar WA. Biomarkers of human exposure to pesticides. *Environ Health Perspect.* 1997 Jun;105 Suppl 4:801-6.

Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *J Invest Dermatol.* 2009 Jul;129(7):1675-80.

Autier P, Dore JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. EPIMEL and EORTC Melanoma Cooperative Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Int J Cancer.* 1998 Aug;77(4):533-7.

Bajaj A, Driver JA, Schernhammer ES. Parkinson's disease and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2010 May;21(5):697-707.

Bakos L, Mastroeni S, Bonamigo RR, Melchi F, Pasquini P, Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population. *An Bras Dermatol.* 2013 Mar-Apr;88(2):226-32.

Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, Swerdlow AJ, Pinney E, Griffiths K, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Br J Cancer.* 1996 Jun;73(12):1605-11.

Bataille V, Grulich A, Sasieni P, Swerdlow A, Newton Bishop J, McCarthy W, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer.* 1998 (a);77(3):505-10.

Bataille V, Sasieni P, Grulich A, Swerdlow A, McCarthy W, Hersey P, et al. Solar keratoses: a risk factor for melanoma but negative association with melanocytic naevi. *Int J Cancer.* 1998 (b);78(1):8-12.

Begg CB, Orlow I, Hummer AJ, Armstrong BK, Krickler A, Marrett LD, et al. Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Oct 19;97(20):1507-15.

Behrens T, Lynge E, Cree I, Lutz JM, Eriksson M, Guenel P, et al. Pesticide exposure in farming and forestry and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control.* 2012 Jan;23(1):141-151

Beisel WR, Edelman R, Nauss K, Suskind RM. Single-nutrient effects on immunologic functions. Report of a workshop sponsored by the Department of Food and Nutrition and its nutrition advisory group of the American Medical Association. *JAMA*. 1981 Jan 2;245(1):53-8.

Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ* . 2012 Jul; 345:e4757.

Byrd BF Jr, McGanity WJ. The effect of pregnancy on the clinical course of malignant melanoma. *South Med J*. 1954 Mar;47(3):196-200.

Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fargnoli MC, Boniol M, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(17):3054-63.

Carli P, Massi D, Santucci M, Biggeri A, Giannotti B. Cutaneous melanoma histologically associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1999 Apr;40(4):549-57.

Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the Epidemiology of Melanoma. *Curr Dermatol Rep*. 2013 Mar;2(1):24-34.

Chen YT, Dubrow R, Holford TR, Zheng T, Barnhill RL, Fine J, et al. Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer*. 1996 Sep;67(5):636-43.

Colosio C, Corsini E, Barcellini W, Maroni M. Immune parameters in biological monitoring of pesticide exposure: current knowledge and perspectives. *Toxicol Lett*. 1999 Sep;108(2-3):285-95.

Conybeare RC. Malignant Melanoma and Pregnancy: Report of 3 Cases. *Obstet Gynecol*. 1964 Sep;24:451-4.

Corrao G, Calleri M, Carle F, Russo R, Bosia S, Piccioni P. Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environ Health* .1989 Jun;15(3):203-9.

Cust AE, Armstrong BK, Goumas C, Jenkins MA, Schmid H, Hopper JL, et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer*. 2011 May 15;128(10):2425-35.

Dabkowski J, Omulecki A, Zalewska A. Identification of melanoma risk factors in the Polish population. *Dermatol Surg*. 1997 Nov;23(11):1039-42.

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002 Jun;417(6892):949-54.

De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan;19(1):231-8.

DeLancey JO, Hannan LM, Gapstur SM, Thun MJ. Cigarette smoking and the risk of incident and fatal melanoma in a large prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2011 Jun;22(6):937-42.

Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2008 Aug;18(8):614-27.

Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MC. Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 2010 Jun;118(6):812-7.

Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):420-43.

Donawho C, Wolf P. Sunburn, sunscreen, and melanoma. *Curr Opin Oncol*. 1996 Mar;8(2):159-66.

Dubin N, Moseson M, Pasternack BS. Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. *Recent Results Cancer Res*. 1986;102:56-75.

El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol*. 2009 Aug;10(8):751-2.

Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JC. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure--the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer*. 1985 Apr 15;35(4):427-33.

Espinosa Arranz J, Sanchez Hernandez JJ, Bravo Fernandez P, Gonzalez-Baron M, Zamora Aunon P, Espinosa Arranz E, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res. Int J Cancer*. 1999 Apr;9(2):199-205.

Faustini A, Settini L, Pacifici R, Fano V, Zuccaro P, Forastiere F. Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations. *Occup Environ Med*. 1996 Sep;53(9):583-5.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988 Jun;124(6):869-71.

Ford D, Bliss JM, Swerdlow AJ, Armstrong BK, Franceschi S, Green A, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer*. 1995 Aug 9;62(4):377-81.

Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Alotto M, Antonelli G, et al. The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer*. 2007 Apr;43(6):1066-75.

Fortes C, Mastroeni S, Bakos L, Antonelli G, Alessandrini L, Pilla MA, et al. Identifying individuals at high risk of melanoma: a simple tool. *Eur J Cancer Prev.* 2010 Sep;19(5):393-400.

Gallagher RP, Macarthur AC, Lee TK, Weber JP, Leblanc A, Mark Elwood J, et al. Plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma: a preliminary study. *Int J Cancer.* 2011 Apr;128(8):1872-80.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005 (a) Jan;41(1):28-44.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005 (b) Jan;41(1):45-60.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer.* 2005 (c) Sep;41(14):2040-59.

Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009 Mar;45(4):634-41.

Gandini S, Iodice S, Koomen E, Di Pietro A, Sera F, Caini S. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women: current review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2011(a) Nov;47(17):2607-17.

Gandini S, Autier P, Boniol M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011(b) Dec;107(3):362-6

Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, et al. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol.* 1994 May;102(5):695-9.

Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer.* 2012 Oct;48(15):2375-90.

Garssen J, van Steeg H, de Gruijl F, de Boer J, van der Horst GT, van Kranen H, et al. Transcription-coupled and global genome repair differentially influence UV-B-induced acute skin effects and systemic immunosuppression. *J Immunol.* 2000 Jun;164(12):6199-205.

Gilchrist BA, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999 Apr;340(17):1341-8.

Graham S, Marshall J, Haughey B, Stoll H, Zielezny M, Brasure J, et al. An inquiry into the epidemiology of melanoma. *Am J Epidemiol.* 1985 Oct;122(4):606-19.

Grammatico P, Maresca V, Roccella F, Roccella M, Biondo L, Catricala C, et al. Increased sensitivity to peroxidizing agents is correlated with an imbalance of antioxidants in normal melanocytes from melanoma patients. *Exp Dermatol*. 1998 Aug;7(4):205-12.

Grazziotin TC, Rey MC, Bica CG, Pinto LA, Bonamigo RR, Puig-Butille JA, et al. Genetic variations of patients with familial or multiple melanoma in Southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Feb;27(2):e179-85

Green A, MacLennan R, Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Int J Cancer*. 1985 Mar;35(3):297-300.

Green A, Bain C, McLennan R, Siskind V. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Recent Results Cancer Res*. 1986;102:76-97.

Green A. A theory of site distribution of melanomas: Queensland, Australia. *Cancer Causes Control*. 1992 Nov;3(6):513-6.

Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM, et al. Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer*. 1990 Jul;66(2):387-95.

Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, Newton-Bishop JA, Cuzick J, Hersey P, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: a case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer*. 1996 Aug;67(4):485-91.

Halpern AC, Guerry Dt, Elder DE, Clark WH, Jr., Synnestvedt M, Norman S, et al. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol*. 1991 Jul;127(7):995-9.

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 Dec;35(6):1514-21.

Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer*. 1996 Oct;74(8):1308-12.

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN, Chiu SH. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1987 Sep;17(3):459-68.

Hooghe RJ, Devos S, Hooghe-Peters EL. Effects of selected herbicides on cytokine production in vitro. *Life Sci*. 2000 May;66(26):2519-25.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 107 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>. Acesso em 20 de set 2013.

International Agency for Research on Cancer- IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1991;53:1-612. Disponivel em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/mono53.pdf>

International Agency for Research on Cancer- IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1992;55:1-316. Disponivel em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol55/mono55.pdf>

International Agency for Research on Cancer- IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt C):11-465. Disponivel em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>

Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and Melanoma Prevention. Clin Dermatol 2010 Nov-Dec;28(6):644-9.

Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sorensen HT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. Cancer. 2012 Oct;118(19):4768-76.

Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, Miglionico J, Greene MA, Carey M, et al. A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. Br J Cancer. 2002 Apr;86(7):1085-92.

Kessides MC, Wheless L, Hoffman-Bolton J, Clipp S, Alani RM, Alberg AJ. Cigarette smoking and malignant melanoma: a case-control study. J Am Acad Dermatol. 2011 Jan;64(1):84-90.

Kubo JT, Henderson MT, Desai M, Wactawski-Wende J, Stefanick ML, Tang JY. Alcohol consumption and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in the Women's Health Initiative. Cancer Causes Control. 2013 Oct 31

Larre Borges A, Cuéllar F, Puig-Butillé JA, Scarone M, Delgado L, Badenas C, et al. CDKN2A mutations in melanoma families from Uruguay. Br J Dermatol. 2009 Sep;161(3):536-41

Linnet MS, Malker HS, Chow WH, McLaughlin JK, Weiner JA, Stone BJ, et al. Occupational risks for cutaneous melanoma among men in Sweden. J Occup Environ Med. 1995 Sep;37(9):1127-35.

Manson JE, Rexrode KM, Garland FC, Garland CF, Weinstock MA. The case for a comprehensive national campaign to prevent melanoma and associated mortality. Epidemiology. 2000 Nov;11(6):728-34.

Miller JM, Beaumont JJ. Suicide, cancer, and other causes of death among California veterinarians, 1960-1992. Am J Ind Med. 1995 Jan;27(1):37-49.

Moloney FJ, Collins S, Murphy GM. Sunscreens: safety, efficacy and appropriate use. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3):185-91.

Moore DH, 2nd, Patterson HW, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D, et al. Case-control study of malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Ind Med.* 1997 Oct;32(4):377-91.

Naylor MF, Farmer KC. The case for sunscreens. A review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. *Arch Dermatol.* 1997 Sep;133(9):1146-54.

Nishigori C, Yarosh DB, Donawho C, Kripke ML. The immune system in ultraviolet carcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996 Apr;1(2):143-6.

Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, Boffetta P, Hakansson N, Adami J. The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. *Br J Dermatol.* 2007 Jan;156(1):99-105.

Olsen CM, Zens MS, Stukel TA, Sacerdote C, Chang YM, Armstrong BK, et al. Nevus density and melanoma risk in women: a pooled analysis to test the divergent pathway hypothesis. *Int J Cancer.* 2009 Feb;124(4):937-44.

Olsen CM, Carroll HJ, Whitman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010 (a) Feb;3(2):233-45.

Olsen CM, Carroll HJ, Whitman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int J Cancer.* 2010 (b) Nov;127(10):2430-45.

Organização Mundial da Saúde- OMS. Public health impact of pesticides used in agriculture. Genebra, Suíça, 1990. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/1990/9241561394.pdf>. Acessado em 14 Set 2013.

Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM. The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. III. Hormonal and reproductive factors in women. *Int J Cancer.* 1988 Dec;42(6):821-4.

Pfahlberg A, Hassan K, Wille L, Lausen B, Gefeller O. Systematic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risk. *Public Health Rev.* 1997;25(3-4):309-15.

Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control.* 1997 Jan;8(1):25-33.

Purdue MP, Freeman LE, Anderson WF, Tucker MA. Recent trends in incidence of cutaneous melanoma among US Caucasian young adults. *J Invest Dermatol.* 2008 Dec;128(12):2905-8.

Raimondi S, Sera F, Gandini S, Iodice S, Caini S, Maisonneuve P, et al. MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008 Jun;122(12):2753-60.

Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F, Chang YM, Beswick S, Kukalich K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer*. 2009 Dec;45(18):3271-81.

Rapini RP. *Dermatopatologia Pratica*. Rio de Janeiro: DiLivros; 2007.

Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, Bringe KE, Pruitt CN, Gibson LE. Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2012 Apr;87(4):328-34.

Rhodes AR, Weinstock MA, Fitzpatrick TB, Mihm MC, Jr., Sober AJ. Risk factors for cutaneous melanoma. A practical method of recognizing predisposed individuals. *JAMA*. 1987 Dec;258(21):3146-54.

Rodenas JM, Delgado-Rodriguez M, Herranz MT, Tercedor J, Serrano S. Sun exposure, pigmentary traits, and risk of cutaneous malignant melanoma: a case-control study in a Mediterranean population. *Cancer Causes Control*. 1996 Mar;7(2):275-83.

Rosso S, Zanetti R, Pippione M, Sancho-Garnier H. Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. *Melanoma Res*. 1998 Dec;8(6):573-83.

Russak JE, Rigel DS. Risk factors for the development of primary cutaneous melanoma. *DermatoL Clin*. 2012 Jul;30(3):363-8.

Rutter JL, Bromley CM, Goldstein AM, Elder DE, Holly EA, Guerry Dt, et al. Heterogeneity of risk for melanoma and pancreatic and digestive malignancies: a melanoma case-control study. *Cancer*. 2004 Dec;101(12):2809-16.

Safae Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47054

Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):4-7.

Siemiatycki J, Krewski D, Franco E, Kaiserman M. Associations between cigarette smoking and each of 21 types of cancer: a multi-site case-control study. *Int J Epidemiol*. 1995 Jun;24(3):504-14.

Swerdlow AJ, English J, MacKie RM, O'Doherty CJ, Hunter JA, Clark J, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Jun;292(6535):1555-9.

Tang JY, Spauhurst KM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Keiser E, Thomas F, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers: women's health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct;103(19):1469-75.

Travier N, Gridley G, Blair A, Dosemeci M, Boffetta P. Cancer incidence among male Swedish veterinarians and other workers of the veterinary industry: a record-linkage study. *Cancer Causes Control.* 2003 Aug;14(6):587-93.

Tucker MA, Boice JD, Jr., Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985 Dec;68:161-89.

Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge P, Elder DE, Sagebiel RW, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA.* 1997 May;277(18):1439-44.

Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Jun;23(3):383-95.

Udayakumar D, Tsao H. Melanoma genetics: an update on risk-associated genes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 Jun;23(3):415-29.

Vainio H, Bianchini F. Cancer-preventive effects of sunscreens are uncertain. *Scand J Work Environ Health.* 2000 Dec;26(6):529-31.

Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* 1995 Nov;11(3):328-30

Van Wendel de Joode BN, De Graaf IAM, Wesseling C, Kromhout H. Paraquat Exposure of Knapsack Spray Operators on Banana Plantations in Costa Rica. *Int J Occup Environ Health.* 1996 Oct;2(4):294-304.

Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letasiova S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health.* 2012 Jun;11 Suppl 1:S12.

Walter SD, King WD, Marrett LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a case-control study in Ontario, Canada. *Int J Epidemiol.* 1999 Jun;28(3):418-27.

Wang JD, Li WE, Hu FC, Hu KH. Occupational risk and the development of premalignant skin lesions among paraquat manufacturers. *Br J Ind Med.* 1987 Mar;44(3):196-200.

Weinstock MA. Do sunscreens increase or decrease melanoma risk: an epidemiologic evaluation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999 Sep;4(1):97-100.

Wesseling C, Ahlbom A, Antich D, Rodriguez AC, Castro R. Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol*. 1996 Dec;25(6):1125-31.

Wesseling C, Antich D, Hogstedt C, Rodriguez AC, Ahlbom A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. *Int J Epidemiol*. 1999 Jun;28(3):365-74.

Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Olsson H. Sunscreen use and malignant melanoma. *Int J Cancer*. 2000 Jul;87(1):145-50.

Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jul;19(7):1686-95.

White E, Kirkpatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. I. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol*. 1994 May;139(9):857-68.

Whiteman DC, Parsons PG, Green AC. p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int Journal Cancer*. 1998 Sep;77(6):843-8.

Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun;95(11):806-12.

Wilkinson P, Thakrar B, Shaddick G, Stevenson S, Pattenden S, Landon M, et al. Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med*. 1997 Feb;54(2):101-7.

Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Austrian case-control study. *Melanoma Res*. 1998 Aug;8(4):370-8.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivos gerais:**

Avaliar a possível associação entre os pesticidas, domésticos e ocupacionais, e o desenvolvimento dos Melanomas Cutâneos, em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

### **2.2 Objetivos específicos:**

Avaliar outros fatores de risco que possam contribuir na gênese dos melanomas cutâneos em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

### 3. Artigo científico redigido em inglês

(Será submetido ao *International Journal of Dermatology- Seção Report*)

#### **Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk of cutaneous melanoma: case-control study in the south of Brazil.**

Authors: Majoriê Mergen Segatto, MD<sup>1</sup>  
Renan Rangel Bonamigo, PhD<sup>1,2</sup>  
Clarissa Barlem Hohmann, MD<sup>1</sup>  
Karen Reetz Müller, MD<sup>2</sup>  
Lucio Bakos, PhD<sup>3</sup>  
Simona Mastroeni, MSc<sup>4</sup>  
Cristina Fortes, PhD<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Pathology - Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Dermatology Service - Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Brazil

<sup>3</sup> Dermatology Service - Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Clinical Epidemiology Unit - Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Rome, Italy

Correspondence: Majoriê Mergen Segatto.

Rua Ramiro Barcelos 1920/52, 90035-002,

Porto Alegre/RS, Brazil,

[msegatto@gmail.com](mailto:msegatto@gmail.com)

## **Abstract**

**Introduction:** The incidence of primary cutaneous melanoma (CM) has grown in the last few decades, mainly among the caucasian population. Certain risk factors for melanoma have been clearly established; but other potential risk factors are being studied, such as pesticides.

**Methods:** Case-control study, between 2012 and 2013, at three centers of reference in Dermatology, Porto Alegre, Brazil. One hundred and ninety-one patients were allocated to cases and controls, with pairing by sex and age. The main outcome was CM and, among the factors evaluated, were exposure to domestic and occupational pesticides and the risk factors clearly established for CM. Tests to analyze associations and binary logistic regression were used.

**Results:** When pesticides were used indoors for > 10 years and at a high frequency ( $\geq$  4 times a year), they were associated with risk for CM (respectively, OR= 2.23; 95% CI 1.44-6.87 and OR= 1.36; 95% CI 1.08-3.96). The domestic use of pesticides outdoors was not different among groups. Occupational exposure to the pesticides was also greater among people who had CM (OR= 3.82; 95% CI 1.78-9.56).

**Conclusions:** The study indicates that domestic pesticides used indoors, frequently and for a long time, and occupational pesticides may be an independent environmental risk factor for CM.

**Key-words:** Pesticides; Exposure; Melanoma; Risk

## Introduction

Primary cutaneous melanoma (CM) is a malignant tumor that originates in the melanocytic cells and primarily involves the skin. It accounts for 90% of the deaths associated with skin tumors<sup>1</sup>.

The rate of incidence has been growing in the last few decades making melanoma the most rapidly increasing cancer in white populations, except for lung cancer in women<sup>2</sup>. In Europe, the United States of America and Australia it is, respectively, <10-20 cases per 100,000 inhabitants, 20-30 cases per 100,000 inhabitants and 50-60 cases per 100,000 inhabitants<sup>1</sup>. According to Purdue *et al*<sup>3</sup> and Reed *et al*<sup>4</sup>, there is a tendency to a marked increase of the incidence in young North American women aged 14-49 years. However, this tendency disappears after the age of 40 years, when the incidence becomes higher in males<sup>5</sup>.

According to the Brazilian National Cancer Institute (INCA - Instituto Nacional de Câncer) 6230 new cases of CM are estimated for Brazil in 2012, 3170 in males and 3060 in females. The highest rates estimated for males and females occur in the South and Southeast of the country<sup>6</sup>.

The well-established risk factors for the development of CM can be classified as constitutional (number of naevi, presence of atypical naevi, color of hair and eyes, fair skin, phototype, freckles, personal and family history of melanoma and non-melanoma skin cancer)<sup>2,7-11</sup>, genetic (*BRAF*, *CDKN2A*, *CDK4*, and polymorphisms of *MC1R*)<sup>1,5,12,13</sup> and environmental (exposure to ultraviolet radiation)<sup>7,14</sup>. However, other less explored factors may be involved in CM, such as pesticides<sup>15</sup>.

All pesticides are toxic by definition and the risk is related to the degree of chemical toxicity and exposure<sup>16,17</sup>. Some studies have suggested a relationship between pesticides and increased risk for CM<sup>15,18-24</sup>.

A case-control study showed a strong association between CM and plasma levels of organochlorinated compounds, even after adjustment for solar exposure and sensitivity to sunlight (adjusted odds ratio (OR) = 7.02; 95% confidence intervals (CI) 2.30-21.43)<sup>18</sup>. Excess risk for CM was also found in the surroundings of a pesticide factory<sup>19</sup>. Other studies suggest an increased risk for CM due to the use of pesticides by farmers<sup>20-23</sup> and in Vietnam War veterans who performed aerial spraying<sup>24</sup>.

Fortes *et al.*<sup>15</sup>, in a study published in 2007, evaluated the association, in an Italian sample, between CM and exposure to residential pesticides, and found an increased risk for frequent use ( $\geq 4$  times a year) of pesticides, compared to rare use ( $\leq 1$  a year), with OR= 2.18 ( 95% CI 1.07-4.43). The individuals exposed for 10 years or more had a greater risk than those exposed for less than 10 years (OR= 2.46; 95% CI 1.23-4.94).

New studies on different populations may provide a reaffirmation of these probable risks. The purpose of the present study was to evaluate the possible association between domestic and occupational pesticides and primary cutaneous melanoma, in a sample of the population of southern Brazil.

### **Materials and Methods**

A case-control study was performed with samples of patients above the age of 18 years, from three centers of reference for patients with primary cutaneous melanoma in Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul, Brazil (Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul and Clinical Hospital of Porto Alegre), between April 2012 and September 2013. The cases included were patients with a histopathological diagnosis of primary CM and the controls selected were patients from the same centers, including other medical

specialties, but without lesions suspicious for cutaneous neoplasms. The patients were matched by institution (one case for one control from each place), sex and age group (+/- 5 years).

Patients with a history of previous phototherapy and radiotherapy were excluded. The project was approved by the Ethics Committees of each center and Free and Informed Consent was obtained from all participants.

The patients selected were interviewed by experienced dermatologists, using a structured questionnaire aiming at obtaining information about prior medical history, sociodemographic and phenotypic characteristics (phototype according to Fitzpatrick<sup>25</sup>; color of skin, hair and eyes), history of sunburn, life habits (use of photoprotection, smoking), family and personal history of skin cancer, exposure to ultraviolet radiation (sun, lamps and tanning beds) and exposure to domestic (inside and outside the home) and occupational pesticides.

Exposure to domestic and occupational pesticides was evaluated through questions about the frequency and duration of use, type of pesticide utilized (insecticide, rodenticide, herbicide and fungicide) and their commercial name. As to place of use, it was classified as indoor use, outdoor use (garden, yard and kitchen garden) and occupational use.

The patients were submitted to a complete dermatological exam that included the evaluation of various melanocytic lesions (naevi, freckles, lentigos, coffee-with-milk spots), actinic keratosis and non-melanocytic neoplasms.

### *Statistical analysis*

A descriptive statistical analysis was performed, with the assistance of SPSS - *Statistical Package for Social Sciences* software, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL,

USA, 2011). Absolute and relative frequencies were used for the categorical variables and mean, standard deviation and median for the continuous variables. The symmetry of distributions was investigated by the Kolmogorov-Smirnov test.

The Student's T test for independent groups was applied to study the relationship between the factor of study and the continuous variables. Comparing the categorical variables, Pearson's Chi-square test ( $\chi^2$ ) was used and, in situations in which at least 25% of the values of the cells presented an expected frequency of less than 5, Fisher's exact test was used, while when at least one variable had a polytomic characteristic the Monte Carlo simulation was used. The magnitude of associations between the groups and the independent variables was estimated calculating the odds ratio with 95% confidence intervals.

Multivariate analysis was performed using a non-conditional Binary Logistic Regression to test the hypotheses of association of the use of pesticides and the group of cases, and also to obtain non-biased estimates of the OR adjusted for one or more confounding variables<sup>26</sup>. Using low exposure as base category, the risks and 95% confidence intervals were calculated for the high exposure categories.

Potential confounding factors considered in the logistic regression model were sex, age, color of the hair, eyes and skin, phototype, presence of freckles, solar lentigines and actinic keratosis/ history of non-melanoma skin cancer, number of naevi, family history of skin cancer, sunburn in childhood ( $\geq 6$  episodes a year), occupational exposure to sun.

Based on the results of the bivariate analysis (group vs independent variables) and by test of likelihood ratio, the covariables to be maintained in the model were defined ( $p < 0.250$ ). In order to test whether the effect of exposure to pesticide on the melanoma would systematically increase with the level of exposure, the frequency of

the use of pesticides was implemented into the model as a dichotomic variable in the logistic regression model and tested for tendency (Wald test).

Considering the possibility that the group of cases might be different from the control group, because of non-controlled confounding factors, the quality of adjustment of the models estimated by the Hosmer-Lemeshow statistic was tested<sup>26</sup>.

## Results

One hundred and ninety-one patients were included, 95 cases (49.7%) and 96 controls (50.3%). As to sex, females predominated in both groups (60% in the cases and 59.4% in the controls,  $p>0.05$ ).

There was no statistical difference between the groups as to mean age, level of education, history of smoking and place of residence (urban or rural).

The most frequent location of melanoma was the trunk (54.7%), followed by the upper extremities (20%); and the most common histological subtype was a superficial dissemination (62.8%). Table 1 describes the main sociodemographic characteristics of the subjects investigated, and the histological characteristics of the melanoma.

Table 2 shows that individuals with light brown and blond/red hair were at greater risk for melanoma (OR=6.7; 95% CI 3.2-14.2 and OR=21.7; 95% CI 7.5-63, respectively). Likewise, the people researched with blue/gray/green and light brown eyes (OR=5.0; 95% CI 2.2-11.4 and OR=13.2; 95% CI 6.1-28.7, respectively), were at greater risk for CM.

Fair skin color also had an association with melanoma (OR=2.3; 95% CI 1.9-2.7), as well as phototype I and II (OR=7.3; 95% CI 2.8-26.1).

In the characteristics indicated by the dermatological exam, the following factors proved to be associated with a higher risk for melanoma: solar lentigines (OR=4.8;

95% CI 2.2-11.1), two or more areas affected by solar lentigines (OR=13.0; 95% CI 4.9-34.4), freckles (OR=2.8; 95% CI 1.4-9.6), actinic keratosis and/ or history of non melanoma skin cancer (OR=9.3; 95% CI 3.2- 18.4) and the presence of 60 or more naevi compared to those with up to 24 naevi (OR=5.4; 95% CI 2.3-12.6).

The risk for CM was also raised by: a family history of skin cancer (OR= 4.3; 95% CI 1.8-10.6) and a history of sunburn in childhood ( $\geq 6$  episodes, with OR= 3.5; 95% CI 1.3-9.6) and in adolescence ( $\geq 6$  episodes, with OR= 3.3; 95% CI 1.2-8.5), the latter, however, with borderline statistical significance ( $p=0.055$ ).

Episodes of sunburn in adulthood and the use of tanning bed/ lamp did not show an association with CM (Table 2).

During adulthood, the use of sunscreen (with a solar protection  $\geq 15$ ) always/often was more frequent among the cases than controls (OR=5.5; 95% CI 2.8-10.6), as well as the use of hat/T-shirt (OR=2.1; 95% CI 1.2-3.8).

Concerning the history of occupational exposure to the sun, those who worked/ work outdoor presented an elevation of risk for CM (OR= 2.5; 95% CI 1.2-5.3).

Table 3 describes the association between the use of pesticides and primary cutaneous melanoma. In our study, 90.2% ( $n=175$ ) of the patients had already had contact with some pesticide during their lifetime. The use of pyrethroid was most common (92.4%), followed by carbamate (19.4%), organophosphate (15.3%) and organochlorine (3.5%). In general, exposure, frequency and time of use were high in cases and controls, without significant statistical differences.

When we evaluated the use of pesticides outdoors, insecticides were more commonly used among the controls (70.3%) and mixed use occurred among the cases (46.5%). However, there were no significant statistical differences among the groups as to exposure, frequency and time of use.

When pesticides were used indoors, the insecticides were very common in both groups (77.6% among the cases and 70.9% among the controls). About frequency of use, the two groups were outstanding for the use four or more times a year, with an occurrence of 82.6% (n=71) among the cases and 90.7% (n=78) among the controls ( $p>0.05$ ). We observed an elevation of the risk for CM (OR= 1.9; 95% CI 1.2-8.2) in those who used pesticides for more than 10 years.

When we analyzed the history of occupational exposure to pesticides, the risk for CM is greater among the exposed (OR= 3.2; 95% CI 1.2-6.8). There were no associations with CM about frequency and lifetime use.

Table 4 shows the results of multivariate analysis after adjustment for the possible confounding factors. As to the general use of pesticides and outdoor use, the results were maintained among the groups, without statistically significant differences in exposure, frequency and time of use.

After multivariate analysis, the indoor use of pesticides four or more times a year raised the risk of melanoma (OR= 1.36; 95% CI 1.08-3.96). Likewise, the use of pesticides for over 10 years was associated with a high risk for cutaneous melanoma (OR= 2.23; 95% CI 1.44-6.87).

As to occupational use, the increased risk for CM in the exposed population was confirmed (OR= 3.82; 95% CI 1.78-9.56). The frequency and duration of use did not undergo modifications after multivariate analysis.

## **Discussion**

As to pesticides, initially our study showed that when used indoors for over 10 years there was an association with CM. After adjustment for possible confounding

factors, besides the fact that the result stayed the same, there was also an increased risk for melanoma among those who used it more frequently ( $\geq 4$  times a year).

Besides, in our population there was a 3.8 times increase in the risk of melanoma among the individuals with a history of occupational exposure to the pesticides.

It should be highlighted that the results for residential exposure remained after we excluded from analysis the group of patients that were also exposed occupationally to the pesticides, since this could have influenced the results.

The association of pesticides with cancer is not original. Based on animal studies, many pesticides were considered carcinogenic<sup>16</sup>. Epidemiological studies in Europe and in the United States of America estimate that about 80% of the families use domestic pesticides showing that chronic exposure to them often occurs<sup>27,28</sup>.

The association of occupational pesticides and melanoma had already been demonstrated in a few studies<sup>19-24</sup>. However, the association with domestic use has been less studied. As far as the authors know, only one study has ever been published and it was used as a model for our research<sup>15</sup>.

Embryologically, melanocytes are derived from the nerve cells, from both the upper cranial and lower truncal regions of the neural crest. Since the cellular precursor of melanocytes, the melanoblast, is a differentiated nerve cell and the specific objective of most insecticides is the nervous system<sup>17,29</sup>, one might suppose that pesticides, particularly insecticides, affect the function of the melanocytes before they rise to the dermis. In fact, some studies show association between parental exposure to pesticides and brain tumors in children<sup>30,31</sup>.

Moreover, pesticides have been associated with the reduction of immunity mediated by the T cells and the production of cytokines<sup>32,33</sup>. A possible hypothesis is

that the effect of pesticides on immunity might lead to a poor immune response to cutaneous dysplastic cells.

The pathway of exposition to pesticides (percutaneous, inhalation) was not evaluated in this study, but it would be important to better understand the potential pathway of dangerous of pesticides.

We evaluated the risk factors that are already known for cutaneous melanoma. Our results showed a significantly increased risk for light brown and blond/ red hair, light colored eyes, fair skin, phototypes I and II, solar lentigines, freckles, actinic keratosis and/ or history of non melanoma skin cancer, number of naevi, positive family history for skin cancer, history of sunburn in childhood ( $\geq 6$  episodes), greater occupational exposure to sun. These data agree with those already published in the literature<sup>2,7-11</sup>.

The use of chemical and physical (hat and T-shirt) photoprotection in adulthood was more frequent in melanoma patients. One possible explanation is that patients acquired this behavior after diagnosis. Also, this may have occurred because indeed the patients who were most exposed to the sun used more protection, but the protection is not sufficiently protective.

This study has limitations inherent to its design and the memory bias is a potential problem in case-control studies. Besides, quantifying the frequency of exposure to pesticides and also the time of use may be difficult for some patients.

Concluding, the results show that the use of pesticides indoors and occupationally can constitute an environmental risk factor for primary cutaneous melanoma depending on frequency and period of use. The correct evaluation of the cause and effect ratio should still be established through further research.

## Acknowledgments

We are indebted to Dr. Luis Campos for his collaboration with the study and we also thank Luisa Coelho for helping with the statistical analyzes.

## References

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, *et al.* Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2375-2390.
2. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer* 2005; 41: 28-44.
3. Purdue MP, Freeman LE, Anderson WF, *et al.* Recent trends in incidence of cutaneous melanoma among US Caucasian young adults. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2905-2908.
4. Reed KB, Brewer JD, Lohse CM, *et al.* Increasing incidence of melanoma among young adults: an epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 328-334.
5. Tucker MA. Melanoma epidemiology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 383-395.
6. General Coordination of Strategic Actions, Coordination of Prevention and Surveillance. Estimate 2012: Cancer Incidence in Brazil. Rio de Janeiro: National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva 2011. <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf> [Accessed on September 20, 2013].
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41: 45-60.
8. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, *et al.* Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2040-59.
9. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int J Cancer* 2010; 127: 2430-2445.
10. Olsen CM, Carroll HJ, Whiteman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010 ; 3: 233-245.
11. Wheless L, Black J, Alberg AJ. Nonmelanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1686-1695.
12. Davies H, Bignell GR, Cox C, *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-54.

13. Raimondi S, Sera F, Gandini S, *et al.* MC1R variants, melanoma and red hair color phenotype: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008 ; 122: 2753-2760.
14. Gandini, S. Autier, P. Boniol, M. Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol* 2011; 107: 362-366.
15. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, *et al.* The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1066-1075.
16. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, *et al.* Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 420-443.
17. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1991; 53: 1-612. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/mono53.pdf> [ Accessed on September 20, 2013].
18. Gallagher RP, Macarthur AC, Lee TK, *et al.* Plasma levels of polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous malignant melanoma: a preliminary study. *Int J Cancer* 2011; 128:1872-1880.
19. Wilkinson P, Thakrar B, Shaddick G, *et al.* Cancer incidence and mortality around the Pan Britannica Industries pesticide factory, Waltham Abbey. *Occup Environ Med* 1997; 54:101-107.
20. Wesseling C, Ahlbom A, Antich D, *et al.* Cancer in banana plantation workers in Costa Rica. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1125-1131.
21. Dennis LK, Lynch CF, Sandler DP, *et al.* Pesticide use and cutaneous melanoma in pesticide applicators in the agricultural heath study. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 812-817.
22. Corrao G, Calleri M, Carle F, *et al.* Cancer risk in a cohort of licensed pesticide users. *Scand J Work Environ Health* 1989; 15: 203-209.
23. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 25-33.
24. Akhtar FZ, Garabrant DH, Ketchum NS, *et al.* Cancer in US Air Force veterans of the Vietnam War. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 123-136.
25. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988; 124: 869-871.
26. Arnold H, Dunn G. Regression modeling. In: *Applied Multivariate Data Analysis* (Everitt BS, Dunn G). London: Edward, 1991: 217-221.
27. Grey CN, Nieuwenhuijsen MJ, Golding J; ALSPAC Team. Use and storage of domestic pesticides in the UK. *Sci Total Environ* 2006; 368: 465-470.
28. Adgate JL, Kukowski A, Stroebel C, *et al.* Pesticide storage and use patterns in Minnesota households with children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000; 10: 159-167.
29. Roberts JR, Karr CJ; Council On Environmental Health. Pesticide exposure in children. *Pediatrics* 2012; 130: 1765-1788.

30. Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2013; 56: 19-31.
31. Greenop KR, Peters S, Bailey HD, *et al.* Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*. 2013; 24:1269-1278
32. Faustini A, Settimi L, Pacifici R, *et al.* Immunological changes among farmers exposed to phenoxy herbicides: preliminary observations. *Occup Environ Med* 1996; 53: 583-585.
33. Hooghe RJ, Devos S, Hooghe-Peters EL. Effects of selected herbicides on cytokine production in vitro. *Life Sci* 2000; 66: 2519-2525.

## Tables

**Table 1.** Characteristics of cases and controls and histological aspects of cutaneous melanoma - UFCSPA, HCPA, PUCRS (Porto Alegre, Brazil, 2012-2013).

Variables	Group <sup>a</sup>				P
	Cases (n=95)		Controls (n=96)		
	N	%	n	%	
<b>Sex</b>					
Male	38	40.0	39	40.6	0.930 <sup>b</sup>
Female	57	60.0	57	59.4	
<b>Age (years)</b>					
Mean ± Standard Deviation	56.8±13.9		56.5±13.2		0.870 <sup>c</sup>
<b>Education (years)</b>					
< 8	61	64.2	55	57.3	0.575 <sup>d</sup>
8 -11	27	28.4	34	35.4	
>11	7	7.4	7	7.3	
<b>Smoking</b>					
Yes currently	14	14.7	15	15.6	0.147 <sup>b</sup>
No	57	60.0	45	46.9	
Yes, in the past	24	25.3	36	37.5	
<b>Residence</b>					
Urban	76	80.0	84	87.5	0.227 <sup>b</sup>
Rural	19	20.0	12	12.5	
<b>Anatomic site of melanoma</b>					
Head/neck	11	11.6			
Trunk	52	54.7			
Upper limb	19	20.0			
Lower limb	12	12.6			
Unknown	1	1.1			
<b>Histological – types of melanoma</b>					
Superficial spreading	59	62.8			
Nodular	23	24.5			
Lentigo maligna	8	8.5			
Unclassified	4	4.3			
<b>Clark level</b>					
I	10	10.8			
II	16	17.2			
III	30	32.3			
IV	32	34.4			
V	3	3.2			
Unclassified	2	2.2			
<b>Breslow (mm)</b>					
<1	43	49.4			

≥1	44	50.6
<b>Ulceration</b>		
Yes	19	20.9
No	69	75.8
<b>Histologic regression</b>		
Yes	31	34.4
No	52	57.8
<b>Mitotic rate (per mm<sup>2</sup>)</b>		
Low (<1)	7	7.7
High (≥ 1)	61	67.0
Absent	23	25.3

---

a= Percentages obtained based on the total of each group.

b= Pearson's Chi-square test with continuity correction.

c= Student's t test for independent samples.

d= Pearson's Chi-square test.

*UFCSPA: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre; HCPA: Clinical Hospital of Porto Alegre; PUCRS: Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul.*

**Table 2.** Phenotypic, clinical and sun exposure characteristics in cases and controls - UFCSPA, HCPA, PUCRS (Porto Alegre, Brazil, 2012-2013).

Variables	Group <sup>a</sup>				OR <sup>bc</sup>	CI95% <sup>b</sup>		P
	Cases (n=95)		Controls (n=96)					
	n	%	n	%				
<b>Hair colour</b>								
Black/dark Brown	24	25.3	72	75.0	1			<0.0001 <sup>d</sup>
Light Brown	38	40.0	19	19.8	6.7	3.2	14.2	
Blond/red	33	34.7	5	5.2	21.7	7.5	63.0	
<b>Eye colour</b>								
Black/dark Brown	18	18.9	65	67.7	1			
Light Brown	22	23.2	16	16.7	5.0	2.2	11.4	<0.0001 <sup>d</sup>
Blue/grey/Green	55	57.9	15	15.6	13.2	6.1	28.7	
<b>Skin colour</b>								
Dark	0	0.0	24	25.0	1			<0.0001 <sup>e</sup>
Fair	95	100.0	72	75.0	2.3	1.9	2.7	
<b>Skin photo type</b>								
I e II	76	80.0	23	24.0	7.3	2.8	26.1	
III e IV	19	20.0	56	58.3	0.5	0.2	1.4	<0.0001 <sup>e</sup>
V e VI			17	17.7	1			
<b>Solar lentigines</b>								
Yes	87	91.6	62	64.6	4.8	2.2	11.1	<0.001 <sup>f</sup>
No	8	8.4	33	34.4	1			
<b>Solar lentigines (quantity)</b>								
None	8	8.4	33	34.7	1			
Few/moderate (≤ 2 areas)	6	6.3	23	24.2	1.1	0.3	3.8	<0.001 <sup>d</sup>
Many (> 2 areas)	81	85.3	39	41.1	13.0	4.9	34.4	
<b>Presence of freckles</b>								
Yes	35	36.8	13	13.5	2.8	1.4	9.6	<0.001 <sup>f</sup>
No	60	63.2	83	86.5	1			
<b>Actinic keratosis/non melanoma skin cancer</b>								
Yes	48	50.5	8	8.3	9.3	3.2	18.4	<0.0001 <sup>f</sup>
No	47	49.5	88	91.7	1			
<b>Melanocytic naevi</b>								
0 – 24	31	32.6	47	49.0	1			
25 – 59	26	27.4	36	37.5	1.2	0.6	2.4	<0.0001 <sup>d</sup>
≥ 60	38	40.0	13	13.5	5.4	2.3	12.6	
<b>Family history of skin cancer</b>								
Yes	24	25.3	7	7.3	4.3	1.8	10.6	<0.001 <sup>f</sup>
No	71	74.7	89	92.7	1			
<b>Sunburns in childhood</b>								
None	63	70.0	70	77.8	1			
1	2	2.2	3	3.3	0.7	0.1	2.3	0.045 <sup>e</sup>
2-5	7	7.8	11	12.2	0.7	0.3	1.9	
≥ 6	18	20.0	6	6.7	3.5	1.3	9.6	
<b>Sunburns in adolescence</b>								

None	53	56.4	65	69.1	1			0.055 <sup>d</sup>
1	8	8.5	10	10.6	1.0	0.4	2.8	
2-5	15	16.0	12	12.8	1.5	0.6	3.6	
≥ 6	18	19.1	7	7.4	3.3	1.2	8.5	
<b>Sunburns in adulthood</b>								
None	41	43.6	56	58.3	1			0.176 <sup>d</sup>
1	17	18.1	12	12.5	1.9	0.8	4.5	
2-5	14	14.9	14	14.6	1.4	0.6	3.2	
≥ 6	22	23.4	14	14.6	2.2	1.0	4.8	
<b>Use of sunscreens in childhood</b>								
Often/ever	3	3.2	2	2.1	1.7	0.2	11.5	0.456 <sup>e</sup>
Never/rarely	92	96.8	94	97.9	1			
<b>Use of sunscreens in adolescence</b>								
Often/ever	5	5.3	7	7.3	0.7	0.2	2.5	0.687 <sup>f</sup>
Never/rarely	90	94.7	89	92.7	1			
<b>Use of sunscreens in adulthood</b>								
Often/ever	63	67.0	27	28.7	5.5	2.8	10.6	<0.001 <sup>f</sup>
Never/rarely	31	33.0	67	71.3	1			
<b>Use of hat/T-shirt in childhood</b>								
Often/ever	36	37.9	30	31.3	1.2	0.5	1.7	0.687 <sup>f</sup>
Never/rarely	59	62.1	65	67.7	1			
<b>Use of hat/T-shirt in adolescence</b>								
Often/ever	36	37.9	34	35.4	1.1	0.4	1.3	0.612 <sup>f</sup>
Never/rarely	59	62.1	61	63.5	1			
<b>Use of hat/T-shirt in adulthood</b>								
Often/ever	50	53.2	34	35.4	2.1	1.2	3.8	
Never/rarely	44	46.8	62	64.6	1			0.020 <sup>f</sup>
<b>Use of artificial sun bed or sunlamp</b>								
Never	85	89.5	91	94.8	1			
≥1	10	10.5	5	5.2	0.8	0.4	1.2	0.667 <sup>f</sup>
<b>Occupational sun exposure</b>								
Outdoor	35	36.8	20	20.8	2.5	1.2	5.3	
Outdoor/indoor	9	9.5	13	13.5	0.9	0.4	2.6	
Indoor	51	53.7	63	65.6	1			0.048 <sup>d</sup>

a= Percentages obtained based on the total of each group.

b= OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

c= Odds ratio adjusted for age and sex.

d= Pearson's Chi-square test.

e= Monte Carlo simulation of Fisher's exact test.

f= Pearson's Chi-square test with continuity correction.

UFCSPA: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre; HCPA: Clinical Hospital of Porto Alegre; PUCRS: Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul.

**Table 3.** Association between pesticides and primary cutaneous melanoma – UFCSPA, HCPA, PUCRS (Porto Alegre, Brazil, 2012-2013).

Pesticides	Group <sup>a</sup>				OR <sup>bc</sup>	CI95% <sup>b</sup>	P
	Cases (n=95)		Controls (n=96)				
	n	%	n	%			
<b>GENERAL USE</b>							
<b>Ever use</b>							
Yes	90	94.7	85	88.5	1.6	0.7- 3.4	0.069 <sup>d</sup>
No	5	5.3	11	11.5	1		
<b>Frequency of use (times/year)</b>							
Low ( $\leq 3$ )	17	18.9	8	9.3	1		0.069 <sup>d</sup>
High ( $\geq 4$ )	73	81.1	78	90.7	0.6	0.3- 1.1	
<b>Duration (years)</b>							
$\leq 10$	15	16.7	21	24.4	1		0.277 <sup>d</sup>
$>10$	75	83.3	65	75.6	1.3	0.9- 1.7	
<b>RESIDENTIAL OUTDOOR EXPOSURE</b>							
<b>Exposure</b>							
Yes	43	46.2	37	41.1	1.3	0.7- 2.3	0.485 <sup>d</sup>
No	50	53.8	53	58.9	1		
<b>Type of pesticides</b>							
Insecticides	15	34.9	26	70.3	-	-	-
Herbicides	7	16.3	3	8.1	-	-	-
Fungicides	1	2.3	-	-	-	-	-
Mixed use <sup>e</sup>	20	46.5	8	21.6	-	-	-
<b>Frequency of use (times/year)</b>							
Low ( $\leq 3$ )	26	63.4	23	63.9	1		0.964 <sup>d</sup>
High ( $\geq 4$ )	15	36.6	13	36.1	0.9	0.6- 1.5	
<b>Duration (years)</b>							
$\leq 10$	9	20.9	8	21.6	1		$>0.999^d$
$>10$	34	79.1	29	78.4	1.1	0.6- 1.8	
<b>RESIDENTIAL INDOOR EXPOSURE</b>							
<b>Exposure</b>							
Yes	86	90.5	86	89.6	1.3	0.6- 1.9	$>0.999^d$
No	9	9.5	10	10.4	1		
<b>Type of pesticides</b>							
Rodenticides	-	-	5	5.8	-	-	-
Insecticides	66	77.6	61	70.9	-	-	-
Mixed use	19	22.4	20	23.3	-	-	-
<b>Frequency of use (times/year)</b>							
Low ( $\leq 3$ )	15	17.4	8	9.3	1		0.179 <sup>d</sup>
High ( $\geq 4$ )	71	82.6	78	90.7	0.7	0.4- 1.2	
<b>Duration (years)</b>							
$\leq 10$	21	24.4	32	37.6	1		<b>0.038<sup>d</sup></b>
$>10$	65	75.6	53	62.4	1.9	1.2- 8.2	
<b>OCCUPATIONAL EXPOSURE</b>							
<b>Exposure</b>							
Yes	18	18.9	6	6.3	3.2	1.2- 6.8	<b>0.008<sup>f</sup></b>
No	77	81.1	90	93.8	1		

**Frequency of use (times/year)**

Low ( $\leq 3$ )	10	55.6	4	66.7	1		$>0.999^f$
High ( $\geq 4$ )	8	44.4	2	33.3	1.4	0.3- 6.3	

**Duration (years)**

$\leq 10$	5	27.8	3	50.0	1		$0.362^f$
$>10$	13	72.2	3	50.0	2.1	0.5- 7.7	

---

a= Percentages obtained based on the total of each group

b= OR, odds ratio; CI, confidence intervals.

c= Odds ratio adjusted for age and sex.

d= Pearson's Chi-square test with continuity correction.

e= Use of more than one type of pesticide.

f= Monte Carlo simulation of Fisher's exact test.

UFCSPA: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre; HCPA: Clinical Hospital of Porto Alegre; PUCRS: Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul.

**Table 4:** Pesticide use and primary cutaneous melanoma: multivariate analysis - UFCSPA, HCPA, PUCRS (Porto Alegre, Brasil, 2012-2013).

Pesticides	OR <sup>ab</sup>	CI95% <sup>ab</sup>	P <sup>c</sup>	Wald
<b>GENERAL USE</b>				
<b>Exposure</b>				
Yes	1.91	0.97- 5.16	0.126	
No	1			
<b>Frequency of use (times/year)</b>				
Low ( $\leq 3$ )	1			
High ( $\geq 4$ )	0.25	0.07- 1.23	0.913	
<b>Duration (years)</b>				
$\leq 10$	1			
$>10$	1.28	0.44- 4.17	0.866	
<b>RESIDENTIAL OUTDOOR EXPOSURE</b>				
<b>Exposure</b>				
Yes	1.82	0.79- 3.18	0.754	
No	1			
<b>Frequency of use (times/year)</b>				
Low ( $\leq 3$ )	1			
High ( $\geq 4$ )	0.76	0.31- 4.91	0.805	
<b>Duration (years)</b>				
$\leq 10$	1			0.196
$>10$	0.82	0.29- 3.07	0.918	
<b>RESIDENTIAL INDOOR EXPOSURE</b>				
<b>Exposure</b>				
Yes	1.56	0.84- 2.77	0.551	
No	1			
<b>Frequency of use (times/year)</b>				
Low ( $\leq 3$ )	1			
High ( $\geq 4$ )	1.36	1.08- 3.96	<b>0.046</b>	
<b>Duration (years)</b>				
$\leq 10$	1			
$>10$	2.23	1.44- 6.87	<b>0.011</b>	
<b>OCCUPATIONAL EXPOSURE</b>				
<b>Exposure</b>				
Yes	3.82	1.78- 9.56	<b>0.009</b>	
No	1			
<b>Frequency of use (times/year)</b>				
Low ( $\leq 3$ )	1			
High ( $\geq 4$ )	1.17	0.62- 2.74	0.899	
<b>Duration (years)</b>				
$\leq 10$	1			
$>10$	1.17	0.83- 4.17	0.652	

a= OR, odds ratio; IC, confidence intervals.

b= Odds ratio adjusted for sex, age, hair colour, eye colour, skin colour, skin photo type, number of melanocytic naevi, family history of skin cancer, presence of freckles, actinic keratosis/non melanoma skin cancer, solar lentigines, sunburns in childhood ( $\geq 6$  episodes), occupational sun exposure.

c= Unconditional logistic regression.

*UFCSPA: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre; HCPA: Clinical Hospital of Porto Alegre; PUCRS: Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul.*

#### **4. Considerações finais**

Devido ao grande crescimento da incidência e à alta letalidade do Melanoma Cutâneo, o diagnóstico precoce é fundamental para a melhora do prognóstico e da sobrevida do paciente. A detecção precoce, por sua vez, depende do reconhecimento e identificação dos indivíduos com alto risco para a doença.

Nesse contexto, a descoberta de novos fatores de risco se torna fundamental.

Nosso estudo detectou que o uso frequente ( $\geq 4$  vezes ao ano) e de longa duração ( $> 10$  anos) de pesticidas dentro de casa foi associado ao MC. Além disso, confirmando resultados de estudos prévios, a exposição ocupacional aos pesticidas também foi maior entre portadores de melanoma.

No entanto, uma aprimorada avaliação da relação causa-efeito pode ainda ser estabelecida. Se confirmados os resultados da presente pesquisa em novos estudos, este trabalho pode ter contribuído para a elucidação de um importante, e de certa forma passível de intervenção preventiva, fator de risco para o melanoma.

## 5. Anexos

### 5.1 Protocolo da pesquisa, com o Termo de Consentimento

#### APÊNDICE A- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

#### UFCSPA - SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

*(baseado em Protocolo da Unidade de Epidemiologia Clínica - IDI- Roma, Itália)*

#### FICHA DE SELEÇÃO

Nome e sobrenome do paciente.....

Código sanitário.....

1. Data de preenchimento \_\_\_\_\_

2. Código do paciente \_\_\_\_\_

3. Sexo: 1 ( ) masculino 2 ( ) feminino

4. Data de nascimento \_\_\_\_\_

5. Estado de nascimento \_\_\_\_\_

6. Estado de residência \_\_\_\_\_

7. Posição no estudo: 1 ( ) caso 2 ( ) controle

8. Serviço de consulta \_\_\_\_\_ \*  \*\*

9. Tipo de consulta 1 ( ) ambulatorial 2 ( ) internação

10. Número do prontuário \_\_\_\_\_

11. Data do atendimento \_\_\_\_\_

12. Diagnóstico na admissão \_\_\_\_\_

13. Código para emparelhamento \_\_\_\_\_

14. Endereço: Rua \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

Complemento \_\_\_\_\_ Bairro \_\_\_\_\_ Cep \_\_\_\_\_

Telefone ( ) \_\_\_\_\_ Cidade/Estado \_\_\_\_\_

\*1= Ortopedia; 2=ORL; 3= Ginecologia/Obstetrícia; 4 Cirurgia Vascular; 6=Patologia; 7=Cirurgia plástica; 8= Medicina interna; 9=Dermatologia; 10=Gastrenterogia; 11=Outro.

\*\*A= Hospital de Clínicas de Porto Alegre; B= Ambulatório de Dermatologia Sanitária; C= Centro de saúde Santa Marta D= Hospital São Lucas da PUC

**UFCSPA  
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA**

**DADOS DE REGISTRO**

Código do entrevistador \_\_\_\_\_

Nome completo do paciente \_\_\_\_\_

1. Data de preenchimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

2. Prontuário do paciente \_\_\_\_\_

3. Código do Paciente \_\_\_\_\_

4. Sexo : ( ) 1 masculino ( ) 2 feminino

5. Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

6. Estado de Nascimento \_\_\_\_\_

7. Estado de residência \_\_\_\_\_

8. Estado civil ( ) Solteiro (a)

( ) Casado (a)

( ) Viúvo (a)

( ) Separado (a)

( ) Divorciado (a)

9. Escolaridade ( ) Nenhuma

( ) Ensino Fundamental

( ) Ensino Médio

( ) Científico/ técnico

( ) Curso Superior (Universidade)

**HISTÓRIA MÓRBIDA PREGRESSA**

1. Sofre de alguma destas doenças?

( ) Diabete

( ) Asma

( ) Rinite alérgica (resfriado primaveril, alergia a alguma árvore, planta, poeira, animais)

( ) Dermatite alérgica (lesões cutâneas com prurido, avermelhamento, descamação)

( ) Insuficiência Renal crônica com diálise

( ) Insuficiência Renal crônica sem diálise

( ) Doença cardiovascular

- ( ) Bronquite crônica (tosse e catarro por três meses ao ano durante pelo menos 2 anos)
- ( ) Tuberculose
- ( ) Lupus Eritematoso
- ( ) Artrite reumatóide
- ( ) Doença hepática
- ( ) Colite ulcerativa
- ( ) Esclerodermia
- ( ) Doenças de Crohn
- ( ) Doenças de Pele – especificar: \_\_\_\_\_
- ( ) Tumores – especificar: \_\_\_\_\_
- ( ) Outra doença importante não referida anteriormente – especificar: \_\_\_\_\_

2. Submeteu-se a intervenções cirúrgicas?

1 ( ) Sim      2 ( ) Não      9 ( ) Não sei

Se sim, qual intervenção e em qual idade?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3. Nos últimos 5 anos teve algum episódio de infecção com febre (> 38°C)?

1 ( ) Sim      2 ( ) Não      9 ( ) Não sei

Se sim, responda:

Síndrome influenza\* 1 ( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei    Nº episódios: \_\_\_\_\_

Outra infecção? 1 ( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

Se sim, especificar qual e quantos episódios: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\*Síndrome influenza: afecção respiratória aguda de início brusco e repentino com febre maior que 38° C. acompanhada de ao menos um sintoma entre os seguintes: cefaleia, mal estar generalizado, sensação de febre (sudorese, calafrios). Astenia a eo menos um dos seguintes sintomas respiratórios: tosse, faringite, congestão nasal.

4. Nos últimos 5 anos o senhor (a) tem feito a vacina anti-nfluenza?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim, quanta vezes? 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )  $\geq 4$  ( )

## MEDICAMENTOS

1. Há algum medicamento, inclusive vitaminas ou complexos multivitamínicos, que atualmente toma com frequência (ao menos 2 vezes por semana)?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

2. Se sim de qual medicamento se trata?

Nome comercial

Por quantos meses?

_____	_____
_____	_____
_____	_____

3. Fez uso de contraceptivo por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_

4. Fez uso de medicamentos imunossupressivos ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_

5. Fez uso de citostático/quimioterápico ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ N° semanas da terapia \_\_\_\_\_

6. Fez uso de cortisona ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ N° semanas da terapia \_\_\_\_\_

7. Usou preparado tópico a base de cortisona ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ N° semanas da terapia \_\_\_\_\_

8. Uso preparado tópico a base de alcatrão ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ N° semanas da terapia \_\_\_\_\_

9. Usou psicofármaco (tranquilizante, anti-depressivo) ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ N° semanas da terapia \_\_\_\_\_

Qual é o nome comercial? \_\_\_\_\_

10. Usou fármaco anti-asmático ( $\geq 2$  preparações) por ao menos um ano?

1 ( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ N° semanas da terapia \_\_\_\_\_

Qual é o nome comercial? \_\_\_\_\_

### CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS

1. Cor dos cabelos aos 20 anos

0 ( ) preto

1 ( ) castanho escuro

2 ( ) castanho claro

3 ( ) loiro

4 ( ) ruivo

2. Cor dos olhos

0 ( ) preto

1 ( ) castanho escuro

2 ( ) castanho claro

3 ( ) verde

4 ( ) cinza

5 ( ) azul

3. Cor da pele não exposta ao sol (região infrassacral)

1 ( ) clara leitosa

2 ( ) clara intermediária

3 ( ) escura

4 ( ) muito escura

4. No verão às 12h, quando se expõe ao sol por 45-60 minutos pela primeira vez e sem proteção o que acontece?

1 ( ) Sempre se queima e nunca se bronzeia. *Fototipo I*

- 2 ( ) Sempre se queima e às vezes se bronzeia. *Fototipo II*
- 3 ( ) Queima-se moderadamente e bronzeia-se gradual e uniformemente. *Fototipo III*
- 4 ( ) Queima-se muito pouco, bronzeia-se bastante. *Fototipo IV*
- 5 ( ) Raramente se queima, bronzeia-se muito. *Fototipo V*
- 6 ( ) Nunca se queima, profundamente pigmentado. *Fototipo VI*

### ANAMNESE FAMILIAR

1. Alguns de seus familiares (mãe, pai, irmãos, irmãs, filhos, filhas) tem/teve tumor de pele?

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

2. Alguns de seus familiares faleceu de tumor de pele e de que tipo de tumor se trata?

Familiares	Tipo de tumor
1 ( ) mãe/pai	especificar.....
2 ( ) irmão/irmã      n° ____	especificar.....
3 ( ) filhos              n° ____	especificar.....

3. Alguns de seus familiares mãe, pai, irmãos, irmã, filhos, filhas tem muitos nevos atípicos (>5)?

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

### RADIAÇÕES

1. Esteve exposto a raio-x?

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

Se sim, de qual ano \_\_\_\_\_ a qual ano \_\_\_\_\_ n° vezes \_\_\_\_\_

2. Onde trabalha ou trabalhou pela maior parte da sua vida, utiliza(va) iluminação de neon, lâmpada de baixo consumo ou halogênio?

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

3. Se sim, qual? A. ( ) Néon    B. ( ) Lâmpada de baixo consumo    C. ( ) Lâmpada halogênio

4. O seu trabalho implica a utilização de raio-x:

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

Se sim, com qual frequência? A. ( ) Diariamente B.( ) Semanalmente C. ( ) Mensalmente  
D. ( ) Anualmente

5. Num raio de 300m de onde mora ou trabalha há antena ou emissora de televisão e/ou rádio e/ou telefonia?

( ) Sim 2 ( ) Não 9 ( ) Não sei

Se sim: A. ( ) Antena de rádio B. ( ) Emissora TV C.( ) Estação de telefonia celular

Se sim, especificar a distância (m).....

6. Usa ou usou cama ou lâmpada de raio UVA para bronzeamento?

1 ( ) Sim nº vezes ao ano 1 ( ) 2-4 ( ) 5-9 ( )  $\geq 10$  ( )

2 ( ) Não

9 ( ) Não sei

7. Se sim queimou com o uso de cama ou lâmpada (queimadura=presença de avermelhamento ou dor  $\geq 24$  horas).

1 ( ) Sim 2 ( ) Não

8. Usou lâmpada PUVA como tratamento?

1 ( ) Sim nº vezes ao ano 1 ( ) 2-4 ( ) 5-9 ( )  $\geq 10$  ( )

2 ( ) Não

9 ( ) Não sei

Se sim para que doença?

.....(CID 10 código)

.....(CID 10 código)

.....(CID 10 código)

A habitação onde passou a maior parte da sua vida é/era construída de?

1 ( ) Madeira 2 ( ) Alvenaria 3 ( ) Pedra 9 ( ) Não sei

### EXPOSIÇÃO AO SOL – INFÂNCIA

1.Na sua infância (6-12 anos) passou seu tempo livre ao ar livre?

1 ( ) Sim, sempre 2 ( ) Sim, frequentemente 3 ( ) Sim, raramente

4 ( ) Nunca 9 ( ) Não recordo

2. Durante a sua infância (6-12 anos) onde passava as férias?

1 ( ) Mar      2 ( ) Montanha      3 ( ) Campo      4 ( ) Em parte alguma

5 ( ) Lago      6 ( ) Piscina      9 ( ) Não recordo

3. Durante a sua infância (6-12 anos) onde passava, no período do verão, a maior parte do tempo durante o final de semana?

1 ( ) Casa      2 ( ) Mar      3 ( ) Campo      4 ( ) Montanha

5 ( ) Piscina      6 ( ) Lago      9 ( ) Não recordo

4. Quantas horas ao dia passava ao ar livre na sua infância (6-12 anos):

Nos dias de semana.....Durante o final de semana.....Durante férias.....

5. Recorda-se de haver se queimado (com eritema e dor por mais de 24 horas) em algum período da infância?

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não sei

Se sim, quantas vezes?

A ( ) 1      B ( ) 2-5      C ( ) 6-10      D ( ) >10

6. Quando se expunha ao sol, durante a infância, utilizava creme protetor (fator de proteção  $\geq$  15) antes de se expor:

1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente

4 ( ) Nunca      9 ( ) Não recordo

7. Se sim, por que usava creme protetor?

1 ( ) para evitar avermelhamento ou dor

2 ( ) para evitar o tumor de pele

3 ( ) para expor-se ao sol por um período mais longo

9 ( ) não recordo

8. Quando se expunha ao sol utilizava camiseta ou chapéu para se proteger?

1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente

4 ( ) Nunca      9 ( ) Não recordo

### EXPOSIÇÃO AO SOL – ADOLESCÊNCIA

1. Na sua adolescência (13-18 anos) passava seu tempo ao ar livre?

- 1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente  
4 ( ) Nunca    9 ( ) Não recordo

2. Durante a sua adolescência (13-18anos) onde passava a maior parte do tempo durante as férias?

- 1 ( ) Mar    2 ( ) Montanha    3 ( ) Campo    4 ( ) Em parte alguma  
5 ( ) Lago    6 ( ) Piscina    9 ( ) Não recordo

3. Durante a sua adolescência (13-18anos) onde passava, no período do estivo, a maior parte do tempo durante o final de semana?

- 1 ( ) Casa    2 ( ) Mar    3 ( ) Campo    4 ( ) Montanha  
5 ( ) Piscina    6 ( ) Lago    9 ( ) Não recordo

4. Quantas horas ao dia passava ao ar livre na sua adolescência (13-18 anos):

Nos dias de semana.....Durante o final de semana.....Durante férias.....

5. Recorda-se de haver se queimado (com eritema e dor por mais de 24horas) no período da adolescência?

- ( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não recordo

Se sim, quantas vezes?

- A ( ) 1    B ( ) 2-5    C ( ) 6-10    D ( ) >10    E ( ) Não sei

6. Quando se expunha ao sol, na adolescência, utilizava creme protetor (FPS  $\geq$  15) antes se se expor:

- 1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente  
4 ( ) Nunca    9 ( ) Não recordo

7. Se sim, por que usava creme protetor?

- 1 ( ) para evitar avermelhamento ou dor    2 ( ) para evitar o tumor de pele  
3 ( ) para expor-se ao sol por um período mais longo    9 ( ) não recordo

8. Quando se expunha ao sol durante a adolescência utilizava camiseta ou chapéu para se proteger?

- 1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente  
4 ( ) Nunca    9 ( ) Não recordo

### EXPOSIÇÃO AO SOL – IDADE ADULTA (18 ANOS)

1.No seu tempo livre pratica regularmente ( $\geq 1x$  sem) atividade ao ar livre?

1 ( ) Sim                    2 ( ) Não

Qual?

1 ( ) vela, remo    2 ( ) corrida, alpinismo, ciclismo    3 ( ) basquete, vôlei, futebol

4 ( ) golfe, tênis    5 ( ) jardinagem    6 ( ) caminhada em grupo, piquenique    7 ( ) pesca

2. Onde passa a maior parte do tempo durante as férias?

1 ( ) Mar            2 ( ) Montanha            3 ( ) Campo            4 ( ) Em parte alguma

5 ( ) Lago            6 ( ) Piscina            9 ( ) Não recorde

3. Onde passa a maior parte do tempo durante o final de semana?

1 ( ) Casa            2 ( ) Mar            3 ( ) Campo            4 ( ) Montanha

5 ( ) Piscina    6 ( ) Lago            9 ( ) Não recorde

4. Quantas horas em média passa ao ar livre?

Nos dias de semana.....Durante o final de semana.....Durante férias.....

5. Recorda-se de ter se queimado (com eritema e dor por mais de 24horas) desde quando tenha completado 18 anos?

( ) Sim    2 ( ) Não    9 ( ) Não recorde

Se sim, quantas vezes?

A ( ) 1            B ( ) 2-5            C ( ) 6-10            D ( ) >10            E ( ) Não sei

6. Quando se expunha ao sol utilizava camiseta ou chapéu para se proteger do sol?

1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente

4 ( ) Nunca            9 ( ) Não recorde

7. Quando se expõe ao sol, utiliza creme protetor (FPS  $\geq 15$ ) ?

1 ( ) Sim, sempre    2 ( ) Sim, frequentemente    3 ( ) Sim, raramente

4 ( ) Nunca            9 ( ) Não recorde

8. Recorda-se há quanto tempo usa creme protetor?

1 ( )  $\leq 5$  anos      2 ( ) 6-10 anos      3 ( )  $> 10$  anos

9. Se sim, por que usa creme protetor?

1 ( ) para evitar avermelhamento ou dor

2 ( ) para evitar o tumor de pele

3 ( ) para expor-se ao sol por um período mais longo

9 ( ) outro; especificar: \_\_\_\_\_

10. A sua atividade de trabalho se desenvolve ou desenvolvia principalmente ao ar livre ou em ambiente fechado?

1 ( ) ao ar livre

2 ( ) em ambiente fechado

3 ( ) ambos

### FUMO

1. Fuma ou fumou regularmente (ao menos um cigarro por dia por ao menos 6 meses)?

1 ( ) Sim      2 ( ) Não      3 ( ) Sim, mas parei

2. O que fuma ou fumava regularmente (ao menos uma vez ao dia por ao menos 6 meses)?

Cigarro: 1 ( ) Sim      2 ( ) Não

Cachimbo: 1 ( ) Sim      2 ( ) Não

Charuto: 1 ( ) Sim      2 ( ) Não

3. Em média quantos cigarros fuma ou fumava?

Nº cigarros por dia.....de: idade.....até: idade.....

**HISTÓRIA RESIDENCIAL**

Informação sobre as casas onde tem morado por mais de dois anos, desde a casa onde nasceu.

<b>Período</b> <b>Idade ( anos)</b> <b>De ___A___</b>	<b>Cidade/município</b>	<b>Região ou nação se</b> <b>residente no</b> <b>exterior</b>	<b>Morava em:</b> <b>Cidade (1)</b> <b>Campo (2)</b>





*As questões desta seção do questionário se referem à exposição a pesticidas em atividades fora do trabalho. Pedimos que responda a todas as questões:*

### **USO DE ANTIPARASITÁRIOS NAS ATIVIDADES FORA DE TRABALHO**

1. Você vive/viveu ou passa/passou o final de semana e/ou as férias e uma casa que possuía uma sacada com plantas, um pátio, um jardim ou campo cultivado?

1 ( ) sim      2 ( ) não

Se sim, 1 ( ) sacada com planta ou pátio    2 ( ) jardim    3 ( ) campo cultivado

De que ano \_\_\_\_\_ a que ano \_\_\_\_\_

2. Você usa ou usou no passado tratamentos antiparasitários:

1 ( ) sim      2 ( ) não

Se sim, 1 ( ) herbicida    2 ( ) inseticida    3 ( ) fungicida

De que ano \_\_\_\_\_ a que ano \_\_\_\_\_

#### **Especificar qual (princípio ativo nome comercial) e a frequência de uso:**

---

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano

4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana

7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

#### **Especificar qual (princípio ativo nome comercial) e a frequência de uso:**

---

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano

4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana

7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

#### **Especificar qual (princípio ativo nome comercial) e a frequência de uso:**

---

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano

4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana

7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

3. Em casa tem frequentemente flores? 1 ( ) sim      2 ( ) não

Animais domésticos:

1. Tem usado tratamento antiparasitário para animais domésticos?

1 ( ) sim      2 ( ) não

Se sim, de que ano \_\_\_\_\_ a que ano \_\_\_\_\_

Se sim: qual?

( ) **Carrapaticidas**

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

( ) **Anti-pulgas**

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

( ) **Outro** \_\_\_\_\_

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

2. Durante o verão usa de modo regular produtos antiparasitários? 1 ( ) sim 2 ( ) não

Proteção contra insetos e ou outros animais

1. Você usa/já usou produtos contra insetos ou parasitas ou aranhas ratos ou traças?

1 ( ) sim      2 ( ) não

Se sim, para quais animais?

1 ( ) mosquitos      2 ( ) formigas      3 ( ) aranhas, baratas      4 ( ) ratos      5 ( ) moscas  
 6 ( ) vespas e abelhas      7 ( ) traças      8 ( ) cupim      9 ( ) ácaro      10 ( ) outro, especificar

Se sim, de que ano \_\_\_\_\_ a que ano \_\_\_\_\_

Indique o tipo (princípio ativo ou nome comercial) e a frequência de uso:

---

1 ( ) $\leq 1$ vez ao ano	2 ( ) 2-3 vezes ao ano	3 ( ) 4-11 vezes ao ano
4 ( ) 1 vez ao mês	5 ( ) 2-3 vezes ao mês	6 ( ) 1-2 vezes à semana
7 ( ) 3-4 vezes à semana	8 ( ) $\geq 5$ vezes à semana	

---

1 ( ) $\leq 1$ vez ao ano	2 ( ) 2-3 vezes ao ano	3 ( ) 4-11 vezes ao ano
4 ( ) 1 vez ao mês	5 ( ) 2-3 vezes ao mês	6 ( ) 1-2 vezes à semana
7 ( ) 3-4 vezes à semana	8 ( ) $\geq 5$ vezes à semana	

---

1 ( ) $\leq 1$ vez ao ano	2 ( ) 2-3 vezes ao ano	3 ( ) 4-11 vezes ao ano
4 ( ) 1 vez ao mês	5 ( ) 2-3 vezes ao mês	6 ( ) 1-2 vezes à semana
7 ( ) 3-4 vezes à semana	8 ( ) $\geq 5$ vezes à semana	

2. Durante o verão usa de modo regular produtos contra insetos?

1 ( ) sim    2 ( ) não

Se sim, ( ) Produtos de aplicar no ambiente (sprays, difusores, pulverizadores, espirais,..) e  
( ) Produtos de aplicar diretamente sobre o corpo (loção, creme)

Se sim, de que ano \_\_\_\_\_ a que ano \_\_\_\_\_

3. Se usa alguns destes produtos usa com que frequência e qual tipo (princípio ativo, nome comercial)?

---

1 ( ) $\leq 1$ vez ao ano	2 ( ) 2-3 vezes ao ano	3 ( ) 4-11 vezes ao ano
4 ( ) 1 vez ao mês	5 ( ) 2-3 vezes ao mês	6 ( ) 1-2 vezes à semana
7 ( ) 3-4 vezes à semana	8 ( ) $\geq 5$ vezes à semana	

---

1 ( ) $\leq 1$ vez ao ano	2 ( ) 2-3 vezes ao ano	3 ( ) 4-11 vezes ao ano
4 ( ) 1 vez ao mês	5 ( ) 2-3 vezes ao mês	6 ( ) 1-2 vezes à semana
7 ( ) 3-4 vezes à semana	8 ( ) $\geq 5$ vezes à semana	

- 
- 1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

4. Qual tipo de proteção utiliza usualmente quando efetua os seguintes tratamentos antiparasitários?

Tratamentos para as plantas

- 1 ( ) nenhuma proteção      2 ( ) luva      3 ( ) máscara com filtro  
 4 ( ) roupa especial      5 ( ) botas      6 ( ) outro especificar

Tratamentos para animais domésticos

- 1 ( ) nenhuma proteção      2 ( ) luva      3 ( ) máscara com filtro  
 4 ( ) roupa especial      5 ( ) botas      6 ( ) outro especificar

Tratamentos contra insetos

- 1 ( ) nenhuma proteção      2 ( ) luva      3 ( ) máscara com filtro  
 4 ( ) roupa especial      5 ( ) botas      6 ( ) outro especificar

5. As roupas de trabalho são trocadas após o uso?

- 1 ( ) sim, imediatamente      2 ( ) não      3 ( ) sim, diariamente

6. Após o uso destes produtos, lava as mãos?

- 1 ( ) sim, imediatamente      2 ( ) não      3 ( ) sim, diariamente

7. Quantas vezes percebe haver cortes, abrasões ou aranhões nas suas mãos?

- 1 ( ) nunca      2 ( ) raramente (todo o ano)  
 3 ( ) freqüentemente (todo mês)      4 ( ) freqüentemente (toda semana)

8. Você já morou no campo?      1 ( ) sim      2 ( ) não

Se sim, de que ano \_\_\_\_\_ a que ano \_\_\_\_\_

9. Se já viveu ou vive no campo, na casa, ou próxima dela são/eram criados animais?

1 ( ) sim      2 ( ) não

10. Em torno da casa em que vive ou vivia, se cultivava/cultivava o campo?

1 ( ) sim      2 ( ) não

11. Eram usados antiparasitários?

1 ( ) sim      2 ( ) não      3 ( ) não sei

12. Se eram usados antiparasitários, quais eram?

A- No caso de criação de animais

1 ( ) inseticidas      2 ( ) anti-helmínticos      3 ( ) carrapaticidas

4 ( ) outro \_\_\_\_\_ 5 ( ) não sei

B- No caso de criação de agricultura

1 ( ) inseticidas      2 ( ) herbicidas      3 ( ) fungicidas

4 ( ) outro \_\_\_\_\_ 5 ( ) não sei

E, se são usados, indique o tipo e a frequência de uso

---

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

---

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

---

1 ( )  $\leq 1$  vez ao ano      2 ( ) 2-3 vezes ao ano      3 ( ) 4-11 vezes ao ano  
 4 ( ) 1 vez ao mês      5 ( ) 2-3 vezes ao mês      6 ( ) 1-2 vezes à semana  
 7 ( ) 3-4 vezes à semana      8 ( )  $\geq 5$  vezes à semana

*As questões desta seção do questionário consideram a avaliação do risco no ambiente de trabalho. Pedimos que responda a todas as perguntas*

## AVALIAÇÃO DO RISCO NO AMBIENTE DE TRABALHO

### HISTÓRIA DO TRABALHO

Exerce atualmente uma atividade laborativa (de trabalho)? 1 ( ) sim    2 ( ) não

Se não, está aposentado? 1 ( ) sim    2 ( ) não

Se sim, desde que ano está aposentado?.....

Começando com a última ocupação relate todos os trabalhos que fez. Ignore os trabalhos mais breves que um ano, mas inclua todos os períodos sem trabalho (trabalho doméstico, formação profissional, serviço militar, trabalhos na empresa ou no campo da família, trabalhos eventuais) se estes duraram mais de um ano.

1. Função/Tarefa                  Tipo de indústria/Atividades gerais da empresa

\_\_\_\_\_

Nome da empresa e localização (município)

\_\_\_\_\_

Do ano \_\_\_\_\_ ao ano \_\_\_\_\_

2. Função/Tarefa                  Tipo de indústria/Atividades gerais da empresa

\_\_\_\_\_

Nome da empresa e localização (município)

\_\_\_\_\_

Do ano \_\_\_\_\_ ao ano \_\_\_\_\_

3. Função/Tarefa                  Tipo de indústria/Atividades gerais da empresa

\_\_\_\_\_

Nome da empresa e localização (município)

\_\_\_\_\_

Do ano \_\_\_\_\_ ao ano \_\_\_\_\_



Se tem trabalhado como veterinário, jardineiro, no setor zootécnico e/ou na produção ou a venda no transporte ou a utilização de antiparasitários ou em empresas de desinfetações, responda às seguintes questões

1. Por qual período da sua vida aplicou, pulverizou ou preparou os seguintes antiparasitários?

1  herbicidas

Do ano.....ao ano.....tipo de cultura\* .....

2  inseticidas (por exemplo contra mosquito, moscas, .....cigarras, etc)

Do ano.....ao ano.....tipo de cultura\* .....

3  fungicidas (por exemplo contra bolha, mal branco, olho de pavão, mofo cinza, etc)

Do ano.....ao ano.....tipo de cultura\* .....

\*1 cereais, 2 videiras, 3 oliveiras, 4 açúcar de cana, 5 girassol, 6 cítricos (laranja, limão, bergamota), 7 morangos, 8 macieiras, pereiras, árvores de ameixas, abacate e cerejas, 9 pesca, 10 hortaliças, 11 viveiros de plantas, 12 sementes de hortaliças, 13 flores, 14 arroz , 15 soja, 16 abacaxi, 17 bananas, 18 outros.

2. Se respondeu sim ao uso de herbicidas quais destes princípios ativos tem utilizado e quantas vezes no ano?

Mostrar Tabela 1

.....				
.....				
.....				
.....				

3. Se respondeu sim ao uso de inseticidas quais destes princípios ativos tem utilizado e quantas vezes no ano?

Mostrar Tabela 2

.....				
.....				

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

4. Se respondeu sim ao uso de fungicidas quais destes princípios ativos tem utilizado e quantas vezes no ano?

Mostrar Tabela 3

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

5. Qual tipo de proteção utiliza usualmente quando efetua os seguintes tratamentos antiparasitários?

Fungicida

- nenhuma proteção     luvas     máscara     roupas especiais
- outro especificar.....

Herbicida

- nenhuma proteção     luvas     máscara     roupas especiais
- outro especificar.....

Inseticida

- nenhuma proteção     luvas     máscara     roupas especiais
- outro especificar.....

6. As roupas do trabalho são lavadas após o uso?

- 1  sim, imediatamente    2  não    3  sim, diariamente



Inseticidas-Eléctricos (para tomada de luz)

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

Espirais:

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

Repelentes:

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

Iscas:

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

..... 

--	--	--	--

**UFCSPA**

**SERVIÇO DE DERMATOLOGIA**

**EXAME CLÍNICO**

Nome e sobrenome do paciente.....

1.Data de preenchimento\_\_\_\_\_

2. Código do paciente \_\_\_\_\_

3.Prontuário do paciente\_\_\_\_\_

4.Código do entrevistador\_\_\_\_\_

1. Peso (Kg)

2. Altura (cm)

3. Segue alguma dieta em particular (pouca gordura ou sem farináceos ou açúcar)?

1 ( ) sim       $\longrightarrow$       motivo?.....

2 ( ) não

9 ( ) não sei

**EXAMES DE LESÕES PIGMENTARES**

1.Presença de EFÉLIDES de criança?    1 ( ) sim    2 ( ) não    3 ( ) não sei

Se sim, onde? 1 ( ) rosto    2 ( ) corpo

2.CERATOSE ACTÍNICA    1 ( ) sim    2 ( ) não    3 ( ) não sei

Se sim, quantas? 1 ( )    2-5 ( )    6-10 ( )    > 10 ( )

3.CERATOSE SEBORREICA em zona fotoexposta: 1 ( ) sim    2 ( ) não

Se sim, quantas? 1 ( )    2-5 ( )    6-10 ( )    > 10 ( )

4. ESLATOSE SOLAR: 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se sim, onde? 1 ( ) têmporas 2 ( ) lábios 3 ( ) pescoço

5. EPITELIOMA CUTÂNEO (também pregresso) 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se sim, quando? Ano\_\_\_\_\_

6. LENTIGO SOLAR 1 ( ) sim 2 ( ) não

(**pouco**: limitado a uma parte do corpo; **moderado**: presente em duas áreas do corpo; **muito**: presente em mais de duas áreas do corpo). Se sim, onde?

<input type="checkbox"/>	Ombros	1	<input type="checkbox"/>	Pouco	1	<input type="checkbox"/>	Moderado	2	<input type="checkbox"/>	Muito
<input type="checkbox"/>	Antebraço	1	<input type="checkbox"/>	Pouco	1	<input type="checkbox"/>	Moderado	2	<input type="checkbox"/>	Muito
<input type="checkbox"/>	Mãos	1	<input type="checkbox"/>	Pouco	1	<input type="checkbox"/>	Moderado	2	<input type="checkbox"/>	Muito
<input type="checkbox"/>	Rosto	1	<input type="checkbox"/>	Pouco	1	<input type="checkbox"/>	Moderado	2	<input type="checkbox"/>	Muito
<input type="checkbox"/>	Colo	1	<input type="checkbox"/>	Pouco	1	<input type="checkbox"/>	Moderado	2	<input type="checkbox"/>	Muito

7. PIGMENTAÇÃO DIFUSA (melanodermia) 1 ( ) sim 2 ( ) não

8. RUGAS FINAS 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se sim, 1 ( ) escassas 2 ( ) discretas 3 ( ) numerosas

9. RUGAS PROFUNDAS 1 ( ) sim 2 ( ) não

Se sim, 1 ( ) escassas 2 ( ) discretas 3 ( ) numerosas

10. ERITROSE INTERFOLICULAR DE LEDER (“pescoço vermelho”) 1 ( ) sim 2 ( ) não

11. ANÁLISE DO FOTODANO: 1 ( ) escasso 2 ( ) modesto 3 ( ) importante 4 ( ) grave

12. FOTODANO DA EXPOSIÇÃO: 1 ( ) crônica 2 ( ) aguda

### CONTAGEM DE LESÕES NÉVICAS

Local	Nº de lesões névicas	Nº nevos atípicos	Total
1. Escalpo	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
2. Face e orelhas	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
3. Pescoço	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
4. Ombros	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
5. Costas	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
6. Tórax	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
7. Abdomen	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
8. Braço	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
9. Antebraço	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
10. Coxa	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
11. Pernas	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
12. Glúteos	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
13. Mão			
Dorso	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
Palma	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
14. Pé			
Dorso	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____
Planta	2-4 mm ___ $\geq$ 5mm ___	$\geq$ 5mm _____	_____

15. Número total de nevos \* (2-4 mm) \_\_\_\_\_

16. Número total de nevos\* ( $\geq$  5mm) \_\_\_\_\_

17. Número total de nevos atípicos ( $\geq$  5mm) \_\_\_\_\_

#### **dos quais**

18. Número de nevos melanocíticos congênitos ( $\geq$  15mm): \_\_\_\_\_

19. Número de nevos cor da pele ( $\geq$  2mm): \_\_\_\_\_

20. Número de nevos halo ( $\geq$  2mm): \_\_\_\_\_

21. Número de nevos rubis ( $\geq$  2mm): \_\_\_\_\_

22. Número de nevos azuis ( $\geq$  2mm): \_\_\_\_\_

23. Número de *nevus spillus* ( $\geq$  2mm): \_\_\_\_\_

24. Presença de cicatriz pós-operatória (de extração de lesões pigmentares)?

1  sim  $\longrightarrow$  se sim, quanto?.....2  não

Nota: \* Na conta total dos nevos não vamos incluir os nevos rubis e os nevos cor da pele (celulares)

**UFCSPA**  
**SERVIÇO DE DERMATOLOGIA**

Nome e sobrenome do paciente.....

1. Data de preenchimento \_\_\_\_\_

2. Código do paciente \_\_\_\_\_

3. Número do prontuário \_\_\_\_\_

**DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS (CASOS)**

1. Pré-existência de nevo pigmentado (dados relatados pelo paciente)

1 ( ) não      2 ( ) congênio

3 ( ) adquirido há <5 anos – Data do aparecimento do nevo:.....

Data da mudança do nevo:.....

Data da 1º visita dermatológica:.....

Data de remoção do nevo:.....

4. ( ) adquirido há > 5 anos – Data do aparecimento do nevo:.....

Data da mudança do nevo:.....

Data da 1º visita dermatológica:.....

Data de remoção do nevo:.....

2. Localização de melanoma primitivo

1 ( ) face e pescoço                      4 ( ) tronco anterior                      9 ( ) desconhecido

2 ( ) couro cabeludo                      5 ( ) membros superiores

3 ( ) tronco posterior                      6 ( ) membros inferiores

3. Presença de metástases à distância em concomitância ao primitivo: 1 ( ) sim    2 ( ) não

Se sim:

1 ( ) linfonodos não regionais    4 ( ) pulmão                      7 ( ) múltiplos centros

2 ( ) fígado                      5 ( ) pele e tecido subcutâneo    8 ( ) outro local(\_\_\_\_)

3 ( ) sistema nervoso central    6 ( ) ossos                      9 ( ) desconhecido

## DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS

**Código Histológico**

--	--	--	--	--	--

### 1. Histotipo

- 1 ( ) de disseminação superficial  
 2 ( ) nodular  
 3 ( ) tipo polipoide  
 4 ( ) tipo lentiginoso acral  
 5 ( ) tipo lentigo maligno  
 9 ( ) não classificável

### 2. Fase de crescimento

- 1 ( ) radical  
 2 ( ) vertical  
 9 ( ) não classificável

### 3. Nível segundo Clark

- 1 ( ) I  
 2 ( ) II  
 3 ( ) III  
 4 ( ) IV  
 5 ( ) V  
 9 ( ) não classificável

### 4. Breslow (mm) \_\_\_\_\_

### 5. Ulceração (avaliação microscópica)

- 1 ( ) sim 2 ( ) não 9 ( ) não avaliável

### 6. Regressão histológica

- 1 ( ) sim 2 ( ) não 9 ( ) não avaliável

### 7. Variedade citológica

- 1 ( ) epitelióide  
 2 ( ) nevocitosimile  
 3 ( ) de células fusiformes  
 4 ( ) de células anaplásicas  
 5 ( ) de células claras  
 9 ( ) não avaliável

### 8. Infiltrado linfocitário peritumoral

- 1 ( ) leve  
 2 ( ) moderado  
 3 ( ) marcado  
 4 ( ) ausente  
 9 ( ) não avaliável

### 9. Infiltrado linfocitário intratumoral

- 1 ( ) leve  
 2 ( ) moderado  
 3 ( ) marcado  
 4 ( ) ausente  
 9 ( ) não classificável

### 10. Quota mitótica

- 1 ( ) baixa 3 ( ) alta  
 2 ( ) moderada 9 ( ) não avaliável

### 11. Presença de nevo pré-existente

- 1 ( ) sim 2 ( ) não 9 ( ) não avaliável

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**Projeto de Pesquisa:** Exposição a pesticidas e o desenvolvimento de melanoma cutâneo: um estudo de casos e controles

**Informações sobre a pesquisa e seu objetivo:** O melanoma é um tumor de pele muito grave devido ao seu alto potencial de produzir metástases. Origina-se dos melanócitos, células que produzem o pigmento que dá a cor da pele e pode surgir em pele previamente sadia ou em lesões pigmentadas pré-existentes – os nevos pigmentados (“sinais” escuros).

Muito mais frequente em pessoas de pele clara, o melanoma pode surgir não só em área de pele diariamente exposta ao sol, mas também nas áreas da pele expostas eventualmente no lazer.

Recentemente, alguns estudos têm demonstrado outros fatores de risco para melanoma cutâneo que não somente a exposição aos raios ultravioleta (UV), como a exposição a pesticidas. Devido a estes recentes indícios de risco para neoplasia cutânea, o objetivo deste estudo será fazer uma análise dos hábitos populacionais e comparar os resultados obtidos entre pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo (confirmado por biópsia e anatomopatológico) e indivíduos sadios.

O estudo pretende, com esta comparação, saber mais sobre os fatores de risco para a doença, sendo de grande validade, pois ainda não existem pesquisas claras sobre o assunto. Em particular, esta pesquisa focará a exposição a pesticidas residenciais e no trabalho.

Os pacientes participarão de forma voluntária, podendo deixar o estudo conforme sua vontade, sem que isso acarrete qualquer prejuízo ao seu atendimento de saúde. O paciente também fica livre para se negar a participar, tendo seu atendimento de saúde totalmente assegurado.

**Método:** A coleta dos dados será feita através de exame clínico e questionários impressos. As perguntas serão de assinalar e/ou completar. O paciente responderá ao questionário sem qualquer influência dos pesquisadores - apenas serão dadas orientações sobre como preencher as fichas.

O exame clínico será de toda a pele, excetuando-se área genital, com contagem dos nevos melanocíticos.

**Tempo de permanência:** Este estudo não necessita de tempo de permanência maior do que o necessário para responder os questionários impressos e ter sua pele examinada (aproximadamente entre 40 – 60 minutos)

Os participantes podem aceitar, assim como se recusar a participar do estudo. Também podem solicitar para serem retirados da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo ou penalidade ao seu atendimento nas instituições.

Os participantes não receberão qualquer valor em dinheiro, mas terão a garantia de que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa não serão de sua responsabilidade.

**Confidencialidade:** A identidade do paciente será totalmente preservada, uma vez que ele receberá um código (o que não poderá identificá-lo, nem como caso ou controle).

**Riscos e desconforto:** O estudo não apresenta riscos; os pacientes não serão expostos a medicações ou exames invasivos; somente avaliação clínica da pele.

**Benefícios:** O benefício do estudo é ter maior conhecimento sobre os fatores que influenciam na gênese do melanoma cutâneo, avaliando as diferenças de hábitos que existem entre os pacientes com esta neoplasia e pessoas sem a doença. Além disso, os pacientes e os controles se beneficiarão com o conhecimento da existência de algum nevo (sinal) de maior risco para melanoma cutâneo. Caso a equipe de pesquisa encontre um sinal suspeito, comunicará à equipe médica que acompanha o paciente.

Eu, \_\_\_\_\_, pelo presente termo de compromisso, compreendi para que serve o estudo e qual procedimento a que serei submetido. O termo que li, esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento, sem justificar minha decisão e que isso não afetará meu atendimento e tratamento. Sei que meu nome não será divulgado, que não terei despesas e não receberei dinheiro por participar do estudo.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar o pesquisador responsável, Majoriê Mergen Segatto, no telefone 3214-8181. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha

participação, posso chamar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA pelo telefone 3303-8804.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento e concordo em fazer parte do estudo voluntariamente.

Porto Alegre, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_


\_\_\_\_\_  
Nome do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador

## 5.2 Aprovações em Comitês de Ética em pesquisa

### 5.2.1 UFCSPA

 **COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP  
UFCSPA**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA, registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o nº 075/05 em 23/07/04, analisou o Projeto

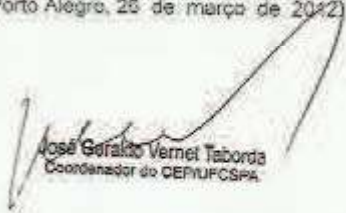
**Projeto:** 12-022      **Versão do Projeto:**      **Versão do TCLE:**

**Pesquisadores:**  
RENAN RANDEL BONAMIGO  
MAJORIE MERGEN SEGATTO

**Título:** EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E O DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA CUTÂNEO;  
UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES.

Esse projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos conforme as Resoluções 196/09 e demais Resoluções complementares. Toda e qualquer alteração do projeto, assim como eventos adversos graves, deverão ser comunicados a este CEP. Os TCLE, quando necessários, somente poderão ser utilizados após prévia e explícita aprovação (carimbo) de sua redação por este CEP.

Porto Alegre, 28 de março de 2012

  
José Geraldo Vernet Taborda  
Coordenador do CEP/UFCSPA

## Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Exposição a Pesticidas e o Desenvolvimento de Melanoma Cutâneo: Um Estudo de Casos e Controle.

Pesquisador Responsável Renan Rangel Bonamigo Parecer 1601/12

Data da Versão 26/01/2012 Cadastro 922/12 Data do Parecer 15/03/2012

Grupo e Área Temática III - Projeto fora das áreas temáticas especiais

### Objetivos do Projeto

Avaliar a possível associação entre os pesticidas domésticos e ocupacionais e o desenvolvimento de melanomas cutâneos em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

### Sumário do Projeto

O melanoma cutâneo é um neoplasia de elevada letalidade, cuja incidência tem crescido nas últimas décadas. Fatores de risco como história familiar, síndrome do nevo displásico, cor dos olhos e cabelos, cor e tipo de pele, capacidade de bronzeamento, presença de nevos atípicos são bem conhecidos. No entanto, fatores potenciais de risco como dieta, ocupação, poluição ambiental e uso de pesticidas necessitam de maiores estudos para confirmação.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não informado
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

#### Comentários sobre os itens de Identificação

A pesquisa será realizada no Serviço de Dermatologia da UFCSPA, Serviço de Dermatologia do HCPA e Serviço de Dermatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica RS.

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delimitação	Adequado
Tamanho de amostra	Total 60 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Adequada
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Adequado
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Adequado
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

## Comentários sobre os Itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	agosto de 2011
Data de término prevista	nov 2013
Orçamento	Adequado
Fonte de financiamento externa	Não

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

## Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

**O Projeto atende às exigências do Comitê de Ética em Pesquisa UFCSPA**



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER

**Cadastro do Projeto CEP/PUCRS**  
12/05772

**Título:**  
EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E O DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA  
CUTÂNEO: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES

**Pesquisador Responsável:**  
Luis Carlos Elejalde Campos

**Aspectos Científicos e Metodológicos**  
Adequados


**Aspectos Éticos**  
Adequados

**Recomendação**  
Aprovar

**Considerações Gerais**  
Os pedidos de esclarecimento foram atendidos pelos pesquisadores.

**Data do Parecer 11/07/2012**

## 5.2.3 HCPA


**HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

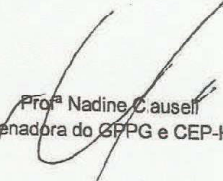
**Projeto:** 05-478      **Versão do Projeto:** 06/12/2005      **Versão do TCLE:** 06/12/2005

**Pesquisadores:**  
LUCIO BAKOS  
LAURA MAGALHAES MOREIRA  
RENATO MARCHIORI BAKOS  
RENAN RANGEL BONAMIGO

**Título:** PESTICIDAS COMO POSSÍVEIS FATORES DE RISCO PARA MELANONA CUTÂNEO - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO PRELIMINAR CASO-CONTROLE.

Este projeto foi aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 09 de dezembro de 2005.

  
Profª Nadine Causelli  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROJETOS POR PARTICIPANTE**

**MAJORIE MERGEN SEGATTO**

<b>Projeto</b>	<b>Título</b>	<b>Entrega</b>	<b>Resposta</b>	<b>Situação</b>
01-065	VALOR DOS ACHADOS CLÍNICOS E DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL PULMONAR PRÉ-OPERATÓRIOS COMO PREDITORES DAS COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS PÓS OPERATÓRIAS: ESTUDO RETROSPECTIVO	20/03/2001	30/10/2006	ENCERRADO
<b>Pesquisador Responsável:</b> MARLI MARIA KNORST				
05-478	PESTICIDAS COMO POSSÍVEIS FATORES DE RISCO PARA MELANOMA CUTÂNEO - ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO PRELIMINAR CASO-CONTROLE.	14/10/2005	09/12/2005	REAPROVADO
<b>Pesquisador Responsável:</b> LUCIO BAKOS				
06-325	AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOR TORÁCICA E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA NA UNIDADE VASCULAR: APLICABILIDADE, INDICADORES DE QUALIDADE E MARCADORES PROGNÓSTICOS	14/07/2006	02/01/2013	ENCERRADO PRAZO
<b>Pesquisador Responsável:</b> CARISI ANNE POLANCZYK				
07-420	RINOSINUSOPATIAS EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA	05/09/2007	25/09/2013	ENCERRADO PRAZO
<b>Pesquisador Responsável:</b> OTAVIO BEJZMAN PILTCHER				

### 5.3 Distribuição das doenças entre os casos e os controles

**Quadro 1. Doenças associadas em casos e os controles**

Doenças	Grupo			
	Casos (n=95)		Controle (n=96)	
	n	%	N	%
Doenças do sistema endocrinológico/metabólicas	12	12,6	26	27,1
Doenças do sistema respiratório	10	10,5	27	28,1
Doenças do sistema geniturinário/renal	-	-	10	10,4
Doenças do sistema circulatório	34	35,8	49	51,0
Doenças do tecido conjuntivo	1	1,1	-	-
Doenças do sistema digestivo	4	4,2	11	11,5
Doenças de pele	3	3,2	16	16,7
Neoplasias prévias	2	2,1	3	3,1
Doenças do sistema neurológico	1	1,1	2	2,1
Outras	9	9,5	14	14,6

#### 5.4 Pôster apresentado em Evento

“Exposição a pesticidas e o desenvolvimento de Melanoma Cutâneo: um estudo de casos e de controles”

Autores: Majoriê Mergen Segatto, Clarissa Barlem Hohmann, Lúcio Bakos e Renan Rangel Bonamigo

Apresentado na IX Jornada do Programa de Pós-Graduação em Patologia da UFCSPA: “Câncer- perspectivas em pesquisa e aplicações clínicas” e II Jornada do Serviço de Genética Clínica da UFCSPA, de 22 a 24 de agosto de 2013

