

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



Clarissa Barlem Hohmann

Hábitos Alimentares em Amostra de Pacientes com Melanoma Cutâneo: Um Estudo de Casos e Controles.

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2013**

Clarissa Barlem Hohmann

Hábitos Alimentares em Amostra de Pacientes com 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**

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se à derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota.”

Theodore Roosevelt

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família pelo incentivo e apoio de sempre nos meus estudos. Aprendi e aprendo todos os dias que família é a base de tudo. É a base para termos força, para termos garra, para termos caráter e honestidade em tudo o que fazemos. Mais uma etapa se concretizando, mais uma vez dedico a eles e mais uma vez agradeço por existirem na minha vida. Particularmente o segundo ano do Mestrado foi muito difícil, por problemas de saúde na família. Mas vencemos juntos, pai! Tua força e positividade em tudo me inspiram e me dão força, sempre!

Agradeço ao meu marido Vitor pelo companheirismo, pela compreensão e parceria incondicionais. Tu, meu amor, foi essencial nesses dois anos, e serás essencial sempre. Obrigada por, nos momentos difíceis, nunca me permitir baixar a cabeça, dizendo frases como “tu é craque!” “sou teu maior admirador!”. Esse título de “Mestre” é nosso!

Agradeço aos meus colegas de Mestrado pela troca de experiências, de conhecimentos e de amizades. Em especial agradeço à minha colega e parceira Majoriê, por termos batalhado juntas ao longo de todas as etapas.

Agradeço ao grupo de pesquisadores da Itália, em especial às médicas e pesquisadoras Cristina Fortes e Simona Mastroeni, que nos proporcionaram o desenvolvimento desta pesquisa sobre Melanoma também aqui no Brasil.

Agradeço a todos os pacientes que consentiram em participar da pesquisa, contribuindo para os avanços científicos na área da dermatologia.

Agradeço à UFCSPA por me proporcionar o desenvolvimento do mestrado, aos professores, e à secretária Maristela, sempre disposta a ajudar os alunos.

Agradeço em especial ao Prof. Renan Bonamigo por todo apoio, orientações, força e compreensão. Saiba que és um exemplo para mim. Sigo e seguirei seus ensinamentos médicos, científicos, clínicos e dermatológicos. E, além disso, seguirei sua maneira especial de tratar as pessoas e os pacientes, o que vai muito além dos nossos conhecimentos dermatológicos, pois, na nossa profissão, lidamos com seres humanos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	1
1.2 Patogênese	1
1.3 Tipos clínicos e histopatológicos	3
1.4 Fatores de risco	5
1.5 Dieta e melanoma cutâneo	9
REFERÊNCIAS	16
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral	22
2.2 Objetivos específicos	22
3 ARTIGOS	23
3.1. Artigo 1 – Português	23
3.2 Artigo 2 – Inglês	42
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
5 ANEXOS	59
5.1 Parecer consubstanciado CEP/UFCSPA	59
5.2 Parecer consubstanciado CEP/HCPA	62
5.3 Parecer consubstanciado CEP/PUCRS	65
5.4 Instrumento de Pesquisa	68
5.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	98

LISTA DE ABREVIATURAS

CDK4	cyclin-dependent kinase 4
CDKN2A	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FPS	Fator de Proteção Solar
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IDI	Istituto Dermopatico dell'Immacolata (Itália)
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MC	Melanoma Cutâneo
MC1R	Melanocortin-1 Receptor
mm	milímetro
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razões de Chance)
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PUVA	Psoraleno + Radiação Ultravioleta A
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
UVA	Radiação Ultravioleta A

RESUMO

Introdução: A incidência de Melanoma Cutâneo Primário (MC) tem crescido, nas últimas décadas, principalmente entre a população caucasiana. Determinados fatores de risco para melanoma são bem estabelecidos; porém, ainda há outros fatores de risco potenciais em estudo, como aspectos nutricionais.

Objetivos: Avaliar hábitos alimentares dos pacientes com melanoma cutâneo em amostra da população do Rio Grande do Sul. Comparar hábitos alimentares dos pacientes com melanoma cutâneo ao dos pacientes sem história de melanoma cutâneo. Avaliar outros fatores de risco que possam contribuir na gênese dos melanomas cutâneos em nossa população.

Material e Métodos: Estudo caso-controle, entre 2012 e 2013, em três centros de referência em saúde pública em Porto Alegre, Brasil. Foram alocados 191 pacientes, entre casos e controles, com pareamento para sexo e idade. O principal desfecho foi melanoma cutâneo primário e, entre os fatores avaliados estavam os hábitos alimentares, o índice de massa corporal e os fatores de risco clássicos.

Resultados: A ingestão de manteiga apresentou-se menor entre os casos (nunca/raramente ingere: 60%) e maior entre os controles (nunca/raramente ingere: 39,6%), com OR= 1,96 (1,10 – 3,71) e $p<0,05$. A ingestão de tomate apresentou-se menor entre os casos (nunca/raramente ingere: 31,6%) e maior entre os controles (nunca/raramente ingere: 14,6%), com OR= 3,91 (1,73 – 8,82) e $p<0,001$. Já o consumo frequente (5 ou mais vezes na semana: 76,8%) de carne bovina mostrou-se associada ao grupo de casos, quando comparado aos

controles (5 ou mais vezes na semana: 67,7%), com OR= 5,05 (1,05 – 24,25) e $p<0,05$.

Conclusões: Nosso estudo indica que o consumo de manteiga e de tomate possa ter um papel significativo como fator de proteção para o melanoma cutâneo. Já o consumo de carne é visto como um possível fator de risco para o desenvolvimento de tal neoplasia. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados.

Palavras-chave: Dieta; Exposição; Melanoma; Risco.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia:

A incidência de Melanoma Cutâneo tem crescido, nas últimas décadas, segundo Gallagher e cols.(1994), Gilchrest e cols. (1999), Giorgi e cols. (2012), Lotti e cols. (2012), tornando-o a malignidade de maior crescimento entre caucasianos, ultrapassado apenas pelo câncer de pulmão em mulheres (Boyle e cols., 1995; Gandini e cols., 2005a).

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostram que em 2012 a incidência de Melanoma no Rio Grande do Sul foi de 6,71 casos para cada 100 mil homens, e de 6,36 casos para cada 100 mil mulheres.

A preocupação com diagnóstico precoce é de grande importância, uma vez que o melanoma é uma doença de elevada letalidade e sua detecção precoce pode alterar o prognóstico do paciente. O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom, se detectado nos estágios iniciais. Segundo dados do INCA, nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do mesmo. Nos países desenvolvidos, a sobrevida média estimada em cinco anos é de 73%, enquanto que, para os países em desenvolvimento, a sobrevida média é de 56%. A sobrevida média mundial estimada é de 69%.

1.2 Patogênese

O Melanoma Primário é uma neoplasia maligna da crista neural, derivado de melanócitos, células especializadas pigmentadas predominantemente encontradas na camada basal da epiderme. A função normal dos melanócitos é produzir e transferir o pigmento melanina para os queratinócitos mitoticamente

ativos, que também se encontram na epiderme. A melanina transferida é concentrada no espaço perinuclear dos queratinócitos e protege o núcleo dos danos da radiação UV. A transformação dos melanócitos em células tumorais ocorre tanto em pacientes geneticamente normais como em geneticamente predispostos. Embora a patogênese do melanoma seja complexa e não completamente compreendida, ela parece envolver interações entre fatores ambientais, acúmulo de alterações genéticas sequenciais, ativação de oncogenes, inativação de genes supressores tumorais e reparo do DNA prejudicado (Garbe e cols., 2012; Tuong e cols., 2012).

Mutações genéticas na linhagem germinativa e polimorfismos podem predispor o indivíduo ao melanoma. Os genes envolvidos são variáveis, desde os raros de alta penetração, responsáveis por algumas agregações familiares de melanoma, até aqueles muito comuns, responsáveis pela propensão relativa ao melanoma, em indivíduos de pele clara (Tuong e cols., 2012). As mutações mais caracterizadas envolvem os genes *p16* (também chamado de *CDKN2A*), *CDK4* e *BRAF*. Esta última é a mais frequente e ocorre em 50% a 70% dos melanomas. A substituição de uma valina por ácido glutâmico (V600E) contribui para mais de 90% de todas as mutações *BRAF* em melanomas. Mutações no gene *MC1R* contribuem fortemente para o fenótipo ruivo/pele clara, e, além disso, aumentam o risco para melanoma em duas a quatro vezes na população em geral (Kong e cols., 2010; Tuong e cols., 2012).

Segundo Kong e cols. (2010), os progressos dramáticos recentes na análise genômica do melanoma fornecem novas oportunidades para melhora do seu diagnóstico e prognóstico. A identificação de várias vias moleculares na patogênese do melanoma tem levado a pesquisas científicas promissoras.

1.3 Tipos Clínicos e Histopatológicos

Quatro subtipos principais de melanoma são descritos, a saber: melanoma de disseminação superficial, melanoma nodular, lentigo maligno melanoma e melanoma lentiginoso acral. Há outros subtipos, menos comuns: melanoma nevoide, melanoma desmoplásico, melanoma amelanótico e melanoma polipoide (Garbe e cols., 2012; Tuong e cols., 2012).

Melanoma de disseminação (de espalhamento; extensivo) superficial é o subtipo mais incidente, sendo responsável por 50 a 80% dos melanomas (Bonfá e cols., 2011). Ocorre mais comumente em áreas fotoexpostas, como dorso em homens e membros inferiores em mulheres. Clinicamente, aparece como mácula assintomática marrom a enegrecida com variações de cor e bordas irregulares (Garbe e cols., 2012; Tuong e cols., 2012).

Melanoma nodular corresponde a 20 a 30% dos casos de melanoma. Por definição, as células tumorais no melanoma nodular têm um início precoce da fase de crescimento vertical. São mais comuns em homens, e usualmente encontradas no tronco de homens, e nas pernas em mulheres. Clinicamente, são espessos à palpação e com coloração marrom escura, preta ou preta-azulada de uma maneira uniforme. É o que confere o pior prognóstico, pois parte direto para a verticalização na sua disseminação local (Garbe e cols., 2012; Tuong e cols., 2012).

Lentigo maligno melanoma, atualmente com incidência crescente, ultrapassando o nodular em frequência em algumas séries, ocorre principalmente em indivíduos idosos, portadores de fotodano cutâneo

significativo, e com uma predileção por áreas fotoexpostas (região malar, têmporas, dorso nasal, região frontal, pescoço e antebraços). Clinicamente, se apresenta como uma mácula de crescimento lento, assimétrica, de marrom a negra, com variação de cor e bordas irregulares. É o que apresenta o melhor prognóstico (Bonfá e cols., 2011; Garbe e cols., 2012; Tuong e cols., 2012).

Melanoma lentiginoso acral é o subtipo menos comum, responsável por menos de 5% de todos os melanomas. Entretanto, representa uma porcentagem desproporcional de melanomas diagnosticados em negros (até 70%) e asiáticos (até 45%), como resultado da relativa escassez de melanomas relacionados ao sol nesses grupos. Ocorre tipicamente nas palmas e nas plantas ou no aparelho ungueal. Esse melanoma tipicamente se apresenta como uma mácula assimétrica, marrom a negra, com variação de cores e bordas irregulares (Garbe e cols., 2012; Tuong e cols., 2012).

A histopatologia do melanoma caracteriza-se principalmente por proliferação assimétrica dos melanócitos, com estes se apresentando atípicos, pequenos, fusiformes ou epitelioides, geralmente finamente pontilhados com melanina, se proliferando na junção dermoepidérmica e invadindo a derme. O nevo melanocítico benigno ou o nevo displásico precursor está presente em apenas 1/3 dos melanomas examinados histologicamente (no mínimo 2/3 originam-se sem lesões preexistentes) (Rapini e cols., 2007).

Para pacientes com melanoma cutâneo primário com espessura de até 1 mm, a espessura (registrada pelo índice de Breslow), a taxa mitótica e a presença ou não de ulceração no tumor são os mais fortes preditores de sobrevida (Piris e cols., 2012).

1.4 Fatores de risco

Alguns fatores de risco para melanoma são bem conhecidos, como história familiar de melanoma (em parentes de primeiro grau), síndrome do nevo displásico, cor de olhos, cor de cabelos, cor de pele, tipo de pele e capacidade de bronzeamento, presença de sardas e/ou lesões pré-cancerosas (ceratose actínica e epitelioma), alto número de nevos comuns e presença de nevos atípicos, além de fatores ambientais (Gandini e cols, 2005b).

Alguns melanomas cutâneos parecem ter forte associação com a luz solar e, potencialmente, com o uso de camas ou lâmpadas de bronzeamento. Outros fatores potenciais de risco, em estudo, são a dieta, a ocupação, a poluição ambiental e o uso de pesticidas (Fortes e cols., 2007).

Quanto aos fatores de risco constitucionais, foi descrito que pessoas de cabelos castanho-claros, louros e ruivos têm, pelo menos, duas vezes mais risco de desenvolver melanoma em comparação com indivíduos de cabelos castanho-escuros ou pretos (Chen e cols., 1996; Grulich e cols., 1996; Ródenas e cols., 1996; Autier e Dore, 1998; Wolf e cols., 1998). Indivíduos com olhos azuis, cinza ou verdes também têm um alto risco de desenvolver melanoma. No entanto, esta associação não é tão forte quanto a associação com a cor dos cabelos (Chen e cols., 1996; Grulich e cols., 1996; Wolf e cols., 1998; Lock-Andersen e cols., 1998). Cor clara de pele, capacidade de bronzear (fototipo I e II) e presença de muitas sardas (especialmente em adultos) também têm sido fatores associados a um risco aumentado para melanoma (Holly e cols., 1995a; Chen e cols., 1996; Ródenas e cols. 1996; Wolf e cols.,

1998; Carli e cols., 1999; Walter e cols., 1999). 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 no sol) (Gilchrest e cols., 1999).

A relação entre tabagismo e uso de contraceptivos orais com o desenvolvimento de melanoma ainda é controversa (Beral e cols., 1977; Osterling e cols., 1988; Zanetti e cols., 1990; Holly e cols, 1995b; Westerdahl e cols., 1996).

O papel dos protetores solares na prevenção a longo prazo de ceratoses actínicas e carcinomas escamocelulares está bem estabelecido. Entretanto, embora a exposição à radiação ultravioleta seja uma causa conhecida e modificável de melanoma, a capacidade dos filtros solares em reduzir o risco de desenvolvimento de melanoma permanece controversa (Naylor e Farmer, 1997; Mulliken e cols., 2012). Segundo alguns estudos, de Westerdahl e cols. (1995), Ródenas e cols. (1996), Autier e Dore (1998), Wolf e cols. (1998), o uso de filtro solar pode aumentar o risco para melanoma, sendo justificado pelo fato de que ele previne os sintomas de queimaduras solares, permitindo com que os indivíduos permaneçam mais tempo expostos à radiação ultravioleta.

Em estudo recente, Bakos e cols. (2013) verificaram as estimativas dos principais fatores de risco para melanoma em uma população brasileira e concluíram que a variável com maior poder preditivo para na população

estudada foi a cor do cabelo. Outros fatores importantes foram sardas, queimaduras solares, cor da pele e cor dos olhos.

O número de nevos comuns adquiridos é um importante fator de risco para melanoma cutâneo. Alguns estudos demonstraram que indivíduos adultos com 25 ou mais nevos comuns adquiridos (de tamanho maior ou igual a 2 mm) têm duas vezes mais chance de desenvolver melanoma em comparação com as pessoas com um número menor de nevos. Indivíduos com um ou mais nevos displásicos, de 5 mm ou mais de tamanho, parecem ter um risco para melanoma duas vezes maior quando comparado a indivíduos sem nevos displásicos (Tucker e cols., 1993; Grulich e cols., 1996; Bataille e cols., 1996; Tucker e cols., 1997, Chen e cols., 2013).

Segundo Marks e cols. (1990) e Harvey e cols. (1996) ceratoses actínicas, mais comuns em indivíduos de pele clara e associadas à exposição solar crônica, estão reconhecidamente envolvidas no aumento do risco para carcinomas de células escamosas, entretanto, sua associação como marcador de risco para melanoma é menos conhecida (Green e cols., 1986; Halpern e cols., 1991; Garbe e cols., 1994; Moore e cols., 1997). Estudos realizados por Green e cols. (1986), Garbe e cols. (1994) e Bataille e cols. (1998) evidenciaram o dano actínico como de alto risco para melanoma, enquanto estudos realizados por Halpern e cols. (1991) e Moore e cols. (1997) demonstraram uma associação protetora. A partir dos resultados desses estudos, parece poder haver dois tipos diferentes de indivíduos suscetíveis ao melanoma: um com múltiplos nevos, com sinais mínimos de fotodano e outro caracterizado por dano solar marcado e pequeno número de nevos. Essa diferença entre os tipos de melanoma pode ser sustentada pelo fato de que o

melanoma imunopositivo para p53 foi associado com incapacidade de bronzeamento (OR: 6,8) e história de câncer de pele não melanoma (OR: 3,2), enquanto fatores como a densidade de nevos e propensão para sardas foram fortemente associados com melanomas imunonegativos para p53 (OR: 8,6 para >25 pintas; OR: 3,0 para muitas sardas faciais). Grossman (1997) e Whitman e cols. (1998) demonstraram que a exposição solar crônica e a diminuição do reparo do DNA (induzida pelo ultravioleta) estão associadas a mutações pontuais no p53.

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 *de novo* (pouco relacionado com queimaduras solares).

Através destas constatações, pode-se sugerir que há dois caminhos na patogênese do melanoma: um dependente de forte indução ambiental, chamado solar, (com provável superexpressão do p53); e outro com menor dependência de indução ambiental. Dessa forma, especula-se que o melanoma de novo seja imunopositivo para o p53 e esteja associado à exposição solar crônica, à incapacidade de bronzear e às ceratoses solares. Melanomas associados a nevos devem ser imunonegativos para p53 e devem estar associados à exposição solar intermitente e à alta densidade de nevos.

Estudos sugerem que o risco de melanoma está relacionado à exposição solar. Entretanto, o risco de melanoma não aumenta simplesmente com o aumento da quantidade acumulada de exposição aos raios ultravioleta. Ao contrário: estudos de Chen e cols. (1996), Ródenas e cols. (1996), Autier e

Dore (1998), Rosso e cols. (1998), Walter e cols. (1999), Gandini e cols. (2005c) mostram que há uma forte evidência para um risco aumentado de melanoma relacionado com exposição intermitente ao sol, enquanto a relação com a exposição crônica ao sol e com a exposição total ao sol são muito mais variáveis (Eldwood e cols., 1985; Graham e cols., 1985; Green e cols., 1986; Dubin e cols., 1986; Grob e cols., 1990; White e cols., 1994; Dabkowsky e cols., 1997).

História de exposição solar durante a infância parece ser particularmente importante como causa de melanoma, enquanto que queimaduras solares naquele período aumentam consistentemente o risco (Ródenas e cols., 1996; Autier e Dore, 1998; Rosso e cols., 1998; Walter e cols., 1999; Chen e cols., 2013).

O uso de camas e lâmpadas de bronzamento, como indicador de exposição intermitente, também parecem estar associados ao aumento do risco para melanomas (Westerdahl, 1995; Walter e cols., 1999).

1.5 Dieta e melanoma cutâneo

Os hábitos alimentares vêm sendo estudados como possíveis fatores associados ao desenvolvimento de melanoma cutâneo. A dieta pode ter ação protetora na medida em que contenha uma ampla variedade de agentes antioxidantes naturais (vitaminas C, E, carotenoides e fenóis). Neste contexto, o consumo dietético de antioxidantes naturais é um importante aspecto dos mecanismos de defesa do organismo contra o dano oxidativo. O tipo específico de gordura também pode ter papel importante no risco de melanoma. Reações de gorduras poliinsaturadas com oxigênio molecular e seu metabolismo para

prostaglandinas pode promover formação de radicais livres que, por sua vez, podem resultar em dano à membrana da célula e ao seu DNA. Portanto, pode ser possível que uma dieta rica em ácidos graxos poliinsaturados e pobre em antioxidantes possa estimular a iniciação do tumor e sua progressão através da regulação de ambas as vias da ciclo-oxigenase e imunovigilância (Beisel e cols. 1981).

O papel da dieta e da nutrição na prevenção de doenças tem se tornado um assunto muito discutido. Um crescente número de estudos tem avaliado o efeito da manipulação da dieta e ingestão de vitaminas na prevenção de câncer, especialmente o uso de suplementos dietéticos para proteger a pele dos efeitos adversos da radiação ultravioleta. Fontes nutricionais com propriedades antioxidantes podem ter utilidade na prevenção do câncer de pele (Jensen e cols., 2010).

Veierod e cols. (1997) avaliaram a associação entre dieta e o risco de desenvolvimento de melanoma em um estudo de coorte prospectivo de 50.757 mulheres e homens noruegueses, que preencheram questionário dietético completo sobre hábitos alimentares. Houve um aumento de risco de melanoma em mulheres que tinham ingestão maior de gorduras poli-insaturadas (odds ratio 4,1; intervalo de confiança de 95% 1,4-11,8) e suplementos de óleo de fígado de bacalhau (odds ratio 2,9; intervalo de confiança de 95% 1,7-5,1). A ingestão de 5 ou mais xícaras de café foi inversamente relatada ao desenvolvimento de melanoma em mulheres (odds ratio 0,4; intervalo de confiança de 95% 0,2-0,8). O estudo não encontrou correlação significativa para homens. Os resultados foram um pouco surpreendentes, já que o óleo de fígado de bacalhau, que é uma boa fonte de ácidos graxos ômega 3, havia sido previamente ligado à

inibição da carcinogênese associada a ultravioleta, diminuição de risco de câncer de pulmão e efeito protetor contra câncer de mama e cólon.

Em estudo recente, Fortes e cols. (2013) evidenciaram o efeito protetor do consumo de café no desenvolvimento de melanoma cutâneo, particularmente em indivíduos com polimorfismos dos genes *GSTM1* e *GSTT1*.

Os polifenóis do chá verde parecem possuir potencial de reverter o dano solar induzido pela radiação ultravioleta. Muitos estudos animais *in vitro* e *in vivo* tem avaliado o efeito anticarcinogênico do chá verde. Administração via oral de polifenóis do chá verde em animais resultou em proteção significativa contra carcinogênese cutânea induzida pela radiação ultravioleta na incidência de tumor, carga tumoral e tamanho tumoral, comparado com os animais que não receberam polifenóis do chá verde na água que bebiam. Os polifenóis do chá verde são agentes potenciais promissores e práticos na quimioprevenção de melanoma no público em geral (Jensen e cols., 2010).

A vitamina E e suas várias formas químicas, como alfa-tocoferol, tem mostrado propriedades antioxidantes e fotoprotetoras. Os mecanismos por trás dos efeitos fotoprotetores da vitamina E incluem inibição da dimerização da timina induzida pela radiação ultravioleta, e inibição da imunossupressão induzida pela radiação ultravioleta (Kirkpatrick e cols., 1994). Estudos em humanos, entretanto, têm falhado em esclarecer a relação entre a vitamina E e o risco relativo para melanoma. Embora alguns estudos tenham achado relação entre incidência de melanoma e ingesta de vitamina E, Kirkpatrick e cols. (1994) em seu estudo demonstraram uma relação inversa entre ingesta de vitamina E e incidência de melanoma.

A vitamina C (ácido ascórbico) tem efeito inibitório nas células do melanoma em baixas concentrações *in vitro*. Vários outros estudos também sugerem um possível papel quimiopreventivo da vitamina C. Licopeno, que é encontrado em altos níveis em tomates, pode ter um efeito quimiopreventivo contra melanoma, porém ainda é contraditório (Jensen e cols., 2010).

O papel da dieta Mediterrânea na prevenção do melanoma também vem sendo bastante estudado. O termo dieta Mediterrânea se refere ao padrão dietético das sociedades nos países que são cercados pelo Mar Mediterrâneo. É uma dieta baseada em plantas ricas em moléculas bioativas, com poderoso potencial antioxidante e anti-inflamatório. Altas concentrações são características em alimentos como vegetais crucíferos (como brócolis, couve-flor e repolho), tomate, vegetais de folhas verdes, frutas cítricas, ervas frescas, vinho e azeite de oliva (Fortes e cols., 2008).

Fortes e cols. (2008) avaliaram em um estudo caso-controle em pacientes internados em um hospital de referência para doenças cutâneas (IDI-San Carlo) na região de Lazio na Itália, com 304 casos incidentes de melanoma e 305 controles. Aplicado questionário amplo com características sociodemográficas, história médica pessoal, tabagismo, traços fenotípicos (tipo de pele, cor da pele, cabelo e olhos) e história familiar de câncer de pele, tempo de exposição solar ao longo da vida, história de queimadura solar, exposição a camas de bronzeamento ou lâmpadas e dieta. Foram achados efeitos protetores para consumo semanal de peixe (OR 0,65, 95% CI 0,43-0,97), marisco (OR 0,53, 95% CI 0,34-0,78), peixes ricos em ácidos graxos n-3 (sardinha, anchova, tuna, salmão) (OR 0,52, 95% CI 0,34-0,78), ingerir chá diariamente (OR 0,42, 95% CI 0,18-0,95; $p=0,025$) e alto consumo de vegetais

(OR 0,50, 95% CI 0,31-0,80; $p=0,005$) em particular cenoura, vegetais crucíferos, vegetais folhosos e frutas (OR 0,54, 95% CI 0,33-0,86; $p=0,013$), em particular frutas cítricas. Não foi encontrada associação com consumo de álcool ou outros tipos de alimentos. Tomate não foi associado com uma diminuição do risco de melanoma. Não houve aumento de risco de melanoma com alta ingestão de carne, fígado, miúdos, queijo, manteiga, ovos, e leite.

Uma associação inversa entre consumo de vegetais folhosos escuros e vegetais amarelos e frutas cítricas, e melanoma foi observada em alguns estudos, como os de Naldi e cols. (2004) e de Millen e cols. (2004), mas não em outros, como os de Veierod e cols. (1997) e de Le Marchand e cols. (2006). Bain e cols. (1993) sugerem em seu estudo que consumo de peixe também pode ter efeito protetor contra melanoma, porém Naldi e cols. (2004) não suportam essa hipótese.

Millen e cols. (2004), e Le Marchand e cols. (2006) sugerem que o álcool pode ter um papel perigoso no desenvolvimento de melanoma. Dados que vão ao encontro de pesquisa realizada por Kubo e cols. (2013), onde se evidenciou aumento de risco para melanoma em estudo de coorte prospectivo com 59.575 mulheres brancas pós-menopausa. Naldi e cols. (2004), e Vinceti e cols. (2005) não confirmam essa hipótese, e também não associaram em seus estudos um maior risco de melanoma em hábitos alimentares como diferentes fontes de gordura, fígado, carne vermelha e branca, ovos e laticínios.

Millen e cols. (2004) realizaram um estudo caso-controle com pacientes com melanoma recentemente diagnosticado ($n=502$) e pacientes controle ($n=565$). Foi avaliada a relação de dieta e melanoma através de questionário

de frequência alimentar, baseado na dieta ao longo do ano anterior. Foram também coletados dados sobre exposição solar, ocupação, residência, história médica pessoal e história familiar de melanoma e outros cânceres. Foi observada uma diminuição estatisticamente significativa para risco de melanoma quando comparados alta com baixa ingesta dos seguintes micronutrientes: vitamina C, vitamina D, retinol, alfa-caroteno, beta-caroteno, criptoxantina, luteína e licopeno (estes últimos 5, todos carotenoides). Houve uma redução significativa do risco de melanoma com consumo maior, quando comparado com consumo menor de vegetais, frutas e vegetais combinados, vegetais e frutas verde escuros/amarelos, e peixe. O consumo de álcool com frequência de $\geq 1,4$ drinques por semana foi associado com maior risco para melanoma, quando comparado com indivíduos que não ingeriam bebida alcoólica. O mecanismo através do qual o consumo de álcool pode aumentar o risco de melanoma é desconhecido.

Vários estudos caso-controle também têm investigado a relação entre a ingesta de carotenoides na dieta e melanoma. Stryker e cols. (1990) observaram uma diminuição do risco de melanoma com o aumento de consumo de carotenos, porém não estatisticamente significativa. Holman e cols. (1986) realizaram estudo caso-controle com mulheres que mostrou uma associação inversa entre a ingesta de beta-caroteno e risco de melanoma. Entretanto, Kirkpatrick e cols. (1994), através de estudo caso-controle não observaram associação entre risco de melanoma e ingesta de carotenoides.

Millen e cols. (2004) relatam que maior ingesta de carotenoides (alfa-caroteno, beta-caroteno, criptoxantina, luteína e licopeno) está associado com diminuição do risco de melanoma. Neste estudo, foi observado que a ingesta

de certos carotenoides foi protetora contra risco de melanoma em níveis facilmente obtidos através da dieta. Parece não haver benefícios adicionais com uso de suplementos.

Le Marchand e cols. (2006) realizaram estudo avaliando exposição solar, dieta e melanoma em caucasianos no Hawaii. Não foi encontrada associação entre risco de melanoma e ingesta de ácidos graxos ômega-3 ou ômega-6. Entretanto associação direta com ingesta de álcool foi estatisticamente significativa somente para homens. Associação direta foi encontrada para níveis plasmáticos de alfa-tocoferol, alfa-caroteno, beta-caroteno e beta-criptoxantina entre homens, e vitamina C para mulheres. Não foi encontrada associação entre risco de melanoma e vegetais totais, frutas totais, tomate, cenoura, brócolis, carne vermelha, carnes processadas, peixe e café. Álcool foi claramente associado com risco de melanoma. Retinoides da dieta e antioxidantes tem mostrado proteção contra a carcinogênese associada a radiação ultravioleta *in vitro* e em estudos experimentais em animais (Le Marchand e cols., 2006).

Não são encontrados estudos publicados abordando as relações entre dieta e melanoma na população brasileira. O objetivo da presente pesquisa é avaliar a relação entre os hábitos alimentares e o desenvolvimento de melanoma cutâneo. É importante frisar que estudos em populações diferentes, com hábitos alimentares característicos, podem ajudar na compreensão sobre o possível papel dos alimentos na fisiopatogênese desta importante neoplasia.

REFERÊNCIAS

- Autier P, Dore JF. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. EEPIMEL and EORTC. Melanoma Cooperative Group. European Organization for research and treatment of cancer. *Int J Cancer*. 1998;77:533-537.
- Bakos L, Mastroeni S, Bonamigo RR, Melchi F, Pasquini P, Fortes C. A melanoma risk score in a Brazilian population. *An Bras Dermatol*. 2013;88(2):229-35.
- Bain C, Green A, Siskind V, Alexander J, Harvey P. Diet and melanoma. An exploratory case-control study. *Ann Epidemiol*. 1993;3:235–38.
- 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;73:1605-1611.
- 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;78:8-12.
- Beisel WR, Edelman R, Nauss K, Siskind 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 Association. *JAMA*. 1981;245:53-58.
- Beral V, Ramcharan S, Faris R. Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer*. 1977;36: 804-9.
- Bonfá R, Bonamigo RR, Bonfá R, Duro KM, Furian RD, Zelmanowicz AM. A precocidade diagnóstica do melanoma cutâneo: uma observação no sul do Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):215-21.
- Boyle P, Maisonneuve P, Dore JF. Epidemiology of malignant melanoma. *Brit Med Bull*. 1995 ;51:523-547.
- 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;40:549-57.
- Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Derm Rep*. 2013;2:24-34.
- Chen YT, Dubrow R, Holford TR, Zheng T, Barnhill RL, Berwick M. Malignant melanoma risks factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer*. 1996;67:636-643.
- Dabkowsky J, Omulecki A, Zalewska A. Identification of melanoma risk factors in the Polish population. *Dermatol Surg*. 1997;23:1039-1042.

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

Eldwood JM, Gallagher RP, Hill GB, Pearson JCG. Cutaneous melanoma in relation to intermittent and constant sun exposure: the Western Canada Melanoma Study. *Int J Cancer.* 1985;35:427-433.

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;43:1066-1075.

Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol.* 2008 Oct;37(5):1018-29.

Fortes C, Mastroeni S, Boffetta P, Antonelli G, Pilla MA, Bottà G et al. The protective effect of coffee consumption on cutaneous melanoma risk and the role of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Cancer Causes Control.* DOI 10.1007/s10552-013-0255-4; 2013 July 17.

Gallagher RP, Elwood JM. Recent progress in the epidemiology of malignant melanoma. In: Gallagher RP, Elwood JM, eds. *Epidemiological Aspects of Cutaneous Malignant Melanoma*. London: Kluwer Academic Publishers. Geoinformatica, 1994:3-12.

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

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.* 2005b;41:2040-2059.

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.* 2005c;41:45-60.

Garbe C, Büttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Krüger 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;102:695-699.

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;48:2375– 2390.

Gilchrest B, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med.* 1999; 340:1341-1347.

- Giorgi VD, Gori A, Grazzini M, Rossari S, Oranges T, Longo AS et al. Epidemiology of Melanoma: is it still epidemic? What is the role of the sun, sunbeds, vit D, betablocks, and others? *Dermatol Ther.* 2012; 25:392-396.
- 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;122:606-619.
- Green A, Bain C, McLennan R, Siskind V. Risk factors for cutaneous melanoma in Queensland. *Recent Results Cancer Res.* 1986;102:76-97.
- Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D, Mostaque A, Romano MH, Collet AM et al. Count of benign melanocytic nevi as major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer.* 1990; 66:387-395.
- Grossman L. Epidemiology of ultraviolet-DNA repair capacity and human cancer. *Environ Health Perspect.* 1997;105:927-930.
- 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;67:485-491.
- Halpern AC, Guerry IV D, Elder DE, Clark Jr WH, Synnestvedt, M; Norman S et al. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Arch Dermatol.* 1991;127:995-999.
- Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalon D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales skin-cancer study. *Brit J Cancer.* 1996;74:1308-1312.
- Holly EA, Aston DA, Cress RD, Ahn DK, Kristiansen JJ. Cutaneous melanoma in women I. Exposure to sunlight, ability to tan, and other risk factors related to ultraviolet light. *Am J Epidemiol.* 1995a;141:923-933.
- Holly EA, Cress R, Ahn D. Cutaneous melanoma in women. III Reproductive factors and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1995b;141:943-950.
- Holman CD, Armstrong BK, Heenan PJ, Blackwell JB, Cumming FJ, English DR et al. The causes of malignant melanoma: results from the West Australian Lions Melanoma Research Project. *Recent Results Cancer Res.* 1986;102:18-37.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer. Disponível em < <http://www.inca.gov.br> > (acessado em 20 de setembro de 2013).
- Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and Melanoma Prevention. *Clin Dermatol.* 2010 Nov-Dec;28(6):644-9.
- Kirkpatrick CS, White E, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Whashington State, II: diet, alcohol, and obesity. *Am J Epidemiol.* 1994;139:869-80.

Kong Y, Kumar SM, Xu X. Molecular Pathogenesis of Sporadic Melanoma and Melanoma-Initiating Cells. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Dec;134.

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.

Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ et al. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol*. 2006;164:232–45.

Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. The measurement of constitutive and facultative skin pigmentation and estimation of sun exposure in Caucasians with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1998;139 (4): 610-617.

Lotti T, Bruscino N, Hercogova J, Di Giorgi V. Controversial issues on melanoma. *Dermatol Ther*. 2012; 25:458-462.

Marks R, Dorevitch AP, Mason G. Do all melanomas come from “moles”? A study of the histological association between melanocytic naevi and melanoma. *Australas J Dermatol*. 1990;31:77-80.

Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry IV D et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1042–51.

Moore D, Patterson WI, Hatch F, Discher D, Schneider JS, Bennett D et al. Case-control study malignant melanoma among employees of the Lawrence Livermore National Laboratory. *Am J Ind Med*. 1997;32:337-391.

Mulliken JS, Russak JE, Rigel DS. The Effect of Sunscreen on Melanoma Risk. *Dermatol Clin*. 2012;30:369-376.

Naldi L, Gallus S, Tavani A, Imberti GL, La Vecchia C. Oncology study group of the Italian group for epidemiologic research in dermatology. Risk of melanoma and vitamin A, coffee and alcohol: a case-control study from Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Dec;13(6):503–8.

Naylor M, Farmer KC. The cases for sunscreens. A review of their use in preventing actinic damage and neoplasia. *Arch Dermatol*. 1997;133:1146-1154.

Osterling 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;42:821-824.

Piris A, Lobo AC, Duncan LM. Melanoma Staging: Where Are We Now? *Dermatol Clin*. 2012;30:581–592.

Rapini RP. *Dermatopatologia prática*. Rio de Janeiro: Di-Livros, 2007.

- Ródenas 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;7:275-283.
- Rosso S, Zanetti R, Pipplone M, Sancho-Garnier H. Parallel risk assessment of melanoma and basal cell carcinoma: skin characteristics and sun exposure. *Melanoma Res*. 1998;8:573-583.
- Stryker WS, Stampfer MJ, Stein EA, Kaplan L, Louis TA, Sober A et al. Diet, plasma levels of beta-carotene and alfa-tocopherol, and risk of malignant melanoma. *Am J Epidemiol*. 1990;131:597-611.
- Tucker MA, Crutcher WA, Hartge P, Sagebiel RW. Familial and cutaneous features of dysplastic nevi: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:558-564.
- Tucker MA, Halpern A, Holly EA, Hartge PS, Elder DE, Sagebiel RW et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*. 1997;277:1439-1444.
- Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Dermatol Clin*. 2012;30:113–124.
- Veierod MB, Thelle DS, Laake P. Diet and risk of cutaneous malignant melanoma: a prospective study of 50,757 Norwegian men and woman. *Int J Cancer*. 1997;71:600-4.
- Vinceti M, Pellacani G, Malagoli C, Bassissi S, Sieri S, Bonvicini F et al. A population based case-control study of diet and melanoma risk in northern Italy. *Public Health Nutr*. 2005;8:1307–14.
- Walter SD, King WD, Marrett LD. Association of cutaneous malignant melanoma with intermittent exposure to ultraviolet radiation: results of a case-control study in Otario, Canada. *Int J Epidemiol*. 1999;28:418-427.
- Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. Is the use of sunscreens a risk factor for malignant melanoma? *Melanoma Res*. 1995;5: 59-65.
- Westerdahl J, Olsson H, Masback A, Ingvar C, Jonsson N. Risk of malignant melanoma in relation to drug intake, alcohol, smoking and hormonal factors. *Br J Cancer*. 1996;73:1126-1131.
- White E, Kirkpatrick CS, Lee JA. Case-control study of malignant melanoma in Washington State. Constitutional factors and sun exposure. *Am J Epidemiol*. 1994;139:857-868.
- Whitman D, Parson PG, Green AC. P53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case-control study. *Int J Cancer*. 1998;77:843-848.

Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Australian case-control study. *Melanoma Res.* 1998;8:370-378.

Zanetti R, Franceschi S, Rosso S, Bidoli E, Colonna S. Cutaneous malignant melanoma in females: the role of hormonal and reproductive factors. *Int J Epidemiol.* 1990;19: 522-526.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo e em pacientes controles em uma amostra de usuários do Sistema Único de Saúde em três Serviços de referência do Estado Rio Grande do Sul, Brasil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Na amostra referida em 2.1:

2.2.1 Comparar estatisticamente o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo ao dos pacientes controles.

2.2.2 Verificar o índice de massa corporal dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo e compará-lo ao dos pacientes controles.

2.2.3 Descrever a frequência dos fatores de risco clássicos para melanomas cutâneos.

3 ARTIGOS

3.1. Artigo 1 – Português

(Adaptado para ser submetido ao *International Journal of Dermatology*)

Dieta e o Risco para Melanoma Cutâneo: um Estudo de Casos e Controles.

Autores: Clarissa Barlem Hohmann, MD¹
Majoriê Mergen Segatto, MD¹
Karen Reetz Müller, MD²
Cristina Fortes, PhD³
Simona Mastroeni, MSc³
Renan Rangel Bonamigo, PhD^{1,2}

¹ Graduate Program of Pathology - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

² Dermatology Service - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³ Epidemiology Laboratory - Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma, Itália

Autor Correspondente:

C.B.Hohmann, M.D., Travessa Jaguarão, 45/1007, 90520-070 Porto Alegre/RS, Brasil, clabarlem@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A incidência de Melanoma Cutâneo (MC) Primário tem crescido, nas últimas décadas, principalmente entre a população caucasiana. Determinados fatores de risco para melanoma são bem estabelecidos; porém, ainda há outros fatores de risco potenciais em estudo, como os que envolvem aspectos nutricionais.

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, e entre os fatores avaliados estavam os hábitos alimentares, o índice de massa corporal e os fatores de risco clássicos. Testes estatísticos para análises de associações e regressão logística binário foram empregados.

Resultados: Fatores de risco clássicos foram confirmados associados aos casos de MC. A ingestão de manteiga apresentou-se menor entre os casos e maior entre os controles, com OR= 1,96 (1,10 – 3,71) e $p<0,05$. A ingestão de tomate apresentou-se menor entre os casos e maior entre os controles, com OR= 3,91 (1,73 – 8,82) e $p<0,001$. Já o consumo frequente de carne bovina mostrou-se associada ao grupo de casos, quando comparado aos controles, com OR= 5,05 (1,05 – 24,25) e $p<0,05$. Não houve associações entre os casos e os controles com o índice de massa corporal.

Conclusões: Há possibilidade de que os consumos de manteiga e de tomate possam acrescentar proteção e o frequente consumo de carne maior risco para desenvolvimento de MC. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados e melhor compreender os aspectos fisiopatogênicos.

Palavras-chave: Dieta; Exposição; Melanoma; Risco.

ABSTRACT

Background: The incidence of cutaneous melanoma (CM) has grown in the last decades, mainly in the Caucasian population. Some risk factors are well known, but there are other possible risk factors being studied, as those involving nutrition.

Methods: Case-control study carried out in 3 dermatology reference centers between 2012 and 2013 in Porto Alegre, Brazil. The 191 allocated patients (cases and controls) were paired by gender and age. The main endpoint was CM and, besides the classical risks, also eating habits and body mass index (BMI) were assessed. Statistical tests for association analysis and binary logistic regression were conducted.

Results: The classical risk factors associated to CM were confirmed. The intake of butter was lower among the cases and higher among controls, with OR= 1.96 (1.10 – 3.71) and $p<0.05$. Tomatoes were eaten less by the cases than the controls, with OR= 3.91 (1.73 – 8.82) e $p<0.001$. Beef was eaten more frequently by the cases, with OR= 5.05 (1.05 – 24.25) e $p<0.05$. There was no association with BMI.

Conclusions: It is possible that eating butter and tomatoes can be an additional protection, but eating red meat can be a risk factor. Further studies are necessary to confirm these findings and to understand their pathophysiology.

Key words: Diet; Exposure; Melanoma; Risk.

INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade por melanoma cutâneo (MC) têm aumentado nas últimas décadas^{1,2,3,4}, mostrando a necessidade de maiores estudos sobre fatores de risco emergentes, porém ocultos ao conhecimento científico atual.

Entre os fatores de risco constitucionais para MC encontram-se a cor clara de olhos, cabelos loiros ou ruivos, a incapacidade para bronzeamento, a alta densidade de efélides, a presença de outras neoplasias da pele, o alto número de nevos comuns, a presença de nevos atípicos, nevos congênitos, a história familiar e o risco relacionado à presença de mutação em genes, como o *CDKN2A*, o *BRAF* e o *MC1R*, por exemplo. E entre os fatores de risco ambientais, destaca-se a exposição à radiação ultravioleta, tanto por exposição solar, como com o uso de camas ou lâmpadas de bronzeamento^{5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

Além dos fatores de risco clássicos, aspectos nutricionais são pesquisados como fatores de risco modificáveis para o MC¹⁴.

Evidências fortes de estudos epidemiológicos indicam que dietas ricas em frutas e vegetais estão associadas com um menor risco para vários tipos de câncer^{15,16}. Recomendações dietéticas para aumentar ingestão de frutas cítricas, vegetais verdes e amarelos, e frutas e vegetais ricos em vitaminas A e C para diminuir o risco de câncer têm sido feitas por diversas organizações, incluindo National Research Council of the National Academy of Sciences, National Cancer Institute, American Cancer Society, World Cancer Research Fund e American Institute for Cancer Research¹⁶. Entretanto, incertezas existem a respeito de quais elementos são responsáveis por estes benefícios.

Estudos prévios sugerem que certos nutrientes podem proteger contra o desenvolvimento de MC, enquanto outros podem promover seu

desenvolvimento¹⁷. Um crescente número de estudos tem avaliado o efeito da manipulação da dieta e ingestão de vitaminas na prevenção de câncer, especialmente o uso de suplementos dietéticos para proteger a pele dos efeitos adversos da radiação ultravioleta. Fontes nutricionais com propriedades antioxidantes podem ter utilidade na prevenção do câncer de pele¹⁴.

O objetivo deste estudo foi avaliar aspectos nutricionais de pacientes com diagnóstico de MC e estabelecer a possibilidade de hábitos alimentares de risco.

MATERIAL E MÉTODOS

Um estudo caso-controle foi realizado a partir de três centros de referência (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre e Hospital de Clínicas de Porto Alegre) para atendimento de pacientes com melanoma cutâneo em Porto Alegre, capital do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Foram incluídos como casos pacientes com 18 anos ou mais, com diagnóstico de MC primário, confirmado pela histopatologia, atendidos no período entre abril de 2012 a setembro de 2013. Foram selecionados como controles pacientes provenientes dos mesmos locais, pareados por instituição – um caso para um controle de cada local. Foram pareados também por sexo e por faixa etária (+/- 5 anos). A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos três centros onde a pesquisa foi realizada, assim como foi obtido o consentimento informado de todos os pacientes.

Foram considerados como critérios de exclusão os controles que apresentassem lesão suspeita de MC, assim como portadores de doenças que necessitaram de tratamento radioterápico ou quimioterápico.

Após obter o consentimento informado, os participantes foram entrevistados e examinados por um dermatologista experiente. O questionário incluía características sócio-demográficas, história médica pregressa, características fenotípicas (fototipo, cor da pele, cabelos e olhos), história familiar de câncer de pele, história de exposição solar atual e pregressa, história de queimadura solar, uso de camas de bronzamento, uso de filtro solar e hábitos alimentares detalhados. O exame físico incluía a avaliação de lesões melanocíticas variadas (nevus, efélides, lentigos, manchas café-com-leite), ceratoses actínicas e neoplasias não-melanocíticas.

Para investigar a relação entre os alimentos e MC, foi realizado um inquérito alimentar de frequência, onde constavam informações quanto ao consumo de verduras, frutas, carne vermelha, peixes, ovos, queijo, leite, entre outros. Entre as bebidas foram avaliados os consumos de café, chá e bebidas alcoólicas (vinho, destilado e cerveja). A frequência de ingestão de todos os grupos de alimentos e bebidas foi definida na seguinte escala: nunca, raramente (menos de uma vez por mês), menos de uma vez por semana, 1 a 2 vezes por semana, 3 a 4 vezes por semana, 5 a 7 vezes por semana, e mais de 7 vezes na semana. Para cada alimento ou bebida, os sete itens da escala foram combinados para formar três categorias representando consumo baixo, médio ou alto.

Análise Estatística

Com o auxílio do *software* SPSS *Statistical Package for Social Sciences* versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2011), foi realizada a

análise estatística descritiva dos resultados, por meio das frequências absolutas e relativas, para as variáveis categóricas; e da média, desvio padrão e mediana para as variáveis contínuas, onde a simetria das distribuições foi investigada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a análise bivariada entre variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2), e nas situações em que pelo menos 25% dos valores das células apresentarem frequência esperada menor do que 5, foi utilizado o teste exato de Fisher, sendo que, nas situações onde pelo menos uma variável tenha característica politômica, foi utilizada a simulação de Monte Carlo. Na comparação das variáveis contínuas, quando a comparação ocorreu entre dois grupos independentes foi aplicado o teste de t-Student. Realizou-se a análise multivariada através da Regressão Logística Binária não condicional, para testar as hipóteses de associação e para se obter estimativas não enviesadas do *odds ratio* (OR) ajustado para uma ou mais variáveis de confusão.

RESULTADOS

Foram investigados 191 pacientes, divididos nos grupos de casos 49,7% (n=95), e controles, 50,3% (n=96). Predominou o sexo feminino, tanto no grupo de casos, 60,0% (n=57), quanto no grupo de controles, 59,4% (n=57) ($p>0,05$). Não foi observada diferença entre as médias de idade dos grupos casos ($56,8\pm13,9$) e controles ($56,5\pm13,2$) ($p>0,05$).

Em relação aos fatores de risco e marcadores potenciais para melanoma, a tabela 1 demonstra os achados a seguir:

Os investigados com cor de cabelos castanhos claros (40,0%) e louro/ruivo (34,7%) mostraram-se significativamente associados ao grupo de

casos de melanoma ($p<0,0001$). Situação semelhante foi observada na comparação da cor dos olhos entre os grupos, em que os investigados com cores claras; azul/cinza/verde (57,9%) e castanho claro (23,2%); mostraram-se significativamente associados ao grupo de casos ($p<0,0001$). Nas informações referentes ao fototipos, no grupo de casos prevaleceram significativamente os fototipos I (37,9%) e II (42,1%).

As histórias familiares de melanoma e de câncer de pele não melanoma foram verificadas mais frequentemente entre os casos ($p<0,001$).

Houve poucos relatos de presença de queimaduras (com eritema e dor por mais de 24h) na infância, entre os casos (28,4%) e controles (20,8%) ($p>0,05$). Na adolescência, os casos de queimadura alcançaram 43,2% dos casos e 30,2% dos controles ($p>0,05$). Na fase adulta, os resultados apontaram tendência de diferença significativa ($p=0,06$), sugerindo que o número de ocorrência de queimaduras entre os casos (56,4%) pode estar se mostrando mais elevado que entre os controles (41,7%).

O uso de cama de bronzamento ou lâmpada de radiação ultravioleta A (UVA) mostrou-se mais elevado entre os casos de melanoma ($p>0,05$). Já, o uso de tratamento com psoraleno+UVA (PUVA) não foi apontado pelos participantes.

A história de exposição solar ocupacional foi apontada por 18,9% dos casos e por 6,2% dos controles ($p<0,05$).

O tabagismo ativo foi uma característica pouco observada na amostra e não se mostrou diferente entre casos (14,7%) e controles (15,6%) ($p>0,05$). Para a situação de ex-tabagista (fumou regularmente um cigarro por dia por

pelo menos seis meses), esta alcançou 25,3% dos casos e 37,5% dos controles ($p>0,05$).

O uso de protetor solar (com fator de proteção solar ≥ 15) durante a exposição ao sol, na fase da infância e na adolescência não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre casos e controles. Na fase adulta o uso de protetor solar sempre/frequentemente mostrou-se mais elevado entre os casos (67,0%) que entre os controles (28,7%) ($p<0,001$).

No grupo dos casos verificou-se uma significativa presença de nevos melanocíticos (60 ou mais nevos, em 40% dos pacientes); já entre os controles verificou-se, também de forma significativa, uma menor quantidade de nevos melanocíticos (entre zero a 24 nevos, em 29,0% dos pacientes). ($p<0,001$). O lentigo solar ocorreu mais nos casos (91,6%; controles: 65,3%) ($p<0,001$), assim como a presença de efélides (36,8%; controles: 13,5%) ($p<0,001$), de elastose solar (90,5%, controles: 79,2%) ($p<0,05$) e de ceratoses actínicas (45,3%; controles: 8,3%) ($p<0,001$). O grupo dos casos mostrou-se associado a mais de 10 lesões de ceratoses actínicas ($p<0,05$). O câncer da pele não melanoma foi observado em 18,9% dos casos e não teve ocorrência no grupo controle ($p<0,001$).

A média do Índice de Massa Corporal (IMC) não diferiu entre os casos (27,1 kg/m²) e os controles (28,2 kg/m²) ($p>0,05$).

As localizações anatômicas mais frequentes dos melanomas cutâneos foram o tronco posterior (37,2%), membros superiores (20,2%), tronco anterior, (18,1%), e membros inferiores (11,7%). A maior parte dos casos apresentou melanoma de espalhamento superficial (62,4%), seguido do tipo nodular, (24,7%). Para o índice de Breslow, a mediana foi de 0,90 mm (média $\pm$ DP:

1,93±3,8), com mínimo de zero e o máximo de 33 mm. A ulceração foi observada em 21,1% dos casos. Em relação à quota mitótica, 67,0% dos pacientes com melanoma cutâneo apresentaram a classificação alta (≥ 1 mitose/mm²), seguida das classificações ausente (14,3%) e não avaliável, (11,0%).

Tabela 1: Distribuição absoluta e relativa para características clínicas e histopatológicas dos indivíduos participantes do estudo

Variáveis	Grupo				p
	Casos (n=95)		Controle (n=96)		
	n	%	n	%	
Sexo*					
Masculino	37	38,9	39	40,6	0,930 ϕ
Feminino	58	61,1	57	59,4	
Idade					
Média $\pm$ desvio padrão	56,8 $\pm$ 13,9		56,5 $\pm$ 13,2		0,870 ϵ
Cor do cabelo					
Preto/castanho escuro	24	25,3	72	75,0	<0,0001 $\S$
Castanho claro	38	40,0	19	19,8	
Loiro/ruivo	33	34,7	5	5,2	
Cor dos olhos					
Preto/marrom escuro	18	18,9	65	67,7	<0,0001 $\S$
Castanho claro	22	23,2	16	16,7	
Azul/cinza/verde	55	57,9	15	15,6	
Fototipo					
Fototipo I	36	37,9	4	4,2	<0,001 $\P$
Fototipo II	40	42,1	19	19,8	
Fototipo III	10	10,5	31	32,3	
Fototipo IV	9	9,5	25	26,0	
Fototipo V			16	16,7	
Fototipo VI			1	1,0	
História familiar de melanoma					
Não	71	74,7	89	92,7	<0,001 ϕ
Sim	24	25,3	7	7,3	
História familiar de câncer de pele não melanoma					
Sim	24	25,3	7	7,3	0,001 ϕ
Não/não sabe	71	74,7	89	92,7	
Queimaduras criança					
Nunca	63	70,0	70	77,8	0,045
Uma vez	2	2,2	3	3,3	
De 2 a 5 vezes	7	7,8	11	12,2	
Seis ou mais vezes	18	20,0	6	6,7	
Queimaduras adolescente					
Nunca	53	56,4	65	69,1	0,055
Uma vez	8	8,5	10	10,6	
De 2 a 5 vezes	15	16,0	12	12,8	
Seis ou mais vezes	18	19,1	7	7,4	

Queimaduras adulto					0,176
Nunca	41	43,6	56	58,3	
Uma vez	17	18,1	12	12,5	
De 2 a 5 vezes	14	14,9	14	14,6	
Seis ou mais vezes	22	23,4	14	14,6	
Cama ou lâmpada bronzeamento					
Sim	10	10,5	5	5,2	<0,001φ
Não	85	89,5	91	94,8	
Exposição ocupacional					
Sim	18	18,9	6	6,3	0,008 φ
Não	77	81,1	90	93,8	
Tabagismo					
Sim	14	14,7	15	15,6	0,147φ
Não	57	60,0	45	46,9	
Sim mas parei	24	25,3	36	37,5	
Uso fator de proteção criança					
Frequentemente/sempe	3	3,2	2	2,1	0,456φ
Nunca/raramente	92	96,8	94	97,9	
Uso fator de proteção adolescente					
Frequentemente/sempe	5	5,3	7	7,3	0,687φ
Nunca/raramente	90	94,7	89	92,7	
Uso fator de proteção adulto					
Frequentemente/sempe	63	67,0	27	28,7	<0,001φ
Nunca/raramente	31	33,0	67	71,3	
Nevos					
0 – 24	31	32,6	47	49,0	<0,0001§
25 – 59	26	27,4	36	37,5	
60 ou mais	38	40,0	13	13,5	
Lentigo solar					
Não	8	8,4	33	34,4	<0,001φ
Sim	87	91,6	62	64,6	
Lentigo solar intensidade					
Nenhum	8	8,4	33	34,7	<0,001§
Pouco/moderado (até 2 áreas do corpo)	6	6,3	23	24,2	
Muito (mais de 2 áreas do corpo)	81	85,3	39	41,1	
Efélides					
Sim	35	36,8	13	13,5	<0,0001§
Não	60	63,2	83	86,5	
Elastose solar					
Sim	86	90,5	76	79,2	0,047φ
Não	9	9,5	20	20,8	
Ceratose actínica					
Sim	43	45,3	8	8,3	<0,0001§
Não	52	54,7	88	91,7	
Câncer de pele não melanoma					
Sim	18	18,9	0	0,0	<0,0001φ
Não	77	81,1	96	100,0	
Índice de Massa Corporal (kg/m²)					
Média ± desvio padrão		27,2 ± 4,6		28,2 ± 6,5	0,203£
Local anatómico do melanoma					
Cabeça/pescoço	11	11,6			

Tronco	52	54,7
MS - extremidade superior	19	20,0
MI - extremidade inferior	12	12,6
Desconhecido	1	1,1
Tipo histológico do melanoma		
De disseminação superficial	59	62,8
Nodular	23	24,5
Tipo lentigo maligno	8	8,5
Não classificável	4	4,3
Breslow		
Inferior 1mm	43	49,4
Igual ou maior a 1mm	44	50,6
Ulceração		
Sim	19	20,9
Não	69	75,8
Quota mitótica		
Baixa	7	7,7
Alta	61	67,0
Ausente	13	14,3
Não avaliável	10	11,0

*Percentuais obtidos com base no total de cada grupo; ϕ : Teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade; χ^2 : Teste t-Student para grupos independentes; χ^2 : Teste Qui-quadrado de Pearson; χ^2 : Teste Exato de Fisher por simulação de Monte Carlo.

O consumo da maioria dos alimentos pesquisados no estudo não se apresentou estatisticamente diferente entre os grupos. Desta forma, o consumo foi semelhante de leite, frutas e verduras de modo geral (cruas ou cozidas), ovos, queijo, peixes (frescos ou em latas), frutos do mar, carne de fígado e bebidas como café, chá e bebidas de álcool.

Foram encontradas diferenças de consumo entre casos e controles em três alimentos: manteiga, tomate e carne bovina.

A ingestão de manteiga apresentou-se menor entre os casos (nunca/raramente ingere: 60%) e maior entre os controles (nunca/raramente ingere: 39,6%), com OR= 1,96 (1,10 – 3,71) e $p<0,05$. A ingestão de tomate apresentou-se menor entre os casos (nunca/raramente ingere: 31,6%) e maior entre os controles (nunca/raramente ingere: 14,6%), com OR= 3,91 (1,73 – 8,82) e $p<0,001$. Já o consumo frequente (5 ou mais vezes na semana: 76,8%)

de carne bovina mostrou-se associada ao grupo de casos, quando comparado aos controles (5 ou mais vezes na semana: 67,7%), com OR= 5,05 (1,05 – 24,25) e $p<0,05$.

A tabela 2 demonstra com detalhes os resultados do inquérito alimentar de frequência para estes três alimentos, em casos e controles e apresenta os dados após a realização de regressão logística binária (OR ajustado), considerando os resultados desta amostra relacionados aos fatores de risco clássicos para melanoma cutâneo. Verifica-se que mesmo considerando os demais fatores de risco, as associações são mantidas, com alguma variação do OR e do intervalo de confiança (IC). O maior OR ajustado é para a ingestão de tomate.

Tabela 2: Resultados da Regressão Logística Binária para predizer o grupo de casos com melanoma segundo os consumos de manteiga tomate e carne

Variáveis	Grupo*				OR Bruto ^b (IC95%)	OR Ajustado ^a (IC95%)
	Casos n=95	%	Controle n=96	%		
Manteiga						
Nunca/raramente	57	60,0	38	39,6	1,96 (1,10 – 3,71)	1,65 (0,64 – 4,22)
De 1 a 4 vezes na semana	9	9,5	20	20,8	0,59 (0,23 – 1,48)	0,847 (0,24 – 3,01)
5 vezes ou mais na semana	29	30,5	38	39,6	1	1
Tomate						
Nunca/raramente	30	31,6	14	14,6	3,91 (1,73 – 8,82)	8,26 (2,19 – 31,20)
De 1 a 4 vezes na semana	42	44,2	40	41,7	2,19 (1,09 – 3,79)	4,44 (1,47 – 13,45)
5 vezes ou mais na semana	23	24,2	42	43,8	1	1
Carne						
Nunca/raramente	2	2,1	9	9,4	1	1
De 1 a 4 vezes na semana	20	21,1	22	22,9	4,09 (1,77 – 13,28)	2,29 (1,07 – 11,25)
5 vezes ou mais na semana	73	76,8	65	67,7	5,05 (1,05 – 24,25)	3,79 (1,22 – 34,69)

*Percentuais obtidos com base no total de cada grupo;

b: *Odds ratio* bruto;

a: *Odds ratio* ajustado para fototipo, cor dos cabelos/olhos, uso de fator de proteção solar adulto, história familiar de tumor de pele, exposição ocupacional, ceratose actínica, elastose solar, lentigo solar e total nevos, bem como, em relação ao sexo e a idade

COMENTÁRIOS

Fatores nutricionais são amplamente acreditados por serem críticos na carcinogênese. Evidências fortes indicam que dietas ricas em frutas e vegetais estão associadas com menor risco para variados tipos de neoplasias^{16,18,19}. Segundo alguns estudos, mais de 30% dos cânceres em adultos podem ser prevenidos ou retardados através da dieta e atividade física^{17,19}.

As diferenças significativas na incidência de MC ao longo do tempo e entre diferentes populações sugere um papel etiológico dos fatores ambientais, e a dieta poderia estar entre esses potenciais fatores de risco modificáveis²⁰.

Nós avaliamos inicialmente os fatores de risco já conhecidos para melanoma cutâneo, como características fenotípicas, número de nevos comuns e exposição solar. Nossos resultados evidenciaram aumento significativo de risco para cabelos castanho claro e loiro/ruivo, olhos de cores claras, fototipos I e II, história familiar positiva para melanoma, uso de camas de bronzamento, maior exposição solar ocupacional, número de nevos, lentigo solar, efélides e elastose solar. Achados que vão ao encontro dos dados da literatura^{21,22,23,24}. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, fator de risco “emergente” e atualmente muito discutido, não foi evidenciada associação estatisticamente significativa, diferentemente dos resultados de estudo de Kubo et al²⁵.

Nosso estudo mostrou que alguns alimentos podem ter um fator importante no desenvolvimento do MC. Entre eles, o consumo de manteiga e de tomate com fatores de proteção (este com o maior OR ajustado), e o consumo de carne como fator de risco para tal neoplasia.

Produtos derivados do leite, entre eles a manteiga, contêm vários componentes potencialmente “anticancerígenos” como cálcio, vitamina D, ácido butírico, ácido linoleico conjugado, esfingolipídeos e bactéria probióticas. Alguns estudos encontraram associação inversa para melanoma com alto consumo de produtos derivados do leite ou outras fontes dietéticas de vitamina D^{14,17}. As evidências para esses produtos em relação ao risco de neoplasia são controversas, dependendo do tipo de câncer e do laticínio consumido. Enquanto alguns estudos mostram aumento, outros mostram diminuição do risco¹⁷. Fortes et al.²⁶ avaliaram em população da Itália os hábitos alimentares e não encontraram diferença significativa entre o consumo de manteiga e melanoma.

Tomates são fontes relativamente ricas de folato, vitamina C, vitamina A e potássio. Além disso, tomates são uma fonte importante de vários nutrientes, entre eles os carotenoides, particularmente licopeno. Este é frequentemente associado aos benefícios do tomate, entretanto, um benefício direto do licopeno ainda não foi provado, e outros componentes dos tomates interagindo com o licopeno podem ser importantes^{16,18}. Logo, até dados mais definitivos sobre os benefícios específicos das formas puras de licopeno estarem disponíveis, recomendações atuais devem enfatizar os benefícios para a saúde de dietas ricas em uma variedade de frutas e vegetais, incluindo tomate e produtos baseados em tomate¹⁶.

Em nosso estudo o consumo de carne animal (não peixe e frutos do mar) foi correlacionado com maior risco para melanoma cutâneo. Na literatura, as evidências mais consistentes correlacionam a carne bovina com neoplasias do trato gastrointestinal^{17,19}. Alguns estudos sugerem que não é a carne bovina

por si só, mas a alta ingestão de gordura e a maneira como a carne é preparada que se relacionam com o câncer. Outros estudos têm atribuído ao ferro heme, nitratos/nitritos e aminas aromáticas heterocíclicas¹⁷.

Alguns estudos sugerem que baixo consumo de carne (<1x/semana) por longo período (≥2 décadas) está associado com vida mais longa. Alguns pesquisadores suspeitam que a razão para vegetarianos apresentarem menor incidência de doenças crônicas, incluindo câncer, não é por exclusão da carne, mas sim devido ao alto consumo de frutas e vegetais em combinação com restrição alimentar¹⁷. Entretanto, há também estudos que não associam o consumo de carne com maior risco para melanoma^{26,27}.

Até o momento, não está claro se a ausência de carne na dieta vegetariana, ou se as diferenças no tipo e variedade de alimentos substituídos quando a carne é infreqüentemente consumida explicam a redução na mortalidade observada em algumas doenças, entre elas o câncer. Padrões dietéticos vegetarianos devem ser adequadamente definidos e estudos adicionais são necessários antes de serem amplamente defendidos como ideais para uma vida saudável²⁸.

Este estudo apresenta algumas limitações. O viés de memória é um problema potencialmente inevitável em estudos caso-controle. Os casos podem recordar dos hábitos alimentares de forma diferente em relação aos controles, assim como tendem a mudar seus hábitos de exposição solar após o diagnóstico de melanoma cutâneo, diferentemente dos controles. Por serem estudos observacionais, a relação causa-efeito não pode ser estabelecida definitivamente.

Em conclusão, nosso estudo indica que o consumo de manteiga e de tomate parece ter um papel significativo como fator de proteção para o melanoma cutâneo. Já o consumo de carne foi observado como um possível fator de risco para o desenvolvimento de tal neoplasia. Estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados e melhor compreender aspectos da plausibilidade biológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallagher RP, Elwood JM. Recent progress in the epidemiology of malignant melanoma. In: Gallagher RP, Elwood JM, eds. *Epidemiological Aspects of Cutaneous Malignant Melanoma*. London: Kluwer Academic Publishers, 1994:3-12.
2. Gilchrest B, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1341-1347.
3. Giorgi VD, Gori A, Grazzini M, Rossari S, Oranges T, Longo AS et al. Epidemiology of Melanoma: is it still epidemic? What is the role of the sun, sunbeds, vit D, betablocks, and others? *Dermatol Ther*. Vol.25, 2012, 392-396.
4. Lotti T, Bruscino N, Hercogova J, Di Giorgi V. Controversial issues on melanoma. *Dermatol Ther*. vol.25, 2012, 458-462.
5. Chen YT, Dubrow R, Holford TR, et al. Malignant melanoma risks factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer*. 1996; 67: 636-643.
6. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, 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. 67:485-491.
7. 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 Cause Control*. 1996; 7:275-283.
8. Autier P, Dore J.F. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. *EEPI MEL and EORTC. Melanoma*

- Cooperative Group. European Organization for research and treatment of cancer. *Int J Cancer*. 1998; 77: 533-537.
9. Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Australian case-control study. *Melanoma Res*. 1998; 8:370-378.
 10. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. The measurement of constitutive and facultative skin pigmentation and estimation of sun exposure in Caucasians with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1998; 139 (4): 610-617.
 11. 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; 40: 549-57.
 12. 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; 28: 418-427.
 13. Fortes C, Mastroeni S et al. The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *European Journal of Cancer*. 43 (2007) 1066-1075.
 14. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and Melanoma Prevention. *Clin Dermatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):644-9.
 15. Millen AE, Tucker MA, Hartge P et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1042–51.
 16. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*. Vol.91, no.4, February 17, 1999.
 17. Mosby TT, Cosgrove M, Sarkardei S, Platt KL, Kaina B. Nutrition in adult and childhood cancer: Role of carcinogens and anti-carcinogens. *Anticancer Research*. 32:4171-4192(2012).
 18. Müller N, Alteheld B, Stehle P. Tomato products and lycopene supplements: mandatory components in nutritional treatment of cancer patients? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 6:657-660, 2003.
 19. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ et al. Diet and cancer: Na epidemiological view. *Rev Nutr*. 17(4):491-505, out/dez 2004.
 20. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 45 (2009) 634-641.

21. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Derm Rep.* (2013) 2:24-34.
22. Gandini S, Sera F et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer.* 41 (2005) 45-60.
23. Gandini S, Sera F et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer.* 41 (2005) 2040-2059.
24. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letasiova S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environmental Health.* 2012,11(suppl 1):S12.
25. 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.
26. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol.* 2008 Oct;37(5):1018-29. Epub 2008 Jul 11.
27. Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH et al. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol.* 2006;164:232–45.
28. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low-meat diets and health: a review. *Public Health Nutrition.* 15 (12) (2012), 2287-2294.

3.2 Artigo 1 – Inglês

(Adaptado para ser submetido ao *International Journal of Dermatology*)

Diet and Cutaneous Melanoma Risk: A Study of Cases and Controls

Authors: Clarissa Barlem Hohmann, MD¹
Majoriê Mergen Segatto, MD¹
Karen Reetz Müller, MD²
Cristina Fortes, PhD³
Simona Mastroeni, MSc³
Renan Rangel Bonamigo, PhD^{1,2}

¹ Graduate Program of Pathology - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

² Dermatology Service - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³ Epidemiology Laboratory - Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma, Itália

Corresponding author:

C.B.Hohmann, MD, Travessa Jaguarão, 45/1007, 90520-070 Porto Alegre/RS, Brasil, clabarlem@hotmail.com

ABSTRACT

Background: The incidence of cutaneous melanoma (CM) has grown in the last decades, mainly in the Caucasian population. Some risk factors are well known, but there are other possible risk factors being studied, as those involving nutrition.

Methods: Case-control study carried out in 3 dermatology reference centers between 2012 and 2013 in Porto Alegre, Brazil. The 191 allocated patients (cases and controls) were paired by gender and age. The main endpoint was CM and, besides the classical risks, also eating habits and body mass index (BMI) were assessed. Statistical tests for association analysis and binary logistic regression were conducted.

Results: The classical risk factors associated to CM were confirmed. The intake of butter was lower among the cases and higher among controls, with OR= 1.96 (1.10 – 3.71) and $p < 0.05$. Tomatoes were eaten less by the cases than the controls, with OR= 3.91 (1.73 – 8.82) e $p < 0.001$. Beef was eaten more frequently by the cases, with OR= 5.05 (1.05 – 24.25) e $p < 0.05$. There was no association with BMI.

Conclusions: It is possible that eating butter and tomatoes can be an additional protection, but eating red meat can be a risk factor. Further studies are necessary to confirm these findings and to understand their pathophysiology.

Key words: Diet; Exposure; Melanoma; Risk.

INTRODUCTION

The incidence of cutaneous melanoma (CM) and its mortality rate have increased over the last decades^{1,2,3,4}, showing the need of further studies on emerging but hidden risk factors yet unknown.

Among the hereditary risk factors for CM are light-colored eyes, fair skin, light-brown, blond or red hair, being unable to get tanned, high density of ephelides, and the presence of other types of skin cancer, high number of common nevi, atypical nevi, congenital nevi, family history, and risks related to the presence of mutations in genes like, for instance, *CDKN2A*, *BRAF*, and *MC1R*. The environmental risk factors include, among others, exposure to UV light both due to sunlight or tanning beds^{5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

Besides the classical risk factors, nutritional factors are studied as modifiable CM risk factors¹⁴.

Epidemiological studies show strong evidence that diets rich in fruits and vegetables are associated with lower risk of several types of cancer^{15,16}. Dietary recommendations to increase the intake of citric fruits, yellow and green vegetables, and fruits and vegetables with high content of vitamin A and C, to decrease the risk of cancer, have been advocated by several institutions and organizations like the National Research Council of the National Academy of Sciences, National Cancer Institute, the American Cancer Society, the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research¹⁶. However, there are doubts about the elements that cause these benefits.

Previous studies suggest that some nutrients can protect against the development of cutaneous melanoma, while others can promote it¹⁷. A growing number of studies have assessed the effect of diet and the intake of vitamins in

the prevention of cancer, specially the use of supplements to protect the skin from the adverse effects of UV light. Nutritional sources of antioxidants may be useful in the prevention of cutaneous cancer¹⁴.

The aim of this study was to assess the nutrition of patients with the diagnosis of CM and establish the possibility of risk-increasing habits.

MATERIAL AND METHODS

A case-control study was carried out at 3 reference centers (Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre and Hospital de Clínicas de Porto Alegre) for the treatment of patients with cutaneous melanoma in Porto Alegre, the capital of the State of Rio Grande do Sul, Brazil. Patients enrolled were ≥ 18 years of age with the diagnosis of primary CM, confirmed by histology, and seen between April 2012 and September 2013. As controls, patients attended at the same centers were selected and paired by institution – one control case for each center. They were also paired by gender and age (± 5 years). The study was approved by the Ethics Committees of the 3 centers and all patients signed the informed consent. Exclusion criteria for controls were: those presenting a suspicious lesion and those needing radiation therapy or chemotherapy due to other diseases.

After signing the informed consent, the participants were interviewed by an experienced dermatologist. The questionnaire included sociodemographic variables, previous medical history, phenotypic characteristics (skin phototype, color of skin, hair, and eyes), family history of skin cancer, present and past history of exposure to sunlight, history of sunburns, use of artificial tanning

lights, use of sunscreen, and detailed nutritional habits. The physical exam included the assessment of several melanocytic lesions (nevi, freckles/ephelides, lentigo, and cafe au lait spots), actinic keratosis, and non-melanocytic tumors.

To study the relation between foods and CM a frequency eating inquest with information about the intake of vegetables, fruits, red meat, fish, eggs, cheese, milk, and others was administered. Among beverages, the intake of coffee, tea, alcohol (wine, distilled liquor, and beer) was assessed. The frequency of intake of all groups of food and beverages was defined according to the following scale: never, rarely (less than once a month) once or twice a week, 3-4 times/week, 5-7 times/week and > 7 times/week. For each food or beverage, the 7 items of the scale were grouped in 3 categories: low, medium or high intake.

Statistical Analysis

The software SPSS Statistical Package for Social Sciences version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2011) was used for the descriptive statistical analysis of the results using relative absolute variables for categorical variables; mean, standard deviation, and median for continuous variables where the symmetry of distributions was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Pearson chi-square test (χ^2) was used for bivariate analysis of the categorical variables and, when less than 25% of the values in each cell had an expected frequency below 5, Fisher's exact test was used; when at least 1 variable had multinomial characteristics, the Monte Carlo simulation was used. In the comparison of continuous variables among 2 independent groups the Student t-test was used. Multivariate analysis of unconditional Binary Logistic Regression was used to

test association hypothesis and to obtain unbiased estimates of odds ratio (OR) adjusted for one or more confounding variables.

RESULTS

A total of 191 patients was studied and divided into case group (49.7%; n= 95) and control group (50.3%; n=96). Most patients were female both in the case group (60% - n=57) and the control group (59.4% - n=57), ($p>0.05$).

As to risk factors and potential markers for melanoma, Table 1 depicts the following findings:

Subjects with light brown hair (40%) or blond/red hair (34.7%) were significantly associated to the melanoma group ($p<0.0001$). The comparison of the eye color showed similar results: subjects with light-colored eyes such as blue, gray or green (57.9%) or light-brown (23.2%) were significantly associated to the case group ($p<0.0001$). As to skin phototypes, among the cases there was a significant prevalence of phototype I (37.9%) and II (42.1%).

Family history of melanoma and other skin cancers was observed more frequently among the cases ($p<0.001$).

There were few reports on sunburns (with erythema and pain for more than 24 hours) in childhood both in cases (28.4%) and controls (20.8%) ($p>0.05$). In adolescence sunburns were present in up to 43.2% of the cases and 30.2% in controls ($p>0.05$). In adulthood, results presented a significant trend separating the groups ($p= 0.06$), thus suggesting that the number of sunburns among the cases (56.4%) is higher than among controls (41.7%).

The use of tanning beds or ultraviolet A (UVA) radiation was higher in the melanoma cases ($p>0.05$). But the use of psoralen plus UVA (PUVA) was not mentioned by participants.

The history of occupational exposure to sun was mentioned by 18.9% of cases and 6.2% of controls ($p<0.05$).

Active tobacco smoking was rarely seen in the sample and little difference between cases (14.7%) and controls (15.6%; $p>0.05$) was observed. Former smokers (regularly smoked at least one cigarette/day for at least 6 months), were, respectively, 25.3% and 37.5% ($p>0.05$).

The use of sunscreen (protection factor ≥ 15) when exposed to sunlight in childhood and adolescence showed no significant difference in both groups. In adulthood the use of sunscreen (always/frequently) was higher among the cases (67.0%) than in controls (28.7%; $p<0.001$).

In the case group a significant presence of melanocytic nevi (60 or more nevi in 40% of the patients) was seen; in the control group, also significantly, less melanocytic nevi (0-24 – 29.0%; $p<0.001$). Solar lentigo was more often found in the cases (91.6%; controls: 65.3%, $p<0.001$), as well as freckles or ephelides (36.8%; controls: 13.5%, $p<0.001$), solar elastosis (90.5%, controls: 79.2%, $p<0.05$), and actinic keratosis (90.5%; controls: 79.2%, $p<0.001$). In the case group there were more than 10 actinic keratosis ($p<0.05$). Non-melanoma skin cancer was observed in 18.9% of the cases and none in the control group.

Mean Body Mass Index (BMI) did not differ between cases (27.1 kg/m²) and controls (28.2 kg/m²) with $p>0.05$.

The most frequent anatomic sites of CM were the back (37.2%), upper limbs (20.2%), chest (18.1%) and lower limbs (11.7%). Most of the cases presented a superficial spreading melanoma (62.4%) followed by the nodular type (24.7%). For Breslow depth the median was 0.90 mm (mean $\pm$ SD: 1.93 $\pm$ 3.8) with a minimum of zero and a maximum of 33 mm. Ulcers were observed in 21.1% of

the cases. As to the mitotic rate, 67.0% of the patients with CM had a high rate (≥ 1 mitosis/mm²) followed by 'absent' (14.3%) and 'not assessable' (11.0%).

Table 1: Absolute and relative distribution of clinical and histopathological characteristics of subjects

Variables	Group				p
	Cases (n=95)		Controls (n=96)		
	n	%	n	%	
Gender*					
Male	37	38,9	39	40,6	0,930 ϕ
Female	58	61,1	57	59,4	
Age					
Mean $\pm$ standard deviation	56,8 $\pm$ 13,9		56,5 $\pm$ 13,2		0,870 ϵ
Hair color					
Black/dark brown	24	25,3	72	75,0	<0,0001 $\S$
Light brown	38	40,0	19	19,8	
Blond/red	33	34,7	5	5,2	
Eye color					
Black/dark brown	18	18,9	65	67,7	<0,0001 $\S$
Light brown	22	23,2	16	16,7	
Blue/gray/green	55	57,9	15	15,6	
Skin phototype					
Phototype I	36	37,9	4	4,2	<0,001 $\P$
Phototype II	40	42,1	19	19,8	
Phototype III	10	10,5	31	32,3	
Phototype IV	9	9,5	25	26,0	
Phototype V			16	16,7	
Phototype VI			1	1,0	
Family history of melanoma					
No	71	74,7	89	92,7	<0,001 ϕ
Yes	24	25,3	7	7,3	
Family history of non-melanoma skin cancer					
Yes	24	25,3	7	7,3	0,001 ϕ
No/does not know	71	74,7	89	92,7	
Sunburns in childhood					
None	63	70,0	70	77,8	0,045
1	2	2,2	3	3,3	
2-5	7	7,8	11	12,2	
≥ 6	18	20,0	6	6,7	
Sunburns in adolescence					
None	53	56,4	65	69,1	0,055
1	8	8,5	10	10,6	
2-5	15	16,0	12	12,8	
≥ 6	18	19,1	7	7,4	
Sunburns in adulthood					
None	41	43,6	56	58,3	0,176
1	17	18,1	12	12,5	
2-5	14	14,9	14	14,6	
≥ 6	22	23,4	14	14,6	
Artificial sun bed/sunlamp					<0,001 ϕ

Yes	10	10,5	5	5,2	
No	85	89,5	91	94,8	
Occupational exposure					
Yes	18	18,9	6	6,3	0,008 ϕ
No	77	81,1	90	93,8	
Tobacco smoking					
Yes	14	14,7	15	15,6	0,147 ϕ
No	57	60,0	45	46,9	
Yes, but I quit	24	25,3	36	37,5	
Sunscreen in childhood					
Frequently/always	3	3,2	2	2,1	0,456 ϕ
Never/rarely	92	96,8	94	97,9	
Sunscreen in adolescence					
Frequently/always	5	5,3	7	7,3	0,687 ϕ
Never/rarely	90	94,7	89	92,7	
Sunscreen in adulthood					
Frequently/always	63	67,0	27	28,7	<0,001 ϕ
Never/rarely	31	33,0	67	71,3	
Nevi					
0 – 24	31	32,6	47	49,0	<0,0001 $\S$
25 – 59	26	27,4	36	37,5	
60 ou mais	38	40,0	13	13,5	
Solar Lentigo					
No	8	8,4	33	34,4	<0,001 ϕ
Yes	87	91,6	62	64,6	
Solar Lentigo intensity					
None	8	8,4	33	34,7	<0,001 $\S$
Few/moderate (until 2 body areas)	6	6,3	23	24,2	
Many (more than 2 body areas)	81	85,3	39	41,1	
Freckles					
Yes	35	36,8	13	13,5	<0,0001 $\S$
No	60	63,2	83	86,5	
Solar elastosis					
Yes	86	90,5	76	79,2	0,047 ϕ
No	9	9,5	20	20,8	
Actinic keratosis					
Yes	43	45,3	8	8,3	<0,0001 $\S$
No	52	54,7	88	91,7	
Non-melanoma skin cancer					
Yes	18	18,9	0	0,0	<0,0001 ϕ
No	77	81,1	96	100,0	
Body Mass Index (kg/m²)					
Mean $\pm$ standard deviation	27,2 $\pm$ 4,6		28,2 $\pm$ 6,5		0,203 E
Anatomic site of melanoma					
Head/neck	11	11,6			
Trunk	52	54,7			
Upper limbs	19	20,0			
Lower limbs	12	12,6			
Unknown	1	1,1			
Histological type of melanoma					
Superficial spreading	59	62,8			

Nodular	23	24,5
Malignant lentigo	8	8,5
Not classifiable	4	4,3
Breslow		
< 1mm	43	49,4
≥ 1mm	44	50,6
Ulceration		
Yes	19	20,9
No	69	75,8
Mitotic rate		
Low	7	7,7
High	61	67,0
Absent	13	14,3
Not assessable	10	11,0

* Percentages obtained according to the total in each group; ϕ : Pearson chi-square test with continuity correction; χ^2 : Student t-test for independent groups; χ^2 : Pearson chi-square test; χ^2 : Fisher Exact Test for Monte Carlo simulation.

The intake of most of the studied foods showed no significant differences between the groups. The intake of milk, fruits, and vegetables (raw or cooked) was similar, as well as eggs, cheese, fish (fresh or canned), seafood, liver and beverages, such as coffee, tea and liquor.

Differences were found in 3 types of food: butter, tomatoes, and beef.

Butter was less eaten by cases (never/rarely: 60%) and its consumption was higher in the control group (never/rarely: 39.6%) with OR of 1.96 (1.10 – 3.71) and $p < 0.05$. Cases ate less tomatoes (never/rarely: 31.6%) than controls (never/rarely: 14.6%), OR = 3.91(1.73-8.82; $p < 0.001$). Frequent intake of red beef (5 or more times/week: 76.8%) was seen more frequently in the case-group than in controls (5 or more times/week: 67.7%), OR=5.05 (1.05 – 24.25), $p < 0.05$.

Table 2 depicts in detail the results of the frequency eating inquest of these 3 foods in case and control-groups and depicts data after the binary logistic

regression (adjusted OR) and takes into account this sample's classical risk factors for cutaneous melanoma. Even taking into account other risk factors, associations are maintained with some variations of OR and Confidence Interval (CI). The highest adjusted OR was related to tomato intake.

Table 2: Results of Binary Logistic Regression to predict case-group according to intake of butter, tomatoes, and red meat

Variables	Group*				OR _{Net} ^b (CI95%)	OR _{Adjusted} ^a (CI95%)
	Cases n=95	%	Controls n=96	%		
Butter						
Never/rarely	57	60.0	38	39.6	1.96 (1.10 – 3.71)	1.65 (0.64 – 4.22)
1-4 times/week	9	9.5	20	20.8	0.59 (0.23 – 1.48)	0.847 (0.24 – 3.01)
≥5 times/week	29	30.5	38	39.6	1	1
Tomatoes						
Never/rarely	30	31.6	14	14.6	3.91 (1.73 – 8.82)	8.26 (2.19 – 31.20)
1-4 times/week	42	44.2	40	41.7	2.19 (1.09 – 3.79)	4.44 (1.47 – 13.45)
≥5 times/week	23	24.2	42	43.8	1	1
Meat						
Never/rarely	2	2.1	9	9.4	1	1
1-4 times/week	20	21.1	22	22.9	4.09 (1.77 – 13.28)	2.29 (1.07 – 11.25)
≥5 times/week	73	76.8	65	67.7	5.05 (1.05 – 24.25)	3.79 (1.22 – 34.69)

*Percentages obtained based on the total of each group;

b: Net Odds ratio;

a: Odds ratio adjusted for phototype, hair and eye color, use of adult sunscreen, family history of skin tumors, occupational exposure, actinic keratosis, solar elastosis, solar lentigo and total nevi, occupational exposure to sun, actinic keratosis, solar elastosis, solar lentigo and total nevi related to gender and age

COMMENTS

Nutritional factors are well known to be a critical factor in carcinogenesis. There is strong evidence showing that a diet rich in fruits and vegetables is associated with a lower risk of different types of tumors^{16,18,19}. According to some studies,

more than 30% of cancers in adulthood can be prevented or delayed by an appropriate diet or physical activity^{17,19}.

Significant differences in the incidence of CM in different periods and populations suggest that environmental factors have an etiological role and diet could be one of the modifiable risk factors²⁰.

Initially, we assessed the already known risk factors of CM, like phenotypic features, number of common nevi, solar lentigo, ephelides, and exposure to sunlight. Our results showed a significantly increased risk for light-brown, blond or red hair, light-colored eyes, phototypes I and II, positive family history of melanoma, use of tanning beds, occupational exposure to sun, and number of nevi, solar lentigo, ephelides and solar elastosis. These findings are in accordance with the literature^{21,22,23,24}.

Our study showed that some foods may act as an important protective factor in CM. Among others, the intake of butter and tomatoes is protective (this is the highest adjusted odds ratio [OR]), but eating red meat is a risk factor.

Dairy products like butter contain several components considered to be potentially *anticancerigenous*, such as calcium, vitamin D, butyric acid, conjugated linoleic acid, sphingolipids, and probiotic bacteria. Some studies found an inverted association between melanoma and high dairy products intake or other dietary sources of vitamin D^{14,17}. Evidence regarding these products and their association to CM risk is controversial and depends on the type of cancer and dairy product. While some authors show increased risk, others show decreased risk¹⁷. Fortes et al.²⁶ assessed an Italian population and its eating habits, but found no significant difference between butter intake and melanoma.

Tomatoes are rich in folate, vitamin C, vitamin A, and potassium. Additionally, tomatoes are an important source of several nutrients as carotenoids, specially lycopene. This is frequently associated to the benefits of tomatoes, but no direct benefit of lycopene has been proven and other components of the tomato can be important when interacting with lycopenes^{16,18}. Therefore, until more data is available, the benefits of diets with several fruits and vegetables, such as tomatoes and tomato-based foods, should be stressed¹⁶.

In our study, the intake of meat (neither fish nor seafood) was correlated to a higher risk of CM. In literature, the most consistent evidence correlates red meat with gastrointestinal tumors^{17,19}. Some studies suggest that it is not the bovine meat itself, but rather its high fat content and the way it is cooked that is correlated with cancer. Other studies attribute the cancerigenous effect to the heme iron, nitrates, nitrites, and heterocyclic aromatic amines¹⁷.

Some studies suggest that low meat intake (<once/week) for long periods (≥ 2 decades) is associated to a longer life. Some authors think that the fact that vegetarians show a trend to present less chronic diseases, including cancer, is not due to the exclusion of red meat, but due to high intake of several types of fruits and vegetables in combination with restricted meat consumption¹⁷. However, there are studies that do not associate meat intake with increased risk of melanoma^{25,26}.

Vegetarian diet standards have to be adequately defined and more studies are needed before being advocated as the ideal path to a healthy life²⁷.

This study has some limitations. Memory bias is potentially unavoidable in case-control studies. Cases can remember eating habits differently from controls and tend to change their sun exposure habits after the diagnosis of CM, differently

from controls. As it is an observational study, cause-effect relations cannot be established.

In conclusion, our study indicates the intake of butter and tomatoes seems to have a significant role as protection against CM. As to meat intake, the authors observed that it is a potential risk factor for the development of this cutaneous cancer. Further studies are needed to confirm these findings and to understand biological plausibility.

REFERENCES

1. Gallagher RP, Elwood JM. Recent progress in the epidemiology of malignant melanoma. In: Gallagher RP, Elwood JM, eds. *Epidemiological Aspects of Cutaneous Malignant Melanoma*. London: Kluwer Academic Publishers, 1994:3-12.
2. Gilchrest B, Eller MS, Geller AC, Yaar M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1341-1347.
3. Giorgi VD, Gori A, Grazzini M, Rossari S, Oranges T, Longo AS et al. Epidemiology of Melanoma: is it still epidemic? What is the role of the sun, sunbeds, vit D, betablocks, and others? *Dermatol Ther*. Vol.25, 2012, 392-396.
4. Lotti T, Bruscino N, Hercogova J, Di Giorgi V. Controversial issues on melanoma. *Dermatol Ther*. vol.25, 2012, 458-462.
5. Chen YT, Dubrow R, Holford TR, et al. Malignant melanoma risks factors by anatomic site: a case-control study and polychotomous logistic regression analysis. *Int J Cancer*. 1996; 67: 636-643.
6. Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, 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. 67:485-491.
7. 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 Cause Control*. 1996; 7:275-283.

8. Autier P, Dore J.F. Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. EEPIMEL and EORTC. Melanoma Cooperative Group. European Organization for research and treatment of cancer. *Int J Cancer*. 1998; 77: 533-537.
9. Wolf P, Quehenberger F, Mullegger R, Stranz B, Kerl H. Phenotypic markers, sunlight-related factors and sunscreen use in patients with cutaneous melanoma: an Australian case-control study. *Melanoma Res*. 1998; 8:370-378.
10. Lock-Andersen J, Drzewiecki KT, Wulf HC. The measurement of constitutive and facultative skin pigmentation and estimation of sun exposure in Caucasians with basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 1998; 139 (4): 610-617.
11. 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; 40: 549-57.
12. 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; 28: 418-427.
13. Fortes C, Mastroeni S et al. The association between residential pesticide use and cutaneous melanoma. *European Journal of Cancer*. 43 (2007) 1066-1075.
14. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and Melanoma Prevention. *Clin Dermatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):644-9.
15. Millen AE, Tucker MA, Hartge P et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:1042–51.
16. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*. Vol.91, no.4, February 17, 1999.
17. Mosby TT, Cosgrove M, Sarkardei S, Platt KL, Kaina B. Nutrition in adult and childhood cancer: Role of carcinogens and anti-carcinogens. *Anticancer Research*. 32:4171-4192(2012).
18. Müller N, Alteheld B, Stehle P. Tomato products and lycopene supplements: mandatory components in nutritional treatment of cancer patients? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 6:657-660, 2003.
19. Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva SRJ et al. Diet and cancer: Na epidemiological view. *Rev Nutr*. 17(4):491-505, out/dez 2004.
20. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 45 (2009) 634-641.

21. Chen ST, Geller AC, Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma. *Curr Derm Rep.* (2013) 2:24-34.
22. Gandini S, Sera F et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *European Journal of Cancer.* 41 (2005) 45-60.
23. Gandini S, Sera F et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer.* 41 (2005) 2040-2059.
24. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letasiova S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environmental Health.* 2012,11(suppl 1):S12.
25. 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.
26. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol.* 2008 Oct;37(5):1018-29. Epub 2008 Jul 11.
27. Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH et al. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol.* 2006;164:232–45.
28. McEvoy CT, Temple N, Woodside JV. Vegetarian diets, low-meat diets and health: a review. *Public Health Nutrition.* 15 (12) (2012), 2287-2294.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo mostrou a importância da avaliação de novos fatores de risco e de proteção em relação ao melanoma cutâneo. Sabe-se que as causas para o desenvolvimento de muitas neoplasias são multifatoriais, dificultando a realização de uma prevenção primária realmente segura. Porém, devem ser destacados os principais fatores ambientais possivelmente modificáveis, para que o indivíduo possa colaborar com a sua própria saúde. Entre estes fatores, destacamos os hábitos alimentares, por apresentarem influências comprovadas em vários estudos epidemiológicos do seu benefício quando realizados de forma saudável.

Pelo presente estudo, podemos concluir que os hábitos alimentares que incluam o consumo de manteiga e de tomate fornecem um potencial fator de proteção para o melanoma cutâneo. Já os hábitos alimentares que incluam o consumo de carne fornecem um potencial fator de risco para tal neoplasia. É claro que, por ser uma doença de origem multifatorial, conforme citado, é prudente que sejam cuidados os outros fatores de risco, e que sejam seguidas as diversas orientações no sentido de prevenir de maneira mais completa o melanoma cutâneo, entre elas, utilizar filtro solar, evitar exposição solar excessiva, fazer visitas regulares ao dermatologista e realizar o autoexame da pele na busca de novos indícios de lesões malignas.

5 ANEXOS

5.1 Parecer consubstanciado

CEP/UFCSPA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HÁBITOS ALIMENTARES EM AMOSTRA DE PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06696212.8.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Envio de Relatório Parcial

Detalhe:

Justificativa:

Data do Envio: 09/09/2013

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 428.595

Data da Relatoria: 17/10/2013

Apresentação da Notificação:

O papel da dieta e da nutrição na prevenção de doenças tem se tornado um assunto muito discutido. Um crescente número de estudos tem avaliado o efeito da manipulação da dieta e ingestão de vitaminas na prevenção de câncer, especialmente o uso de suplementos dietéticos para proteger a pele dos efeitos adversos da radiação ultravioleta.

Objetivo da Notificação:

Avaliar o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 428.595

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Comparar o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo ao dos pacientes sem histórias de melanoma cutâneo (controles)
- b) Verificar o índice de massa corporal dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo e compará-lo ao dos pacientes sem histórias de melanoma cutâneo (controles)
- c) Estudar comparativamente os dados desta amostra brasileira com estudo semelhante realizado em Roma (Itália).
- d) Avaliar outros fatores de risco que possam contribuir na gênese dos melanomas cutâneos em nossa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo caso-controle. Neste delineamento, a pesquisa parte do desfecho (melanoma) e avalia o fator em estudo (hábitos alimentares). O benefício é possibilitar identificar uma associação. A investigação observacional - não induz aos riscos.

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O relato mostra que o estudo concluiu a coleta e esta na fase de análise de dados e relatoria.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado

Recomendações:

Está em andamento e os dados estão sendo analisados e interpretados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A coleta de dados foi bem conduzida.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do relator.

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro:

UF: RS

Telefone: (51)303-8804

Município: PORTO ALEGRE

CEP: 90.050-170

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 428.595

PORTO ALEGRE, 18 de Outubro de 2013

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmiento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

5.2 Parecer consubstanciado CEP/HCPA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HÁBITOS ALIMENTARES EM AMOSTRA DE PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06696212.8.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 249.211

Data da Relatoria: 03/04/2013

Apresentação do Projeto:

É um estudo caso-controle que busca esclarecer quais as reais influências dos hábitos dietéticos no desenvolvimento de melanoma cutâneo. Serão considerados casos os pacientes com diagnóstico de melanoma (tratados ou não) internados ou acompanhados no Ambulatório Dermatológico e na Internação Dermatológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no Ambulatório Dermatológico do Centro de Saúde Santa Marta (CSSM) e no Ambulatório Dermatológico e na Internação Dermatológica do Hospital São Lucas da PUC, e considerados controles (pareados por sexo e idade) os pacientes sem melanoma e com outras dermatoses advindos dos mesmos serviços, ou pacientes com doenças não dermatológicas que acompanham outros ambulatorios do Centro de Saúde Santa Marta, HCPA e Hospital São Lucas-PUC. Serão avaliados 60 casos e 60 controles entre os pacientes ambulatoriais e internados dos serviços citados. Fator em estudo: Hábitos Alimentares. Variáveis estudadas: história familiar, hábitos de vida (dieta e lazer), ocupação, utilização de fármacos, tabagismo, exposição à luz solar, a lâmpadas ultravioleta, às camas de bronzamento, a radiação, a pesticidas e a outros fatores que possam ser potencialmente considerados de risco para o desenvolvimento de melanoma. Após o preenchimento dos questionários, os pacientes serão submetidos a exame clínico e dermatológico. A hipótese dos autores é que os hábitos dietéticos podem influenciar no desenvolvimento de

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F

Bairro: Bom Fim

CEP: 90.035-903

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)359-7640

Fax: (513)359-7640

E-mail: cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



melanoma.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

- Comparar o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo ao dos pacientes sem histórias de melanoma cutâneo (controles)
- Verificar o índice de massa corporal dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo e compará-lo ao dos pacientes sem histórias de melanoma cutâneo (controles)
- Estudar comparativamente os dados desta amostra brasileira com estudo semelhante realizado em Roma (Itália).
- Avaliar outros fatores de risco que possam contribuir na gênese dos melanomas cutâneos em nossa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores descrevem no projeto que não há riscos significativos aos pacientes do presente estudo e que os mesmos terão como benefícios uma avaliação completa, com anamnese e exame físico. Além disso, os pacientes terão maior compreensão sobre novo fator de risco potencial (dieta) para uma doença com alta taxa de morbimortalidade e com incidência crescente na região Sul do Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem estruturado, com boa revisão bibliográfica mostrando que ainda tem espaço na literatura para novos estudos que possam investigar as possíveis associações entre dieta e melanoma. Já foi aprovado pelos comitês de ética da UFCSPA e HLS-PUCRS. Além disso, tem a autorização de todos os serviços envolvidos. A única questão que está em aberto é como acontecerá a comparação dos dados desta amostra brasileira com estudo semelhante realizado em Roma (Itália).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) necessita de algumas modificações:

- Corrigir o telefone do CEP/HCPA - 3359 7640.
- Incluir campo para nome do pesquisador (além de campo para assinatura que já consta).
- Retirar a frase que menciona casos e controles no item confidencialidade, já que este estudo não é um caso-controle.

Recomendações:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE
PORTO ALEGRE - HCPA /
UFRGS



Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Esclarecer a utilização dos dados do estudo de Roma,
2. Revisar o cronograma
3. Arrumar TCLE

O projeto apresenta as pendências descritas acima, no entanto, o parecer esta sendo liberado como aprovado por uma limitação na Plataforma Brasil. O pesquisador deverá encaminhar através de notificação a nova versão do TCLE e a resposta ao questionamento sobre a utilização dos dados de Roma. Somente após a aprovação da notificação que o projeto poderá ser executado na instituição.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto avaliado na reunião de 17/04/2013.

PORTO ALEGRE, 18 de Abril de 2013

Assinador por:
silvia brustolin
(Coordenador)

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2227 F.
Bairro: Bom Fim **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cephcpa@hcpa.ufrgs.br

5.3 Parecer consubstanciado CEP/PUCRS

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: HÁBITOS ALIMENTARES EM AMOSTRA DE PACIENTES COM MELANOMA CUTÂNEO: UM ESTUDO DE CASOS E CONTROLES

Pesquisador: Renan Rangel Bonamigo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 06696212.8.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 275.901

Data da Relatoria: 17/05/2013

Apresentação do Projeto:

É um estudo caso-controle que busca esclarecer quais as reais influências dos hábitos dietéticos no desenvolvimento de melanoma cutâneo. Serão considerados casos os pacientes com diagnóstico de melanoma (tratados ou não) internados ou acompanhados no Ambulatório Dermatológico e na Internação Dermatológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no Ambulatório Dermatológico do Centro de Saúde Santa Marta (CSSM) e no Ambulatório Dermatológico e na Internação Dermatológica do Hospital São Lucas da PUC, e considerados controles (pareados por sexo e idade) os pacientes sem melanoma e com outras dermatoses advindos dos mesmos serviços, ou pacientes com doenças não dermatológicas que acompanham outros ambulatorios do Centro de Saúde Santa Marta, HCPA e Hospital São Lucas-PUC. Serão avaliados 60 casos e 60 controles entre os pacientes ambulatoriais e internados dos serviços citados. Fator em estudo: Hábitos Alimentares. Variáveis estudadas: história familiar, hábitos de vida (dieta e lazer), ocupação, utilização de fármacos, tabagismo, exposição à luz solar, a lâmpadas ultravioleta, às camas de bronzamento, a radiação, a pesticidas e a outros fatores que possam ser potencialmente considerados de risco para o desenvolvimento de melanoma. Após o preenchimento dos questionários, os pacientes serão submetidos a exame

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 275.901

clínico e dermatológico. A hipótese dos autores é que os hábitos dietéticos podem influenciar no desenvolvimento de melanoma.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo em uma amostra da população do Rio Grande do Sul.

- Comparar o perfil dos hábitos alimentares dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo ao dos pacientes sem histórias de melanoma cutâneo (controles)
- Verificar o índice de massa corporal dos pacientes que desenvolveram melanoma cutâneo e compará-lo ao dos pacientes sem histórias de melanoma cutâneo (controles)
- Estudar comparativamente os dados desta amostra brasileira com estudo semelhante realizado em Roma (Itália).
- Avaliar outros fatores de risco que possam contribuir na gênese dos melanomas cutâneos em nossa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores descrevem no projeto que não há riscos significativos aos pacientes do presente estudo e que os mesmos terão como benefícios uma avaliação completa, com anamnese e exame físico. Além disso, os pacientes terão maior compreensão sobre novo fator de risco potencial (dieta) para uma doença com alta taxa de morbimortalidade e com incidência crescente na região Sul do Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem estruturado, com boa revisão bibliográfica mostrando que ainda tem espaço na literatura para novos estudos que possam investigar as possíveis associações entre dieta e melanoma.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentar um TCLE específico para os participantes do centro, HSL_PUCRS contemplando as observações apresentados no parecer consubstanciado do Comitê Coordenador.

Recomendações:

Está em aberto como acontecerá a comparação dos dados desta amostra brasileira com estudo semelhante realizado em Roma (Itália). Serão as mesmas variáveis analisadas? Os resultados serão comparados? Será que não pode ser retirado este objetivo e durante a discussão dos resultados estabelecer as comparações?

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345.

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 275.901

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta as pendências descritas acima, no entanto, o parecer esta sendo como não aprovado por uma limitação na Plataforma Brasil. O pesquisador deverá encaminhar por meio de notificação a nova versão do TCLE específica para os participantes do HSL_PUCRS e a resposta ao questionamento sobre a utilização dos dados de Roma.

Situação do Parecer:

Não Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 19 de Maio de 2013

Assinador por:
caio coelho marques
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681

Bairro:

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)320-3345

Fax: (51)320-3345

E-mail: cep@pucrs.br

5.4 Instrumento de pesquisa

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

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 _____ Nº _____

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=Gastrenterologia;
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

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 _____ () AREA URBANA () AREA RURAL

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-influenza?

1 () Sim 2 () Não 9 () Não sei

Se sim, quanta vezes? 1 () 2 () 3 () ≥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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 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) (≥ 2 preparações) por ao menos um ano?

1 () Sim 2 () Não 9 () Não sei

Se sim de qual ano _____ a qual ano _____ Nº semanas da terapia _____

Qual é o nome comercial? _____

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

1 () Sim 2 () Não 9 () Não sei

Se sim de qual ano _____ a qual ano _____ Nº 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 nº ____	especificar.....
3 () filhos nº ____	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 _____ nº 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 () ≥ 10 ()

2 () Não

9 () Não sei

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

1 () Sim 2 () Não

8. Usou lâmpada PUVA como tratamento?

1 () Sim nº vezes ao ano 1 () 2-4 () 5-9 () ≥ 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 ≥ 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 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 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 recordo

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 recordo

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 24 horas) desde quando tenha completado 18 anos?

() 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 utilizava camiseta ou chapéu para se proteger do sol?

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

4 () Nunca 9 () Não recordo

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 recordo

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.

Período Idade (anos) De___A___	Cidade/município	Região ou nação se residente no exterior	Morava em: Cidade (1) Campo (2)

SERVIÇO DE DERMATOLOGIA

Nome e sobrenome do
paciente.....

1. Data de preenchimento _____

2. Código do paciente _____

3. Número do prontuário _____

As questões desta seção do questionário se referem a sua alimentação no último ano. Pedimos que responda a todas as questões:

HÁBITOS ALIMENTARES

Quantas vezes durante a semana come os seguintes alimentos

Nº de vezes na semana:

5-7 >7

nunca

rar

<1

1-2

3-4

1. leite integral ou desnatado

2. manteiga no pão ou em biscoitos

3. frutas em geral

4. verdura cozida em geral

5. verdura crua em geral

6. laranja, limão ou bergamota da estação

7. laranja, limão ou bergamota fora da estação

8. salada

9. tomate da estação

10. tomate fora da estação

11. repolho, couve, (brócolis, couve-flor)

12. espinafre, acelga

13. cenoura

14. ovos

15. queijo

☐☐☐

As questões desta seção do questionário se referem à exposiçãoa pesticidas em atividades fora do trabalho. Pedimosque 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 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana

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

1 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana

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

1 () ≤ 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 () ≥ 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 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana | |

() **Anti-pulgas**

- | | | |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 1 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana | |

() **Outro** _____

- | | | |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 1 () ≤ 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 () ≥ 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 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana	

1 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana	

1 () ≤ 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 () ≥ 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 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana	

1 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana	

- 1 () ≤ 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 () ≥ 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 cultiva/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 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana	

1 () ≤ 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 () ≥ 5 vezes à semana	

1 () ≤ 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 () ≥ 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 _____

RISCOS NO AMBIENTE DE TRABALHO

Nas atividades que devia exercer, ficava exposto a algum as destas substâncias?

1. Tintas 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

2. Solventes 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

3. Vernizes 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

4. Ácidos 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

5. Desinfetantes 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

6. Cola 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

7. Outra substância química 1 () sim 2 () não do ano _____ ao ano _____

Se sim: 1 () raramente (≤ 1 vez ao ano) 2 () frequentemente (todo mês)

3 () muito frequentemente (toda semana)

Se sim, indique o tipo: _____

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

7. Após o uso destas substâncias, lava as mãos?

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

8. Quantas vezes percebe haver cortes, abrasões ou arranhões nas suas mãos?

1 () nunca

2 () raramente (todo ano)

3 () frequentemente (todo mês)

4 () muito frequentemente (toda semana)

9. Alguma vez sua casa foi dedetizada?

1 () sim 2 () não

Se sim, quantas vezes?.....do ano.....ao ano.....

Uso Doméstico:

Você usa repelente ou pesticidas em casa? De que tipo? Com que frequência?

1 () sim 2 () não

Antimofos:

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

Anti-traças:

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

Inseticidas-Líquidos:

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

Inseticidas-Aerossóis:

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

Inseticidas-Elétricos (para tomada de luz)

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

.....

--	--	--	--

Espirais:

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

Repelentes:

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

Isclas:

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

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) IMC =

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?

☐ Ombros	1	☐ Pouco	1	☐ Moderado	2	☐ Muito
☐ Antebraço	1	☐ Pouco	1	☐ Moderado	2	☐ Muito
☐ Mãos	1	☐ Pouco	1	☐ Moderado	2	☐ Muito
☐ Rosto	1	☐ Pouco	1	☐ Moderado	2	☐ Muito
☐ Colo	1	☐ Pouco	1	☐ Moderado	2	☐ 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 Total	Nº de lesões névicas	Nº nevos atípicos
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 spilius* ($\geq$ 2mm):

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

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

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

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
intratumoral
 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 existente

- 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

- 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-

- 1 () sim 2 () não 9 () não

5.5 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto de Pesquisa: Hábitos Alimentares em Amostra de Pacientes com 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 os hábitos alimentares. Devido a estes recentes indícios de risco para neoplasia cutânea, o objetivo deste estudo será fazer uma análise dos hábitos alimentares (dieta) e comparar os resultados obtidos entre pacientes com diagnóstico de melanoma cutâneo (confirmado por biópsia e anatomopatológico) e outros indivíduos, sem melanoma.

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 nos hábitos dietéticos (alimentares) dos indivíduos.

Você está sendo convidado a participar deste estudo de forma voluntária, podendo deixar o estudo conforme sua vontade, sem que isso acarrete qualquer prejuízo ao seu atendimento de saúde. Você 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.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Paciente

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.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica do Paciente

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar um dos pesquisadores: Clarissa Barlem Hohmann, no telefone (51) 9806-9814, Majoriê Mergen Segatto (51) 9989-1306, Karen Reetz Müller (51) 8100-4012, Renan Rangel Bonamigo (51) 3346-7209, Lúcio Bakos (51) 3359-8571, Luís Carlos Elejalde de Campos (51) 3320-3384, Ivan Carlos Ferreira Antonello (51) 3320-3384. 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; Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS pelo telefone 3320-3345; Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo telefone 3359-8706.

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