

Ana Carolina Leite Viana

**RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA
EM PACIENTES PORTADORES DE NEVO
MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte – MG
2012**

Ana Carolina Leite Viana

**RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA
EM PACIENTES PORTADORES DE NEVO
MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (área de concentração: Ciências Clínicas).

Orientadora: Prof^a. Flávia Vasques Bittencourt

Coorientadores: Prof. Bernardo Gontijo
Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart

**Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2012**

V614r Risco de desenvolvimento de melanoma em pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante [manuscrito]. / Ana Carolina Leite Viana. - - Belo Horizonte: 2012.
122f.: il.
Orientadora: Flávia Vasques Bittencourt.
Co-Orientadores: Bernardo Gontijo; Eugênio Marcos Andrade Goulart.
Área de concentração: Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Neoplasias Cutâneas. 2. Nevo Pigmentado. 3. Melanoma. 4. Fatores de Risco. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Bittencourt, Flávia Vasques. II. Gontijo, Bernardo. III. Goulart, Eugênio Marcos Andrade. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.
NLM: WR 500

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof^a. Anelise Impeliziere Nogueira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Prof^a. Valéria Maria de Azeredo Passos

Colegiado

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

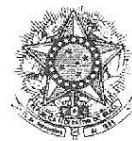
Andréa de Lima Bastos (representante discente)



UFMG

**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ANA CAROLINA LEITE VIANA**, nº de registro 2010652708. Às nove horas do dia **vinte e sete de fevereiro de 2012**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **"RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA EM PACIENTES PORTADORES DE NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE"**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Flávia Vasques Bittencourt, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Flávia Vasques Bittencourt	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovada</u>
Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Prof. Bernardo F. Gontijo Assunção	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Prof. Antonio Carlos Martins Guedes	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Prof. José Antônio Sanches Junior	Instituição: USP	Indicação: <u>aprovado</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 13 de janeiro de 2012.

Profa. Flávia Vasques Bittencourt – orientadora Flávia Bittencourt
 Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart – coorientador Eugênio Marcos Andrade Goulart
 Prof. Bernardo F. Gontijo Assunção – coorientador Bernardo F. Gontijo Assunção
 Prof. Antonio Carlos Martins Guedes Antonio Carlos Martins Guedes
 Prof. José Antônio Sanches Junior José Antônio Sanches Junior
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Prof. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG

10062
CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Flávia Vasques Bittencourt, Eugênio Marcos Andrade Goulart, Bernardo F. Gontijo Assunção, Antonio Carlos Martins Guedes, José Antônio Sanches Junior, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE MELANOMA EM PACIENTES PORTADORES DE NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE”**, apresentada pela mestrande **ANA CAROLINA LEITE VIANA**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 27 de fevereiro de 2012.

Profa. Flávia Vasques Bittencourt
Orientadora

Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart
Coorientador

Prof. Bernardo F. Gontijo Assunção
Coorientador

Profa. Antonio Carlos Martins Guedes

Prof. José Antônio Sanches Junior

AGRADECIMENTOS

À Professora Flávia Vasques Bittencourt, por ter compartilhado ideias e permitido que eu estivesse ao seu lado neste projeto. Obrigada também pelos ensinamentos que ocorreram de forma natural durante o atendimento dos pacientes e que me ajudaram a crescer como médica.

Aos Professores Bernardo Gontijo e Eugênio Marcos Andrade Goulart, meus coorientadores; agradeço a cada um por contribuir com sua valiosa experiência e com seu tempo para a realização desta dissertação.

Ao Professor Marcelo Grossi Araújo, pela grande colaboração ao aceitar ser o relator deste trabalho.

Aos colegas do Ambulatório de Lesões Pigmentadas do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG: Dra. Maria Luiza Pires de Freitas, Dra. Andréa Machado Coelho Ramos, Dr. Fernando Nasser Barbosa, Dra. Flávia Vieira Brandão e Dra. Ana Francisca Junqueira Ribeiro Pereira, pela fundamental participação na coleta dos dados ao longo dos anos e pela agradável convivência.

A Amanda Souza, pelo auxílio durante a análise estatística dos dados.

À Professora Waleska Teixeira Caiaffa, pela colaboração nos aspectos epidemiológicos do trabalho.

Ao Professor Enrico Antonio Colosimo, pela importante orientação sobre questões estatísticas.

A Daisy Maria Xavier de Abreu, pela ajuda na construção do conhecimento necessário para a conclusão desta pesquisa.

A Lenice Ishitani, Denise de Alvarenga, Simone Ribeiro, Márcio Hamacek, Fernando Noronha, Leonardo Pacheco, e a todos os amigos e familiares que se mostraram solidários neste caminho.

Ao Professor José Carlos Serufo, meu orientador durante a graduação, por me apresentar, com sabedoria, o universo da investigação científica.

A Arnaldo Santos Leite, pelo entusiasmo que me conduziu às primeiras atividades de pesquisa.

Aos meus pais, Ana e Roosevelt, pelo amor, pelo apoio, e por me incentivarem, durante toda a vida, a buscar o conhecimento.

“O purista científico que resolver esperar até que as estatísticas médicas sejam exatas do ponto de vista nosológico não terá sido mais sensato do que o camponês de Horácio esperando o rio acabar de passar.”

Major Greenwood (1880-1949)

RESUMO

FUNDAMENTOS: O nevo melanocítico congênito gigante, lesão melanocítica presente ao nascimento e que atinge 20 cm ou mais na vida adulta, possui ocorrência estimada em menos de 1:20.000 recém-nascidos e é considerado fator de risco para o desenvolvimento do melanoma. A magnitude da incidência de malignização, porém, é controversa. **OBJETIVOS:** Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos dos portadores de nevo melanocítico congênito gigante atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e avaliar o risco de desenvolvimento de melanoma nessa população. **MÉTODOS:** Estabeleceu-se uma coorte prospectiva que incluiu os casos de nevo melanocítico congênito gigante observados no período de julho de 1999 a julho de 2011. As seguintes variáveis foram avaliadas: idade de início do acompanhamento, gênero, cor da pele, características do nevo, tempo de seguimento, história pessoal de melanoma, avaliação neurológica clínica e por imagem, presença de melanose neurocutânea, associação com outras alterações cutâneas ou extracutâneas, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, de múltiplos nevos adquiridos e de nevos congênitos. O risco cumulativo de desenvolvimento de melanoma (análise de sobrevida) e a razão de morbidade padronizada foram calculados para os pacientes acompanhados de forma prospectiva por pelo menos um mês. **RESULTADOS:** Foram incluídos 63 pacientes. Na análise do risco de melanoma, um paciente foi excluído por já apresentar o diagnóstico do tumor à época de entrada no trabalho, e cinco foram retirados por apresentarem tempo de seguimento insuficiente. Os 57 indivíduos remanescentes foram acompanhados por um período médio de 5,5 anos (mediana: 5,2 anos). A idade de entrada no trabalho teve mediana de 2,6 anos. Houve equivalência entre os gêneros na amostra (50,8% eram do sexo feminino). Quanto à cor da pele, os brancos correspondiam a 54,0% dos indivíduos, os pardos a 41,3%, e os negros a 4,7%. A localização mais frequente do nevo foi o tronco (69,8%), sendo que 30,2% do total apresentavam nevo “em calção de banho”. Nevos melanocíticos satélites estavam presentes em 84,1% dos casos. Não houve casos de melanose neurocutânea sintomática. A maioria dos pacientes (77,8%) foi submetida somente à observação clínica. O nevo foi parcialmente removido em 11 casos (17,4%) e submetido à ressecção total em apenas três pacientes (4,8%). O melanoma ocorreu em dois (3,5%) dos 57 indivíduos. O risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento do melanoma foi de 4,8% (IC 95%: 1,9 a 11,5%). A razão de morbidade padronizada (risco relativo) foi de 1584 (IC 95%: 266-5232; $p < 0,001$). **CONCLUSÕES:** A população estudada assemelha-se às de outros trabalhos quanto à idade ao início do acompanhamento, à localização mais frequente do nevo, à presença de lesões satélites e ao risco cumulativo de melanoma. A entrada dos pacientes no trabalho ocorreu de forma precoce, e o tempo de seguimento foi relativamente longo, semelhante aos dos outros estudos prospectivos sobre o tema. Essas duas características conferem qualidade ao banco de dados. Ao contrário de outros trabalhos, não se observou predomínio do sexo feminino na amostra. Outro achado que difere da maioria dos estudos é o elevado percentual de pacientes não-tratados, o que representa uma oportunidade de se compreender melhor a história natural da lesão. O presente estudo corrobora os dados da literatura, demonstrando que os pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante possuem maior risco de desenvolver melanoma do que o restante da população.

PALAVRAS-CHAVE: Neoplasias cutâneas. Nevo melanocítico congênito. Melanoma.

ABSTRACT

BACKGROUND: Large congenital melanocytic nevus is defined as a melanocytic lesion present at birth that will reach a diameter ≥ 20 cm in adulthood. Its incidence is estimated in $<1:20,000$ newborns. Although it is recognized as a risk factor for the development of melanoma, the precise magnitude of this risk is still controversial. **OBJECTIVES:** To describe clinical and epidemiological data of patients seen at the Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais, and to assess the risk of development of melanoma in this population. **METHODS:** Our prospective cohort comprised patients with large congenital melanocytic nevi seen between July 1999 and July 2011. The following variables were analyzed: age at the enrollment in the study, gender, skin color, clinical features of the nevus, follow-up time, personal history of melanoma, clinical and laboratorial neurologic evaluation, presence of neurocutaneous melanocytosis, association with other cutaneous or extracutaneous disorders, therapeutic approach and family history of melanoma, multiple acquired nevi and congenital nevi. The cumulative risk for the development of melanoma (survival analysis) and the standardized morbidity ratio were calculated for those patients with at least one month of follow-up time. **RESULTS:** Sixty-three patients were enrolled. Six of them were excluded: one for presenting melanoma at the time of enrollment and five for insufficient follow-up time. The remainder 57 were followed for a mean time of 5.5 years (median: 5.2 years). The median age at the time of enrollment was 2.6 years and the sample showed an equivalent gender distribution (50.8% females). As to the skin color, 54.0% were caucasians, 41.3% mulatos and 4.7% blacks. The trunk was the most common location (69.8%) and 30.2% of the patients had “bathing trunk” nevi. Satellite lesions were observed in 84.1% of the individuals and no case of symptomatic neurocutaneous melanocytosis could be detected. The nevus was fully excised in three (4.8%) patients, partially removed in 11 (17.4%) and clinical observation alone was the approach in 49 (77.8%) patients. Melanoma was diagnosed in two (3.5%) individuals. The five-year cumulative risk was 4.8% (CI 95%: 1.9-11.5) and the standardized morbidity ratio (relative risk) was 1,584 (CI 95%: 266-5232; $p < 0.001$). **CONCLUSIONS:** Our data is similar to those of the literature as to the age at the time of enrollment, site of predilection of the nevi, satellite lesions and cumulative risk of melanoma. The early enrollment and the relatively long follow-up time render quality and confidence to our data base. Contrary to other reports, no female predominance was found in our cohort. Also, our study has a high number of patients with no therapeutic intervention, a suitable situation to better understand the natural history of these lesions. As previously reported, our findings demonstrate a greater risk of melanoma in patients with large congenital melanocytic nevi.

KEY WORDS: Skin neoplasms. Congenital melanocytic nevi. Melanoma.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HC	Hospital das Clínicas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MM	Melanoma(s) maligno(s)
MNC	Melanose neurocutânea
NMC	Nevo(s) melanocítico(s) congênito(s)
NMCG	Nevo(s) melanocítico(s) congênito(s) gigante(s)
RCBP	Registro(s) de Câncer de Base Populacional
RR	Risco relativo
<i>SEER</i>	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
<i>SMR</i>	<i>Standardized Morbidity Ratio</i>
SNC	Sistema nervoso central
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tamanho do nevo melanocítico congênito gigante localizado na cabeça, de acordo com a idade	23
Figura 2. Tamanho do nevo melanocítico congênito gigante localizado no corpo, de acordo com a idade	23
Figura 3. Distribuição etária dos pacientes à época de sua admissão no Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do HC-UFMG (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)	63
Figura 4. Risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de melanoma na população dos pacientes com nevo melanocítico congênito gigante acompanhados no HC-UFMG (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tamanho estimado do nevo melanocítico congênito na vida adulta de acordo com seu diâmetro no lactente	24
Tabela 2. Características dos portadores de nevo melanocítico congênito gigante acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC - UFMG (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)	66
Tabela 3. Indicadores de qualidade dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Belo Horizonte, 2000-2003, referentes ao diagnóstico de melanoma	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estudos que avaliam a ocorrência de melanoma associado ao nevo melanocítico congênito gigante	45
Quadro 2. Pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante do Serviço de Dermatologia do HC-UFMG que desenvolveram melanoma (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)	69

SUMÁRIO¹

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1	CONCEITOS.....	19
2.2	PATOGÊNESE	19
2.3	CLASSIFICAÇÃO	21
2.4	EPIDEMIOLOGIA.....	24
2.5	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	25
2.6	ASPECTOS HISTOLÓGICOS	27
2.7	ACHADOS DERMATOSCÓPICOS	29
2.8	ALTERAÇÕES CUTÂNEAS OU EXTRACUTÂNEAS ASSOCIADAS AO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE	30
2.8.1	MELANOSE NEUROCUTÂNEA.....	30
2.8.2	OUTRAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS OU EXTRACUTÂNEAS, NÃO-NEOPLÁSICAS, ASSOCIADAS AO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE	37
2.9	O MELANOMA NO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE	39
2.9.1	RISCO DE MELANOMA EM PORTADORES DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE.....	39
2.9.2	CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA QUE ACOMETE OS PORTADORES DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE.....	46
2.9.3	IDADE DE MALIGNIZAÇÃO.....	49
2.9.4	CONSIDERAÇÕES SOBRE MELANOMA E NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNTOS PEQUENOS OU MÉDIOS.....	50

2.9.5 OUTRAS NEOPLASIAS ASSOCIADAS AO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE.....	51
2.10 ABORDAGEM DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE	54
3 OBJETIVOS	58
3.1 GERAL	58
3.2 ESPECÍFICO	58
4 MÉTODOS	59
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	59
4.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES	59
4.3 ANÁLISE DOS DADOS.....	60
4.4 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	61
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	62
5 RESULTADOS.....	63
5.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	63
5.2 RELATO DOS CASOS DE MELANOMA	68
5.3 RISCO DE MELANOMA	70
6 DISCUSSÃO.....	71
6.1 INTRODUÇÃO.....	71
6.2 CARACTERÍSTICAS DO TRABALHO E DA POPULAÇÃO ESTUDADA	73
6.3 O RISCO DE MELANOMA NA POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	82
6.4 ABORDAGEM DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE: POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES SOBRE O RISCO DE MELANOMA.....	84

7	CONCLUSÕES.....	91
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
9	APÊNDICES.....	107
9.1	APÊNDICE A: PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	107
9.2	APÊNDICE B: TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	110
9.3	APÊNDICE C: LOCALIZAÇÃO DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE NA POPULAÇÃO ESTUDADA	120
10	ANEXOS	121
10.1	ANEXO A: FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DA UFMG	121
10.2	ANEXO B: FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG	122

¹Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras do Acordo Ortográfico assinado pelos países que integram a Comunidade dos Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

1 INTRODUÇÃO

A hipótese de que haveria um risco aumentado de melanoma maligno (MM) em pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante (NMCG) surgiu a partir de observações clínicas. Relatos de indivíduos (geralmente crianças) com NMCG que desenvolveram MM têm sido, desde o fim do século XIX, suficientemente numerosos para que, tendo em vista a raridade do NMCG, se suspeitasse de que essas duas condições estivessem relacionadas (EGAN et al., 1998; SWERDLOW et al., 1995; KOPF et al., 1979; GREELEY et al., 1965).

Todavia, fatores como a baixa incidência do NMCG dificultam a quantificação desse risco, o qual ainda hoje não é bem estabelecido na literatura. São poucos os trabalhos que abordam exclusivamente o nevo gigante e sua relação com o MM; a maioria inclui também nevos melanocíticos médios ou se refere aos nevos melanocíticos congênitos (NMC) de todos os tamanhos. Além disso, dentre aqueles que avaliam apenas NMCG, somente três grupos de pesquisa publicaram dados de acompanhamento prospectivo: HALE et al. (2005); EGAN et al. (1998) e RUIZ-MALDONADO et al. (1992). Sabe-se que estudos prospectivos com seguimento prolongado dos pacientes seriam necessários para se estabelecer com maior precisão o risco de transformação maligna do NMCG (WATT et al., 2004; QUABA & WALLACE, 1986). Assim, embora o nevo gigante seja considerado fator de risco para o desenvolvimento do MM, a real incidência de malignização ainda é motivo de grande controvérsia (KA et al., 2005; ZAAL et al., 2004; MARGHOOB et al., 2000).

Apesar de sua raridade, o NMCG possui importância tanto por estar associado a complicações graves como o MM e o acometimento do sistema nervoso central (SNC), como pelo grande impacto psicossocial que ocasiona no paciente e nos familiares, devido a seu aspecto comumente inestético (SLUTSKY et al., 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB et al., 2000; KOOT et al., 2000). Por essas razões, a abordagem do NMCG torna-se, frequentemente, motivo de angústia para seus portadores. A questão de se decidir qual a melhor conduta nesses casos também acarreta sofrimento para o médico, em virtude das controvérsias existentes sobre o tratamento dessas lesões – o que decorre, em grande parte, das incertezas sobre os riscos de complicações (ARNEJA & GOSAIN, 2009; MARGHOOB et al., 2007). Nota-se, portanto, que uma estimativa mais precisa desses riscos seria

importante sobretudo para auxiliar na decisão clínica de se considerar ou não o tratamento cirúrgico radical como profilaxia diante de um paciente com NMCG.

Tendo em vista a importância do seguimento prospectivo dos portadores do NMCG, estabeleceu-se, em 1999, o Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). No intuito de contribuir para o conhecimento da evolução clínica dessas lesões e buscando principalmente determinar o seu risco de malignização em nosso meio, este trabalho compreende a análise dos dados obtidos a partir desse Registro, referentes a um período de 12 anos de existência do protocolo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CONCEITOS

Os nevos melanocíticos são proliferações benignas de células melanocíticas (também chamadas células névicas) que se dispõem em ninhos na epiderme, no interior da derme ou em outros tecidos (GRICHNIK et al., 2008; KINCANNON & BOUTZALE, 1999).

O nevo melanocítico presente ao nascimento é consensualmente definido como congênito. Alguns autores, contudo, incluem nessa definição também os nevos melanocíticos que surgiram até seis meses de vida (KINCANNON & BOUTZALE, 1999), durante o primeiro ano (RHODES, 1986b) ou até os dois anos de idade (GRICHNIK et al., 2008; ARNEJA & GOSAIN, 2007; KAPLAN, 1974). Embora o NMC se desenvolva durante a vida intrauterina, a ocorrência desses nevos congênitos “tardios” seria explicada pela produção inicial insuficiente de melanina e/ou pelo tamanho pequeno do nevo no início da vida, dificultando sua detecção (KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB, 2002; MIZUSHIMA et al., 1998; RHODES, 1986a).

2.2 PATOGÊNESE

O NMC origina-se entre a quinta e a 24ª semanas de gestação (MARGHOOB, 2002). Acredita-se que ocorra um erro morfológico no neuroectoderma durante a embriogênese, o qual levaria ao crescimento desregulado dos melanoblastos, as células precursoras dos melanócitos (TAKAYAMA et al., 2001).

A histogênese dos nevos melanocíticos, porém, ainda é motivo de controvérsia. Muitos autores aceitam a teoria de Unna – segundo a qual as células névicas surgem no interior da epiderme e progressivamente se aprofundam na derme – para explicar o desenvolvimento dos nevos melanocíticos adquiridos. A origem dos NMC, contudo, seria explicada pela hipótese de Cramer de que, durante a formação do tubo neural, que ocorre no início da embriogênese, os melanoblastos migram para a epiderme, onde se diferenciam em melanócitos dendríticos e produzem o componente juncional do nevo (TOKUDA et al., 2010; KOVALYSHYN et al., 2009).

Recentemente, SAIDA (2006) propôs uma nova hipótese que unifica as duas teorias, postulando que tanto os NMC como os adquiridos são originados a partir de uma proliferação acelerada de células da linhagem melanocítica em algum momento do desenvolvimento. Assim, os NMC gigantes e médios seriam formados quando a proliferação tem início durante a migração dos melanoblastos da crista neural para a pele. Os nevos seriam maiores e mais profundos quando tal processo começa no período embrionário ou no período fetal inicial. Quanto mais tardio o início da proliferação celular, menor seria a lesão melanocítica. Os NMC pequenos e os nevos adquiridos, diferentemente, surgiriam após os melanoblastos terem alcançado a epiderme (o que ocorre em torno da décima semana intrauterina, a partir de quando há o início da diferenciação celular). Se o melanócito situado na junção dermoepidérmica começa a multiplicar-se logo antes do nascimento, o resultado seria um NMC pequeno. Se a proliferação tem início após o nascimento, seria produzido um nevo melanocítico adquirido. Dessa forma, a origem comum entre nevos adquiridos e NMC pequenos explicaria a semelhança clínica e histológica dessas lesões descrita em trabalhos como os de CRIBIER et al. (1999), ZITELLI et al. (1984) e WALTON et al. (1976).

Do ponto de vista molecular, acredita-se que o desenvolvimento dos melanócitos seja parcialmente controlado pelos proto-oncogenes *c-met* e *c-kit*. O fator de crescimento de hepatócitos (*HGF/SF* – *hepatocyte growth factor* ou *scatter factor*) é uma citocina reguladora das células epiteliais que expressam o receptor tirosina quinase codificado pelo *c-met*. A superexpressão desse fator está associada a distúrbios da diferenciação, da proliferação e da migração dos melanócitos. Em estudos experimentais com camundongos, os animais transgênicos que superexpressavam o fator de crescimento de hepatócitos desenvolveram hiperpigmentação cutânea, além de melanose no SNC e em linfonodos. Além disso, esses animais demonstraram maior tendência a desenvolverem tumores como MM, rabdomiossarcomas, fibrossarcomas e carcinomas basocelulares (KOVALYSHYN et al., 2009; TAKAYAMA et al., 1997; TAKAYAMA et al., 1996).

O proto-oncogene *c-kit*, que codifica a proteína *kit* (outro receptor tirosina quinase), permitindo a ligação do fator de célula-tronco (*SCF* – *stem cell factor*), também possui importância no desenvolvimento dos melanócitos. Em um trabalho com cultura de tecidos de tubos neurais obtidos de embriões de codornas, LUO et al. (2003) demonstraram que as células da crista neural que expressam *c-kit* originam clones que contêm exclusivamente

melanócitos. Além disso, a expressão de *c-kit* foi observada em nódulos proliferativos que surgem nos NMC (HERRON et al., 2004).

Embora existam relatos de casos familiares de NMC, a maioria dessas lesões ocorre de forma esporádica (MARGHOOB, 2002; SANDSMARK et al., 1993).

2.3 CLASSIFICAÇÃO

As tentativas de classificação dos NMC de acordo com seu tamanho decorrem principalmente do fato de que o risco de complicações é proporcional ao diâmetro do nevo (KOVALYSHYN et al., 2009; KINSLER et al., 2009a; HALE et al., 2005; RUIZ-MALDONADO, 2004; RHODES, 1986a; KOPF et al., 1979).

Diversos critérios têm sido usados por diferentes autores para definir um NMC como gigante: ter tamanho correspondente ao da palma da mão do paciente quando localizado na face ou ter o dobro desse tamanho quando nas outras áreas do corpo (PERS, 1963); acometer porção significativa da face ou da mão ou ter área maior que 900 cm² quando localizado em outras regiões (GREELY et al., 1965); não poder ser removido sem ocasionar deformidades significativas (KAPLAN, 1974); após remoção cirúrgica, produzir uma ferida que não pode sofrer fechamento primário (LANIER et al., 1976); ocupar área superior a 2% (WATT et al., 2004) ou a 5% da superfície corporal total (SWERDLOW et al., 1995) ou, no lactente, medir no mínimo 9 cm quando localizado na cabeça ou 6 cm se presente em outras regiões do corpo (KADONAGA & FRIEDEN, 1991). KOPF et al. (1979) propuseram a classificação arbitrária dos NMC de acordo com seus maiores diâmetros na vida adulta, dividindo-os em: pequenos, quando possuem menos do que 1,5 cm; médios, quando apresentam de 1,5 cm a 19,9 cm; e grandes (ou gigantes), quando seu tamanho atinge no mínimo 20 cm.

A classificação proposta por KOPF et al. (1979) é a mais aceita atualmente (WU et al., 2011; SLUTSKY et al., 2010; KINSLER et al., 2009a; ARNEJA & GOSAIN, 2009; STRAUSS & NEWTON BISHOP, 2008; KRENGEL et al., 2006; HALE et al., 2005; TANNOUS et al., 2005; WATT et al., 2004; BITTENCOURT et al., 2000), e, embora a razão da escolha dos valores seja subjetiva, SWERDLOW et al. (1995) demonstraram, em seu estudo retrospectivo, que a malignização ocorreu apenas em nevos com diâmetro igual ou superior a 20 cm. Além

disso, a facilidade em se obter o diâmetro do nevo durante o exame do paciente, a precisão da medida em centímetros e a aplicabilidade dessa classificação tanto a adultos quanto a crianças a tornam útil para a prática médica (WATT et al., 2004).

Mais recentemente, RUIZ-MALDONADO (2004) sugeriu uma modificação no sistema criado por KOPF et al., definindo como médios os NMC com tamanho entre 1,5 e 10 cm; chamando de grandes aqueles cujo diâmetro varia entre 11 e 20 cm; e classificando como gigantes os nevos com mais de 20 cm. Os NMCG seriam ainda subdivididos em três categorias: G1 (21 a 30 cm), G2 (31 a 40 cm) e G3 (mais de 40 cm). Pacientes com nevos gigantes e com mais de 50 lesões satélites subiriam um nível em relação à categoria na qual seriam enquadrados se fosse levado em consideração apenas seu tamanho. Os objetivos do autor são os de aumentar a precisão da classificação, reduzindo os intervalos de diâmetros entre as categorias, e facilitar a comparação entre diferentes estudos. Essa proposta, contudo, não foi incorporada aos trabalhos publicados até hoje.

A fim de permitir a classificação dos NMC de crianças e tendo em vista que a maioria dessas lesões cresce de forma proporcional ao crescimento corporal (RHODES et al., 1996; ENHAMRE, 1987; RHODES, 1986a; ZITELLI et al., 1984; KOPF et al., 1979; TROZAK et al., 1975), DEDAVID et al. (1996) calcularam os diâmetros da superfície cutânea para ambos os sexos em diferentes faixas etárias, originando curvas que possibilitam estimar o tamanho que um NMC atingirá na vida adulta (Figuras 1 e 2).

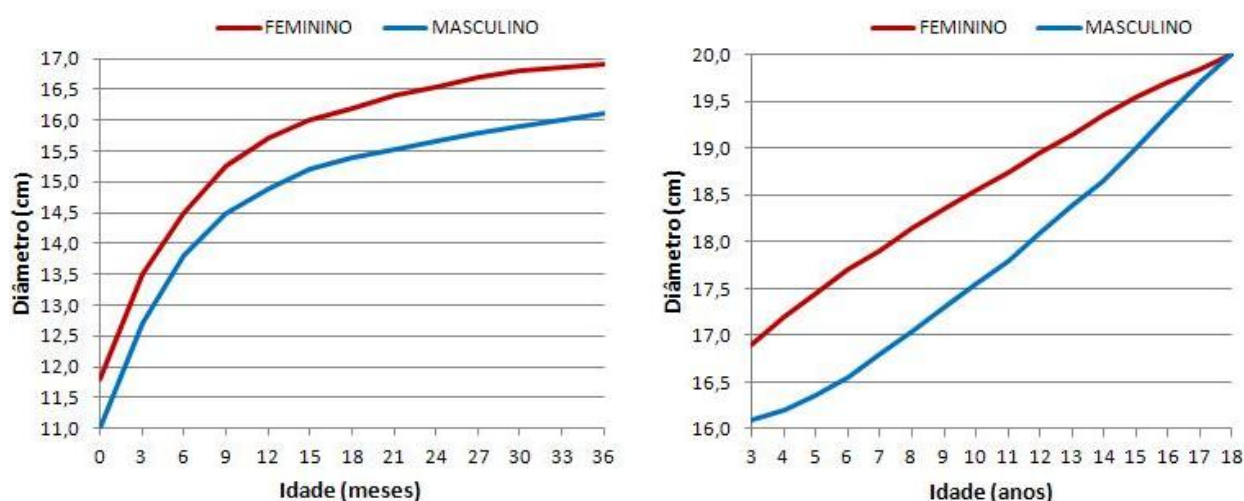


Figura 1. Tamanho do nevo melanocítico congênito gigante localizado na cabeça, de acordo com a idade

Fonte: modificado de DEDAVID et al. (1996), p. 532.

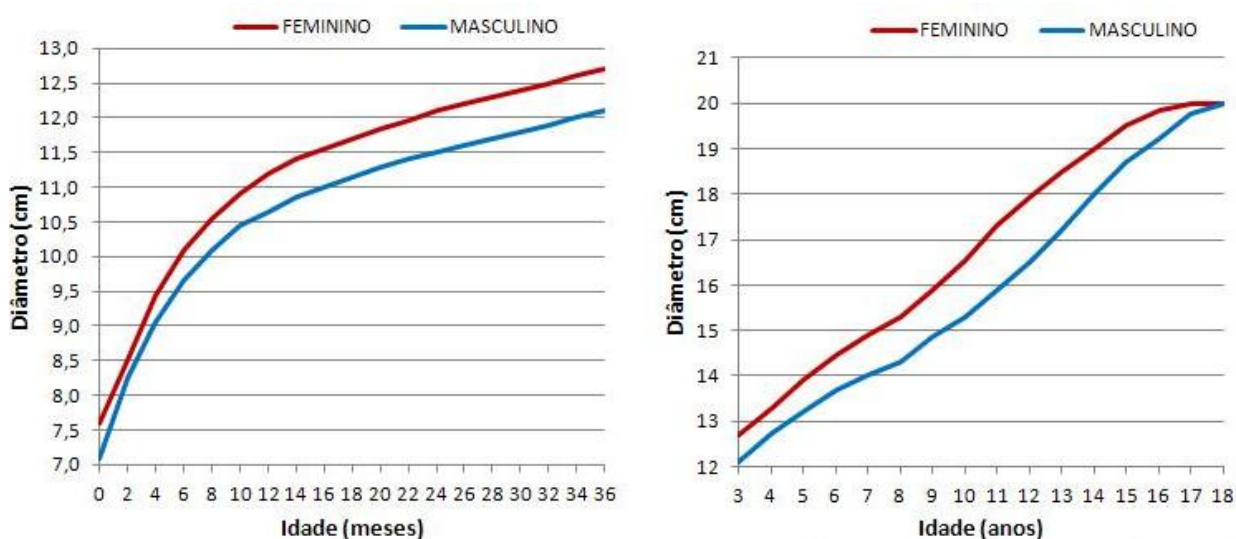


Figura 2. Tamanho do nevo melanocítico congênito gigante localizado no corpo, de acordo com a idade

Fonte: modificado de DEDAVID et al. (1996), p. 531.

Outra maneira de se obter a estimativa do tamanho do NMC na vida adulta é a multiplicação do diâmetro da lesão do lactente por um fator numérico que varia de acordo com a localização do nevo. Essa fórmula (Tabela 1) foi proposta por MARGHOOB et al. (1996) com base nas publicações de ENHAMRE (1986 e 1987) e RHODES (1986a).

Tabela 1. Tamanho estimado do NMC na vida adulta de acordo com seu diâmetro no lactente

Localização do NMC no lactente	Diâmetro do NMC ao nascimento (cm)†	Fator‡
Cabeça	11,8	1,7
Mãos, pés, dorso, antebraços, braços, quadris	7,2	2,8
Coxas	5,9	3,4
Pernas	6,1	3,3

NMC: nevo melanocítico congênito.

†Diâmetro que atingiria no mínimo 20 cm na vida adulta.

‡Número pelo qual se deve multiplicar o diâmetro do NMC do lactente para se obter seu tamanho estimado na vida adulta.

Fonte: modificado de MARGHOOB et al. (1996), p. 171.

2.4 EPIDEMIOLOGIA

WALTON et al. (1976) examinaram 1058 recém-nascidos norte-americanos e encontraram NMC comprovados por avaliação histológica em 1% dos casos. A incidência do NMC foi estimada por CASTILLA et al. (1981) também em torno de 1%, tomando como base uma população de 521.831 recém-nascidos sul-americanos avaliados em um estudo multicêntrico. O mesmo estudo obteve uma incidência de NMCG de 1/20.455, considerando como gigantes aqueles nevos que mediam mais de 10 cm. Havia apenas um caso da variedade em vestimenta do NMCG nessa amostra.

A maioria dos trabalhos publicados demonstra prevalência um pouco maior do NMCG em pacientes do sexo feminino. Dentre os 160 pacientes avaliados prospectivamente por BITTENCOURT et al. (2000), 56% eram meninas. A revisão sistemática de WATT et al. (2004) confirmou a tendência do predomínio feminino: 57% de 393 indivíduos ($p < 0,01$). No trabalho de BETT (2005), cuja amostra era de 991 pessoas com NMCG – registradas voluntariamente via Internet –, a relação das frequências dos gêneros feminino e masculino foi de 1,46:1. Proporção quase idêntica (1,4:1) foi observada por KINSLER et al. (2009a). RUIZ-MALDONADO et al. (1992), em seu estudo prospectivo que incluiu 80 indivíduos com NMCG, encontraram 65% de meninas e 35% de meninos em sua amostra – diferença mais ampla já descrita na literatura – e que obteve significância estatística ($p < 0,001$).

2.5 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O NMCG geralmente se apresenta como uma lesão acastanhada de bordas bem definidas. Em recém-nascidos, pode ter coloração mais clara e apresentar poucos ou nenhum pelo, ocorrendo como mácula ou como lesão elevada (TANNOUS et al., 2005; MARK et al., 1973). Ao longo do tempo, o NMCG pode sofrer escurecimento ou clareamento, desenvolver pigmentação mais heterogênea ou mais homogênea, apresentar aumento do número de pelos, adquirir superfície mais irregular ou, de modo mais raro, regredir espontaneamente (STRAUSS & NEWTON BISHOP, 2008; GASS et al., 2006; MARGHOOB, 2002).

EGAN et al. (1998), TROZAK et al. (1975) e PACK & DAVIS (1961) observaram tendência ao escurecimento inicial das lesões até a adolescência, seguido de clareamento significativo, acompanhado de aumento da irregularidade da superfície, surgimento de nódulos e hipertricose.

De modo geral, as lesões tendem a tornar-se mais espessas com o passar do tempo, e sua superfície pode ser papulosa, rugosa, verrucosa ou cerebriforme (TANNOUS et al., 2005; FROM, 1992; TROZAK et al., 1975). DAWSON et al. (1996) avaliaram 133 pacientes com NMC de diferentes tamanhos e, em 75% dos casos, as lesões evoluíram com aumento de espessura. O surgimento de nódulos sobre o nevo usualmente corresponde à proliferação de elementos neuroides no tecido (FROM, 1992; SOLOMON et al., 1980).

Embora o NMCG possa acometer qualquer região do tegumento, sua localização mais frequente é o tronco (ARNEJA & GOSAIN, 2005; HALE et al., 2005; BITTENCOURT et al., 2000; EGAN et al., 1998; DEDAVID et al., 1997; MARGHOOB et al., 1996; RUIZ-MALDONADO et al., 1992), seguida pelos membros e pela cabeça (ARNEJA & GOSAIN, 2009; HALE et al., 2005; RUIZ-MALDONADO et al., 1992). Comumente, porém, o NMCG envolve mais de um segmento corporal (RUIZ-MALDONADO et al., 1992). Algumas localizações peculiares levaram ao emprego da expressão “NMCG em vestimenta”. Esses nevos são descritos como “em calção de banho”, “em estola” ou “em manga de casaco”, por exemplo (TURKMEN et al., 2010; REED et al., 1965).

A presença de lesões pigmentadas menores distribuídas pela superfície cutânea (chamadas de

lesões satélites) é comum em indivíduos portadores de NMCG. DEDAVID et al. (1997) encontraram nevos satélites em 78% do total de casos de NMCG e em 65% daqueles em que a lesão principal estava restrita às extremidades. No estudo de HALE et al. (2005), 71% dos pacientes (considerando-se os NMCG de qualquer localização) apresentavam 10 ou mais lesões menores. No trabalho de BETT (2005), 59% das pessoas com lesões em vestimenta e 19% daquelas com NMCG localizados em extremidades ou na cabeça relataram a presença de nevos melanocíticos satélites.

Os pacientes podem queixar-se de prurido, cujo mecanismo não é totalmente conhecido. Acredita-se que o sintoma possa ser explicado pelo estímulo local e intermitente de fibras sensoriais aferentes, o que seria ocasionado pela xerose e pela hipoidrose causadas pelo comprometimento funcional de estruturas anexiais como glândulas écrinas e sebáceas (SLUTSKY et al., 2010; FENG et al., 2005). A presença das células névicas pode, ainda, ocasionar ruptura na arquitetura normal da pele, levando à fragilidade cutânea que seria responsável pela ocorrência de erosões ou ulcerações superficiais (SLUTSKY et al., 2010; GIAM et al., 1999).

O NMCG pode ocasionar, ainda, importantes consequências psicológicas, sobretudo quando as lesões são muito extensas e/ou se localizam em áreas visíveis, como a face (PRICE & SCHAFFER, 2010). Um estudo que avaliou aspectos psicossociais de crianças portadoras de NMCG revelou que problemas emocionais ou de comportamento ocorrem em até 26% dos casos, e problemas sociais afetam cerca de 30% dos pacientes (KOOT et al., 2000). Tais alterações surgem como resultado do comprometimento da auto-imagem pela presença do nevo, da ansiedade pelo risco de complicações como o MM, do desconforto decorrente de múltiplos tratamentos invasivos e até mesmo da aparência inestética das cicatrizes cirúrgicas. Os sintomas cutâneos eventualmente causados pela lesão melanocítica, como o prurido, contribuem para o agravamento dos distúrbios emocionais. Os pais e outros familiares frequentemente também apresentam sintomas psicológicos associados às dificuldades de aceitação do problema congênito e de lidar com suas implicações (PRICE & SCHAFFER, 2010; MARGHOUB, 2002; KOOT et al., 2000).

2.6 ASPECTOS HISTOLÓGICOS

Do ponto de vista histológico, os NMC são diferenciados dos nevos adquiridos principalmente pelo seu tamanho maior, pela disseminação das células névicas para as camadas mais profundas da pele (incluindo o tecido subcutâneo) e pela sua arquitetura e morfologia mais variadas (BARNHILL et al., 2010; ZAAL et al., 2005; ZAAL et al., 2004; MARK et al., 1973).

As alterações epidérmicas dos NMC são frequentemente semelhantes às dos nevos adquiridos, não permitindo sua distinção. Os achados mais comuns são hiperkeratose e hiperplasia, alongamento das cristas epidérmicas associado ao aumento do número de melanócitos e à hiperpigmentação (alterações *lentigo-símile*) e presença de melanócitos dispostos em ninhos na epiderme. Atrofia epidérmica ocorre de forma mais rara (ZAAL et al., 2004; RHODES et al., 1985; MARK et al., 1973).

Todavia, estudos com o objetivo de descrever a histologia dos NMC mostraram que alguns achados ajudam a diferenciá-los dos nevos adquiridos. Entre essas características estão a presença de células névicas nos dois terços inferiores da derme e no tecido subcutâneo; a disposição dessas células como elementos isolados ou em “filas indianas” em meio aos feixes colágenos da derme reticular inferior; o envolvimento de glândulas sebáceas, vasos sanguíneos, músculos eretores do pelo, folículos pilosos, ductos de glândulas écrinas e vasos linfáticos (caracteristicamente, as células névicas estão presentes em muitas unidades e em mais de um tipo de anexo cutâneo, nervo ou vaso); e a ocorrência de uma distribuição perivascular, perifolicular e/ou ao redor de glândulas écrinas que muitas vezes simula infiltrados inflamatórios (KOVALYSHYN et al., 2009; TANNOUS et al., 2005; RHODES et al., 1985; MARK et al., 1973).

MARK et al. (1973) e RHODES et al. (1985) apontaram para o envolvimento do colágeno pelas células névicas nas porções média e profunda da derme reticular como uma característica sensível (85,7% a 98,3%) e específica (72,5% a 96,7%) de NMC. No que diz respeito ao envolvimento dos anexos cutâneos, enquanto NICKOLOFF et al. (1986) consideraram a presença de células névicas na adventícia de folículos pilosos e ductos écrinos na derme profunda como sendo de alta especificidade para NMC, MARK et al. (1973) e

RHODES et al. (1985) definiram o envolvimento aneural como o encontro dessas células *no interior* do epitélio de folículos ou de ductos ecrinos. A ocorrência de células nevícas dentro de glândulas sebáceas, nervos e vasos sanguíneos na derme reticular profunda alcançou especificidade de 100% para NMC nos estudos de MARK et al. (1973) e RHODES et al. (1985).

Embora essas características estejam presentes em NMC de todos os tamanhos, são geralmente mais pronunciadas nos NMCG (TANNOUS et al., 2005; CRIBIER et al., 1999; BARNHILL & FLEISCHLI, 1995; KOPF et al., 1979). De fato, BARNHILL & FLEISCHLI (1995) e EVERETT (1989) demonstraram correlação entre a profundidade da infiltração dos tecidos pelas células nevícas e o tamanho do NMC. Além disso, trabalhos posteriores ao de MARK et al. (1973) – e que analisaram lesões, em média, menores do que as desse estudo – mostraram que há NMC pequenos que são, do ponto de vista histológico, indistinguíveis dos nevos adquiridos (CRIBIER et al., 1999; BARNHILL & FLEISCHLI, 1995; NICKOLOFF et al., 1986; RHODES et al., 1985; ZITELLI et al., 1984).

Dessa forma, os achados histológicos descritos anteriormente são mais úteis para se suspeitar de que um nevo seja congênito (na ausência de documentação confiável da presença da lesão ao nascimento) do que para se firmar um diagnóstico. Por esse motivo, alguns autores preferem empregar a expressão “nevo de padrão congênito” ou o termo “nevo congênito-símile” para definir uma lesão com características histológicas sugestivas de NMC quando não há história clínica fidedigna (TANNOUS et al., 2005; MARGHOOB, 2002) – o que frequentemente ocorre (KOPF et al., 1985). Na maioria das vezes, os nevos de padrão congênito são NMC verdadeiros. Porém, emprega-se o termo para se referir também àqueles nevos sabidamente adquiridos, mas que apresentam características histológicas que sugerem lesão congênita (MARGHOOB, 2002).

Apesar dessas semelhanças, nota-se que, quando se trata do NMCG, os critérios histológicos podem ser aplicados com ótima acurácia. CRIBIER et al. (1999) avaliaram 1349 nevos melanocíticos (adquiridos ou congênitos de diversos tamanhos) removidos em crianças e adolescentes com menos de 16 anos. Observou-se que a sensibilidade das características anatomopatológicas classicamente atribuídas aos NMC para o diagnóstico dessas lesões foi de apenas 64%. Notou-se ainda que tais achados não são patognomônicos, apesar de a

especificidade ter-se mantido elevada (95%). Entretanto, no caso dos NMC cujas células se distribuíam profundamente na pele, os quais correspondiam aos NMCG, a correlação entre clínica e histologia foi de 100%.

Em comparação com os NMC de tamanho menor, o NMCG apresenta grande variedade de elementos histológicos. Além dos padrões de nevo melanocítico composto ou intradérmico, podem ocorrer os padrões neural, de nevo azul ou de nevo de Spitz. No subtipo neural, há áreas de diferenciação neuroide do tecido, e a lesão pode lembrar um neurofibroma. No NMCG tipo nevo azul, os elementos celulares podem assemelhar-se aos de um nevo azul comum ou àqueles das variedades celular ou gigante desse tipo de nevo. No caso do NMC com características de nevo de Spitz, há proliferação de células epitelioides ou fusiformes na derme reticular, as quais podem associar-se a células névicas comuns ou a células neuroides, produzindo o que se chama de nevo combinado (KOVALYSHYN et al., 2009; TANNOUS et al., 2005; MARK et al., 1973; REED et al., 1965). O termo “nevo combinado” refere-se à associação de diferentes tipos de nevo melanocítico ocorrendo em contiguidade. Mais comumente, um nevo azul é encontrado em associação com um nevo composto benigno, seja ele adquirido ou congênito. No caso do NMCG, tal diversidade de elementos histológicos seria explicada pelo fato de essas lesões originarem-se, muitas vezes, a partir de uma célula-tronco pluripotente, a qual poderia diferenciar-se em múltiplos tipos celulares (GRICHNIK et al., 2008).

Atipias citológicas de graus variados podem ser observadas nos componentes dérmicos ou intraepidérmicos do NMC, o que tende a ocorrer com frequência um pouco maior no período neonatal – embora trabalhos tenham mostrado que os padrões histológicos dos nevos congênitos podem não sofrer mudanças significativas ao longo da infância (TANNOUS et al., 2005; BARNHILL & FLEISCHLI, 1995; NICKOLOFF et al., 1986; RHODES, 1986a).

2.7 ACHADOS DERMATOSCÓPICOS

A dermatoscopia é um método não-invasivo que permite a avaliação morfológica das lesões pigmentadas. No caso dos NMC, é uma ferramenta mais útil para a abordagem das lesões pequenas a médias. A maioria dos NMC pequenos enquadra-se em um de cinco padrões dermatoscópicos: reticular (com rede pigmentar); globular (caracterizado por glóbulos de tamanhos variados e diferentes tonalidades de marrom. O chamado padrão “em calçamento de

pedra”, composto por glóbulos mais intimamente agregados, é uma variante comum nesse tipo de nevo); reticular-globular (com glóbulos centrais e rede na periferia); homogêneo (pigmentação marrom difusa); e padrão de multicomponentes (combinação de rede, glóbulos e áreas de pigmentação homogênea). Quanto aos NMCG, a maioria mostra coloração acastanhada homogênea de fundo com ilhas de pigmentação mais escura, as quais podem apresentar os padrões descritos anteriormente. Outros achados dermatoscópicos incluem hipertricose, hipo- ou hiperpigmentação perifolicular, pseudomílios e estruturas vasculares (KOVALYSHYN et al., 2009; CHANGCHIEN et al., 2007).

2.8 ALTERAÇÕES CUTÂNEAS OU EXTRACUTÂNEAS ASSOCIADAS AO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

2.8.1 MELANOSE NEURO CUTÂNEA

Descrita pela primeira vez por Rokitansky em 1861, a melanose neurocutânea (MNC) é uma síndrome rara, com pouco mais de 100 casos sintomáticos descritos na literatura. Caracteriza-se pela presença de proliferações melanocíticas benignas ou malignas no SNC associadas à ocorrência de lesões névicas congênicas. As células melanocíticas são encontradas em grande número (sob a forma de nódulos ou difusamente distribuídas) nas leptomeninges do encéfalo e/ou da medula espinhal. Embora a localização dessas células seja semelhante à que ocorre em condições fisiológicas (em até 85% das pessoas), a extensão da infiltração diferencia esses pacientes dos indivíduos normais. Acredita-se que a doença seja decorrente de um erro na morfogênese do neuroectoderma durante o desenvolvimento embrionário, o que também estaria relacionado à origem das lesões melanocíticas congênicas cutâneas (SHAH, 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; MAKKAR & FRIEDEN, 2004; BITTENCOURT et al., 2000; MARTÍNEZ-GRANERO & PASCUAL-CASTROVIEJO, 1997; KADONAGA & FRIEDEN, 1991).

KADONAGA & FRIEDEN (1991) estabeleceram os critérios diagnósticos para a MNC aceitos atualmente:

1. Presença de um NMCG ou de três ou mais NMC, associados à ocorrência de melanose ou MM meníngeos. NMCG é definido como lesão melanocítica com 20 cm ou mais em seu

maior diâmetro, ou aquela da qual se espera que atinja esse tamanho na vida adulta (os autores consideram, nos lactentes, as lesões que medem 9 cm ou mais e localizam-se na cabeça ou aquelas com no mínimo 6 cm e presentes em outras regiões do corpo).

2. Ausência de evidências de MM cutâneo, exceto em pacientes nos quais as lesões meníngeas sejam histologicamente benignas.

3. Ausência de evidências de MM meníngeo, exceto em pacientes nos quais as lesões cutâneas, submetidas a exame histológico, sejam benignas.

O segundo e o terceiro critérios diagnósticos visam à exclusão daqueles casos em que a proliferação melanocítica no SNC decorre de metástase de um MM cutâneo, tendo em vista que, quando a neoplasia se origina na pele, há disseminação para o cérebro em até 38 a 40% das vezes (MARTÍNEZ-GRANERO & PASCUAL-CASTROVIEJO, 1997; KADONAGA & FRIEDEN, 1991; REED et al., 1965). Ao mesmo tempo, o segundo critério evita que sejam excluídos os pacientes com MNC que, além da síndrome, apresentem MM cutâneo não-metastático ou com metástases a outros locais que não o SNC.

Os casos nos quais há confirmação histológica das lesões do SNC são considerados *definitivos*, enquanto os demais são chamados *provisórios* (FRIEDEN et al, 1994; KADONAGA & FRIEDEN, 1991).

DEDAVID et al. (1996), em sua revisão da literatura que incluiu 289 casos de NMCG, encontraram frequência de 11,4% de MNC clinicamente manifesta. BITTENCOURT et al. (2000), em seu trabalho prospectivo com 160 pacientes portadores de NMCG, estimaram em 2,5% o risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de MNC nesses indivíduos. BETT (2006), estudando 1008 pessoas que se registraram voluntariamente pela Internet, encontrou frequência de MNC sintomática em 4,8% dos portadores de NMCG localizado no tronco, em 0,8% daqueles cujo NMCG se localizava na cabeça ou em extremidades e em 71% dos 17 pacientes com NMC múltiplos e sem uma lesão principal gigante. Nesse último estudo, o percentual significativamente maior de MNC dentre os indivíduos que apresentavam lesões cutâneas múltiplas talvez possa ser explicado pela característica de inclusão voluntária dos pacientes no trabalho. Tendo em vista a hipótese de que a presença de uma lesão

melanocítica gigante ocasione maior impacto cosmético e maior preocupação para o paciente do que a existência de três NMC pequenos, por exemplo, torna-se mais provável que os portadores de NMC múltiplos procurem auxílio somente se apresentarem uma complicação, como a MNC, associada às lesões cutâneas. Ademais, a população de indivíduos que possuíam NMC múltiplos nesse trabalho era muito menor do que a dos portadores do NMCG (17 *versus* 991), o que, além de corroborar esse viés de seleção, pode introduzir distorções no cálculo da frequência de MNC nesse grupo.

As manifestações clínicas da MNC surgem mais frequentemente nos primeiros dois anos de vida. Na maioria das vezes, decorrem do aumento da pressão intracraniana secundária à obstrução dos forames do sistema ventricular, das cisternas subaracnoideas ou das granulações aracnoideas pelas proliferações melanocíticas. Também podem ocorrer hemorragias ou, como pressupõe a definição da síndrome, malignização das células melanocíticas. Os sinais e sintomas neurológicos incluem cefaleia, letargia, vômitos, irritabilidade, aumento do perímetro cefálico, convulsões, papiledema e, ocasionalmente, paralisia de nervos cranianos. A progressão da doença pode levar a ataxia ou acarretar disfunção vesical e/ou intestinal. Psicose grave e crônica também é descrita, sobretudo nos casos em que a doença se manifesta mais tardiamente (PRICE & SCHAFFER, 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; LOVETT et al., 2009; KINSLER et al., 2008; AGERO et al., 2005; MAKKAR & FRIEDEN, 2004; FOSTER et al., 2001; BITTENCOURT et al., 2000; MARTÍNEZ-GRANERO & PASCUAL-CASTROVIEJO, 1997; DEDAVID et al., 1996; FRIEDEN et al., 1994; KADONAGA & FRIEDEN, 1991).

Os exames complementares que auxiliam no diagnóstico da síndrome são os de imagem, sobretudo a ressonância nuclear magnética, e a análise do liquor. A tomografia computadorizada detecta hidrocefalia ou anomalias da fossa posterior, mas possui baixa sensibilidade na detecção de melanina. A ressonância é muito mais sensível que a tomografia, sendo o melhor método para avaliar o comprometimento da leptomeninge. Ao exame, nota-se encurtamento focal do tempo de relaxamento T1 e, em menor frequência, de T2. O encurtamento de T1 pode ser visto sem o uso de contraste. O estudo do liquor raramente permite identificar células melanocíticas ou melanina livre. É mais comum o encontro de glicorraquia baixa, hiperproteínorraquia e leucocitose estéril. A análise citológica do liquor, porém, não deve ser realizada como rotina para o diagnóstico da MNC (SHAH, 2010;

D'ARGENIO et al., 2007; MARTÍNEZ-GRANERO & PASCUAL-CASTROVIEJO, 1997; FRIEDEN et al., 1994; KADONAGA & FRIEDEN, 1991).

A hipótese de que existiriam casos assintomáticos de MNC foi aventada a partir de achados incidentais em necrópsias e confirmada após o surgimento da ressonância magnética. Com base na análise de ressonâncias de 20 pacientes sob risco de desenvolver MNC mas sem sinais ou sintomas neurológicos, FRIEDEN et al. (1994) concluíram que pelo menos 26% desses indivíduos podem apresentar alterações características da síndrome nesse exame de imagem. No trabalho de BITTENCOURT et al. (2000), dois dentre 30 pacientes com NMCG submetidos à avaliação por ressonância apresentavam MNC assintomática. FOSTER et al. (2001) avaliaram 43 indivíduos que apresentavam NMCG e encontraram alterações sugestivas de MNC à ressonância em 23% dos casos. Mais recentemente, AGERO et al. (2005) analisaram os dados de 379 pacientes com NMCG registrados voluntariamente pela Internet. Desses, 186 já haviam sido submetidos à ressonância magnética, sendo que 26 (6,9% do total de entrevistados) relataram diagnóstico de MNC. Dezesete indivíduos referiram sintomas neurológicos (convulsões, atraso de desenvolvimento, manifestações de hidrocefalia ou alterações motoras), enquanto nove relataram apresentar MNC assintomática (4,8% dos que foram examinados pelo método de imagem). A real prevalência dessa condição em portadores de NMCG, contudo, ainda é desconhecida, e há pouca informação sobre a evolução clínica desses pacientes (PRICE & SCHAFFER, 2010; KOVALYSHYN et al., 2009).

Sabe-se, ao contrário, que o prognóstico da MNC sintomática é sombrio. Aproximadamente 40 a 60% dos indivíduos desenvolvem MM meníngeo, mas, mesmo quando isso não ocorre, o comportamento clínico da doença é maligno. Mais da metade dos pacientes vão a óbito nos primeiros três anos após o início dos sintomas, e cerca de 70% morrem antes dos 10 anos de vida. A idade mediana ao óbito é de 4,5 anos (AGERO et al., 2005; BITTENCOURT et al., 2000; MARTÍNEZ-GRANERO & PASCUAL-CASTROVIEJO, 1997; DEDAVID et al., 1996; KADONAGA & FRIEDEN, 1991). O uso de quimioterápicos e a radioterapia não se mostraram eficazes em modificar o curso da doença. Empregam-se tratamentos paliativos, como a implantação de *shunts* para reduzir a pressão intracraniana e a administração de anticonvulsivantes (SHAH, 2010; AGERO et al., 2005; MARTÍNEZ-GRANERO & PASCUAL-CASTROVIEJO, 1997; KADONAGA & FRIEDEN, 1991).

Estudos apontam para uma associação entre risco de MNC e duas características principais: localização do NMC no eixo posterior (cabeça, pescoço e região paravertebral) e/ou maior número de lesões satélites. A ocorrência da malformação melanocítica durante a época do desenvolvimento e da migração da crista neural (a partir da qual se originam tanto os melanócitos cutâneos como os da leptomeninge) poderia explicar a associação entre a localização do nevo no eixo posterior e a MNC. Quanto ao número de lesões satélites, supõe-se que o envolvimento do SNC seja mais provável na vigência de malformações melanocíticas múltiplas (DEDAVID et al., 1996).

Em sua revisão da literatura, KADONAGA & FRIEDEN (1991) observaram que 94% dos pacientes portadores de MNC apresentavam NMC pequenos ou médios no couro cabeludo, na face ou no pescoço. Notaram ainda que todos os 39 pacientes com acometimento do SNC apresentavam o nevo principal localizado na linha média posterior e/ou lesões na cabeça/pescoço. No trabalho de DEDAVID et al. (1996), todos os indivíduos com MNC sintomática apresentavam o NMCG em localização axial posterior, e, em 31 de 33 pacientes portadores de MNC, havia lesões satélites.

HALE et al. (2005) encontraram tendência a associação entre o número de lesões satélites (dividido em três categorias: <10 , 10 a 49 e ≥ 50 lesões) e a ocorrência de MNC ($p = 0,06$). Os autores ressaltam, porém, que há um viés importante no trabalho, uma vez que nem todos os pacientes da coorte foram submetidos à ressonância nuclear magnética, e que houve maior frequência de realização do exame entre os pacientes com maior número de nevos satélites, o que se justificaria pelo conhecimento dos profissionais envolvidos a respeito dos resultados de estudos descritivos prévios. AGERO et al. (2005), no trabalho citado anteriormente, confirmaram a existência desse viés de investigação. A análise de seus dados revelou que a probabilidade de se realizar um exame de ressonância magnética foi maior no grupo de pacientes com NMCG localizado no eixo posterior do que naqueles cujo nevo apresentava outras localizações (54,6 *versus* 45,4%, $p = 0,0006$). Resultado semelhante foi observado na comparação entre os grupos de indivíduos quanto ao número de lesões satélites: aqueles que possuíam mais de 20 lesões foram mais frequentemente submetidos à propedêutica (61,1 *versus* 38,9%, $p < 0,0001$).

MARGHOOB et al. (2004) analisaram o mesmo banco de dados que foi utilizado por

AGERO et al. (2005), envolvendo 379 indivíduos portadores de NMCG registrados pela Internet. Na análise univariada, encontraram uma parcela significativamente maior de pacientes com diagnóstico de MNC que possuíam NMCG acometendo o eixo posterior, quando comparados àqueles sem a síndrome (96 *versus* 70%, $p = 0,02$). A razão de chances para essa covariável foi de 5,1 (IC 95%: 1,2-22,2). Outro resultado importante foi o encontro de maior número de lesões satélites entre pacientes que apresentavam MNC (mediana de 86,5 *versus* 18, $p < 0,001$). Indivíduos portadores de NMCG que relataram mais de 20 nevos satélites apresentaram 5,1 vezes mais chance de ter o diagnóstico de MNC (IC 95%: 1,9-14). Esse estudo foi o primeiro sobre o tema a utilizar a análise multivariada. Empregando-se a regressão logística para a análise da associação entre MNC e sexo, idade, localização do NMCG e número de lesões satélites (mais de 20 lesões *versus* 20 lesões ou menos), a última variável independente foi a única que se manteve como fator de risco ($p = 0,003$). Embora a localização da lesão névica principal sobre o eixo posterior tenha sido um fator de risco moderado para MNC na análise univariada desse trabalho, a força da associação foi atenuada após a análise multivariada. Isso indica que, possivelmente, algum fator de confusão ou de interação esteja presente, relacionando-se com a variável *localização do NMCG no eixo posterior* e fazendo com que ela obtivesse significância estatística na análise univariada. Outros trabalhos semelhantes são necessários para confirmar ou refutar esses achados.

Um estudo também recente (KINSLER et al., 2008) avaliou 120 pacientes portadores de NMC submetidos à ressonância magnética. Encontrou-se associação entre ocorrência de alterações nesse exame de imagem e/ou ao exame neurológico clínico e o tamanho do nevo. Utilizando o tamanho de 40 cm como ponto de corte, a diferença entre as frequências de anormalidades alcançou significância estatística ($p < 0,001$). Também houve associação entre essas alterações neurológicas e a presença de lesões melanocíticas satélites ao nascimento ($p < 0,05$). É importante ressaltar, contudo, que 38% dos pacientes incluídos nesse trabalho apresentavam NMC menores do que 20 cm. A frequência de indivíduos com NMC múltiplos, sem uma lesão congênita principal, foi de 3,3%.

LOVETT et al. (2009) conduziram um estudo retrospectivo que avaliou 52 pacientes, dentre os quais 26 foram submetidos à investigação radiológica. Dentre eles, seis (23%) apresentavam MNC. A análise estatística revelou associação entre presença de múltiplas lesões satélites e ocorrência de MNC ($p = 0,03$). A sensibilidade desse achado clínico para o

diagnóstico de MNC foi de 100% (IC 95%: 54-100%), e a especificidade foi de 50% (IC 95%: 27-72%). O valor preditivo positivo (VPP) dessa característica fenotípica foi de 37,5% (IC 95%: 15-64%), enquanto o valor preditivo negativo (VPN) foi de 100% (IC 95%: 69-100%). A localização do NMCG na linha média posterior não foi considerada um marcador de risco para MNC ($p = 0,08$). A combinação de múltiplas lesões satélites e NMCG localizado na linha média posterior demonstrou associação estatisticamente significativa com a presença de MNC, com valor p de 0,002, sensibilidade de 100% (IC 95%: 54-100%), especificidade de 75% (IC 95%: 50-91%), VPP de 54,5% (IC 95%: 23-83%) e VPN de 100% (IC 95%: 78-100%). As limitações do trabalho incluem o caráter retrospectivo, o número pequeno da amostra e a ocorrência do viés de investigação já apontado por HALE et al. (2005) e AGERO et al. (2005); também no estudo de LOVETT et al. (2009), indivíduos que apresentavam múltiplas lesões satélites e/ou NMCG acometendo o eixo posterior foram mais frequentemente encontrados no grupo dos pacientes submetidos à ressonância magnética.

Alguns autores recomendam que os pacientes com NMCG sob maior risco de apresentar MNC sejam submetidos à ressonância magnética do encéfalo e da medula espinhal, mesmo se não tiverem desenvolvido sintomas neurológicos. De forma ideal, o exame deve ser realizado até os quatro a seis meses de vida, antes que o aumento da mielinização dificulte a identificação das lesões pigmentadas encefálicas ou medulares. Embora não haja tratamento eficaz para o acometimento das meninges pela melanose nem, muitas vezes, para o MM do SNC, a razão para a investigação diagnóstica seria a de se evitarem procedimentos cirúrgicos extensos nos pacientes com MNC. Nesses casos, a tentativa de remoção da maior parte das células melanocíticas por meio do tratamento cirúrgico não seria bem-sucedida, tendo em vista que permaneceriam as células no SNC como fator de risco para a malignização. Ademais, a identificação da presença de MNC pode facilitar o diagnóstico precoce do MM do SNC, quando o exame de imagem do paciente revelar alterações em relação aos estudos anteriores (PRICE & SCHAFFER, 2010; SHAH, 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; BETT, 2006; FOSTER et al., 2001; BITTENCOURT et al., 2000; MARGHOOB et al., 1996; FRIEDEN et al., 1994).

2.8.2 OUTRAS ALTERAÇÕES CUTÂNEAS OU EXTRACUTÂNEAS, NÃO-NEOPLÁSICAS, ASSOCIADAS AO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

Diversas alterações da pele e de outros órgãos têm sido descritas, embora com baixa frequência, em associação com o NMCG (KOVALYSHYN et al., 2009; CHUNG et al., 2006). Acredita-se que, na maioria das vezes, isso ocorra de forma casual.

Relatos de casos isolados descrevem indivíduos que, além do NMCG, apresentam lipomatose difusa, hipertrofia de ossos do crânio, atrofia de membros, assimetrias esqueléticas envolvendo hiper- ou hipoplasia de partes moles, escoliose e anomalias do trato urinário (PRICE & SCHAFFER, 2010; ARNEJA & GOSAIN, 2007; CHUNG et al., 2006; CARADONA et al., 2000; WIESELTHALER et al., 2002; ITIN & LAUTENSCHLAGER, 1998; RUIZ-MALDONADO et al., 1992; KADONAGA & FRIEDEN, 1991). Na coorte de RUIZ-MALDONADO et al. (1992), a anormalidade mais comum foi a redução da circunferência do membro afetado pelo NMCG, o que se atribui à substituição do tecido gorduroso subcutâneo por células névicas. Outras alterações encontradas em pacientes do mesmo estudo (e cuja presença se atribui ao acaso) foram malformação vascular capilar, manchas café-com-leite, mancha mongólica ectópica, pólipos fibroepiteliais e dermatite atópica.

Alguns casos de vitiligo têm sido descritos, acometendo a região perinévia (situação em que se denomina *fenômeno halo*) e/ou áreas cutâneas distantes do nevo. A despigmentação é interpretada como um fenômeno autoimune, envolvendo uma resposta do sistema imunológico a antígenos dos melanócitos (PRICE & SCHAFFER, 2010; LOVETT et al., 2009; CHUNG et al., 2006; ITIN & LAUTENSCHLAGER, 2002; RUIZ-MALDONADO et al., 1992).

Encontram-se ainda malformações estruturais do SNC, como cistos aracnoides, papiloma do plexo coroide, astrocitoma cerebelar, disrafismo espinhal (associado a NMCG localizado na região lombossacra) e a malformação de Arnold-Chiari do tipo I (herniação de tecido cerebelar através do forame magno). A malformação de Dandy-Walker pode estar associada à MNC ou ocorrer na ausência de acometimento do SNC pelas células melanocíticas. Caracteriza-se por alargamento cístico do quarto ventrículo, aplasia ou hipoplasia do vermis cerebelar e aumento do volume da fossa posterior, com ou sem hidrocefalia (PRICE &

SCHAFFER, 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; CHUNG et al., 2006; WIESELTHALER et al., 2002; FOSTER et al., 2001; BITTENCOURT et al., 2000; KADONAGA & FRIEDEN, 1991).

Diversos autores notaram que o NMC pode apresentar características clínicas e histológicas semelhantes às dos neurofibromas. Quando o nevo sofre a chamada diferenciação neural, são encontradas estruturas microscópicas formadas por colágeno em disposição fibrilar que lembram corpúsculos de Meissner ou corpos de Verocai. Além disso, o NMCG, assim como o tecido dos neurofibromas, apresenta positividade para a enzima colinesterase. Apesar dessa semelhança, a neurofibromatose e o NMCG são entidades nosológicas completamente distintas e raramente ocorrem de forma concomitante (SILFEN et al., 2002; KADONAGA & FRIEDEN, 1991; SOLOMON et al., 1980; REED et al., 1965).

A neurofibromatose tipo 1 é doença autossômica dominante, com incidência estimada em 1:3000 nascidos vivos. Seu diagnóstico é feito quando dois dos seguintes critérios estão presentes: seis ou mais manchas café-com-leite (maiores que 0,5 cm em crianças e com mais do que 1,5 cm em adultos); efélides axilares ou inguinais; dois ou mais neurofibromas cutâneos ou um neurofibroma plexiforme; glioma do nervo óptico; displasia do esfenóide ou adelgaçamento do córtex de ossos longos; dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas melanocíticos da íris); um parente de primeiro grau com neurofibromatose tipo 1, diagnosticada pelos critérios anteriores (LISTERNICK & CHARROW, 2008). KADONAGA & FRIEDEN (1991) recomendam cautela em relação aos casos publicados em que MNC e neurofibromatose coexistem, tendo em vista que, além da semelhança histológica que pode ocorrer entre NMC e neurofibromas, o NMCG, quando se apresenta como mácula, pode ser difícil de se distinguir de uma mancha café-com-leite. Assim, os autores sugerem que, antes que essas duas condições sejam diagnosticadas em associação, se realize a análise histológica das lesões cutâneas e se documentem outros achados da neurofibromatose, como os nódulos de Lisch.

2.9 O MELANOMA NO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

2.9.1 RISCO DE MELANOMA EM PORTADORES DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

Desde o século XIX, relatos de casos de MM em pacientes portadores de NMCG têm sugerido a existência de associação entre essas duas condições (EGAN et al., 1998; SWERDLOW et al., 1995; KOPF et al., 1979; GREELEY et al., 1965). No século XX, trabalhos começaram a avaliar um número maior de casos, na tentativa de quantificar esse risco. Grande parte desses estudos, porém, pouco contribuiu para a estimativa da real incidência de malignização, indicando simplesmente quantos casos de NMCG de comportamento benigno ou que sofreram transformação maligna haviam sido publicados até então (QUABA & WALLACE, 1986; LORENTZEN et al., 1977).

Em 1939, CONWAY reviu 40 relatos de NMCG em calção de banho na literatura e encontrou quatro casos de malignização.

Em 1965, GREELY et al. publicaram seis casos de MM (cinco de origem cutânea e um de sítio primário desconhecido) que observaram dentre 56 pacientes com NMC (algumas lesões seriam definidas como gigantes e outras como médias, se considerarmos a classificação de KOPF et al., 1979) examinados num período de 25 anos. No mesmo ano, REED et al. encontraram 31% de MM cutâneos em 55 casos de NMC (gigantes, em sua maioria), submetidos à análise histológica.

O maior percentual de malignização já relatado foi de 42%, em artigo publicado por KAPLAN (1974). O dado foi obtido de uma revisão no Instituto de Patologia das Forças Armadas dos Estados Unidos que incluiu 48 pacientes e provavelmente reflete um viés de seleção. O próprio autor observa que é possível que muitos desses casos tenham sido publicados anteriormente e então encaminhados à instituição para revisão anatomopatológica.

LANIER et al. (1976), também de forma retrospectiva, relataram cinco casos (7%) de MM originados em NMC gigantes ou médios de 72 pacientes atendidos em um serviço de cirurgia plástica entre 1945 e 1975.

Em 1977, LORENTZEN et al. acrescentaram 41 casos à série retrospectiva publicada por PERS (1963), totalizando 151 pacientes que apresentavam NMC médios ou gigantes, dentre os quais foram diagnosticados três MM, sendo um deles de sítio primário desconhecido.

ARONS & HURWITZ (1982) não encontraram nenhum caso de malignização ao avaliar 46 pacientes (a casuística também incluiu lesões de tamanho médio) encaminhados para tratamento cirúrgico. Os próprios autores comentam que, tendo em vista o caráter não-prospectivo do trabalho e o fato de não ter ocorrido nenhum caso de MM, não é possível concluir nada sobre a incidência de transformação maligna.

QUABA & WALLACE (1986) também avaliaram, retrospectivamente, portadores de NMC gigantes ou médios que haviam sido atendidos por cirurgiões plásticos num período de 20 anos. Dentre um total de 39 casos, dois MM ocorreram, ambos originados sobre o NMC. Os autores consideraram, contudo, o seguimento dos pacientes apenas até os 15 anos de idade (pois seu intuito era estimar o risco de MM nessa fase da vida, tomando-o como constante ao longo dessa faixa etária) e descartaram o período de observação após a excisão completa do nevo, se realizada.

O primeiro trabalho prospectivo publicado foi o de GARI et al. (1988), resultado do seguimento de indivíduos portadores de NMCG conforme proposto por KOPF et al. (1979). Criou-se, na Universidade de Nova Iorque, um protocolo para o registro e acompanhamento desses casos, e dermatologistas de todo o mundo foram convidados a enviar as informações sobre seus pacientes. Até a data da publicação, 56 indivíduos haviam sido incluídos no registro. Dois, porém, foram excluídos por apresentarem MM já à época de inclusão. Outros sete foram retirados do estudo por perda de acompanhamento. Apenas um caso de MM (um tumor primário do SNC) foi observado de forma prospectiva pelos autores, os quais comentam que, por esse motivo, não seria possível aplicar aos dados nenhuma ferramenta estatística que permitisse calcular o risco cumulativo de malignização ao longo da vida.

RUIZ-MALDONADO et al. (1992) também conduziram um estudo prospectivo avaliando apenas pacientes com NMCG. Em 20 anos de duração do trabalho, foram incluídos 80 pacientes, dos quais três desenvolveram MM, todos originados sobre o NMC (incidência de 3,75%).

SWERDLOW et al. (1995) avaliaram uma coorte histórica em que foram incluídos 26 pacientes com NMCG. Observaram-se dois casos de MM cutâneos nessa população. O risco relativo (RR) de mortalidade por MM nessa coorte para indivíduos que apresentavam NMC com 20 cm de diâmetro ou mais foi estimado por meio da razão de morbidade padronizada. Comparando-se com a mortalidade por MM que se esperaria encontrar na população geral (tendo como base os registros de câncer da Inglaterra), ajustando-se por idade e sexo, o RR foi de 1224 (IC 95%: 148-4421). Para os casos de NMC com menos de 20 cm, o RR foi zero (IC 95%: 0-199).

Em 1996, MARGHOOB et al. publicaram o segundo trabalho referente ao acompanhamento prospectivo de pacientes com NMCG pela Universidade de Nova Iorque. Foram analisados os dados de 92 indivíduos, os quais haviam sido acompanhados durante pelo menos um mês e que não apresentavam diagnóstico de MM à entrada no registro. O banco de dados *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* forneceu a população que foi pareada por sexo, idade e tempo de seguimento para se determinar o número de MM que seria esperado nos 92 pacientes, se eles não apresentassem o NMCG. O tempo médio de seguimento foi de 5,4 anos. Ocorreram três MM, todos extracutâneos. O número de MM esperados, tendo como referência o *SEER*, foi calculado como sendo 0,013, e a razão de morbidade padronizada (razão entre o número de MM observados e o número esperado) foi de 239 ($p < 0,001$; IC 95%: 154-370). A tábua de vida com risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de MM foi de 4,5% (IC 95%: 0-9,3%), porém esse valor não alcançou significância estatística ($p = 0,06$).

EGAN et al. (1998) também conduziram uma coorte prospectiva de 46 pacientes portadores de NMCG, dos quais dois (4,3%) desenvolveram três MM, todos originados sobre o nevo. Também foram utilizadas as informações do *SEER* para se calcular a razão de morbidade padronizada, que estimou um risco 148 vezes maior de MM para esses pacientes (IC 95%: 18-535; $p = 0,0002$). O risco cumulativo em cinco anos foi de 5,7% (IC 95%: 0-13,5%), um resultado semelhante ao obtido por MARGHOOB et al. (1996).

A terceira publicação referente ao Registro de NMCG da Universidade de Nova Iorque ocorreu em 2000 (BITTENCOURT et al.). Nesse trabalho, analisou-se também o risco de melanose neurocutânea (MNC). De modo semelhante ao anterior, foram excluídos os

pacientes cujo seguimento fora menor que um mês, bem como os que já apresentavam MM (cinco casos) ou MNC (também cinco pacientes) quando da entrada no registro. Os dados de 160 indivíduos foram analisados. Da mesma forma, a população do *SEER* foi utilizada como referência para o cálculo da razão de morbidade padronizada, e empregou-se o método de Kaplan-Meier para a determinação dos riscos cumulativos. Desde a publicação anterior referente a essa coorte (MARGHOOB et al., 1996), não foi observado nenhum caso adicional de MM. O risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de MM foi de 2,3% (IC 95%: 0,8-6,6%). O número esperado de MM na população geral pareada por idade, sexo e tempo de seguimento seria 0,029, conferindo uma razão de morbidade padronizada de 101 (IC 95%: 21-296; $p < 0,0001$). Quatro pacientes desenvolveram MNC durante o acompanhamento prospectivo, sendo o risco cumulativo em cinco anos de 2,5% (IC 95%: 0,8-7,2%). O risco de se desenvolver MM e/ou MNC foi de 3,3% em cinco anos (IC 95%: 1,3-8,2).

BOHN et al. (2000) acompanharam prospectivamente (média de 10,5 anos de seguimento) 12 pacientes cujos NMC (gigantes ou médios) foram submetidos à dermabrasão durante as primeiras 14 semanas de vida. Observou-se um caso de MM cutâneo.

Em 2003, BERG & LINDELÖF publicaram um estudo retrospectivo envolvendo 3922 NMC obtidos a partir de um registro médico de dados sobre recém-nascidos na Suécia no período de 1973 a 1993. Os autores não especificam quantos desse total de nevos eram gigantes (embora citem que, nos primeiros 13 anos do registro, havia 146 casos de NMCG), nem o critério adotado para a classificação dos NMC quanto ao tamanho. Contudo, pode-se notar que, em um tempo de seguimento cuja mediana foi de 10 anos, não foi encontrado nenhum caso de MM associado ao NMCG.

WATT et al. (2004) conduziram uma revisão sistemática da literatura na qual incluíram artigos originais que definiam NMCG como aqueles que atingissem 20 cm de diâmetro na vida adulta ou que ocupassem mais de 2% da superfície corporal. Tendo em vista o objetivo de se avaliar o risco de malignização, foram considerados apenas os trabalhos (prospectivos ou retrospectivos) em que os pacientes não apresentavam diagnóstico de MM ao início do acompanhamento. Oito estudos atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos, totalizando 432 pacientes. O tempo médio de acompanhamento e a idade média ao início do seguimento (ambos calculados com os dados daqueles trabalhos que forneciam essas informações) foram,

respectivamente, 6,2 e 3,7 anos. Também dispondo dos dados do programa *SEER*, calculou-se a razão de morbidade padronizada, utilizando os dados dos quatro estudos que apresentavam a distribuição de idade de ambos os grupos: o dos pacientes que desenvolveram MM e o daqueles que não apresentaram tal desfecho. O evento considerado foi o diagnóstico de MM cutâneo apenas, o que ocorreu em quatro de 120 pacientes. A razão de morbidade padronizada obtida foi de 2599 (IC 95%: 844-6064). O objetivo inicial dos autores era realizar uma metanálise. Contudo, a maioria dos estudos encontrados não apresentava definições e critérios de inclusão comparáveis, tornando impossível combinar os dados de forma quantitativa.

Em um estudo transversal baseado no primeiro registro de pacientes com NMCG que se inscrevem pela Internet, não foi encontrado nenhum caso de MM em 379 indivíduos (KA et al., 2005).

Na última análise dos dados da Universidade de Nova Iorque (HALE et al., 2005), um novo caso de MM foi incluído. Um total de 170 pacientes foi acompanhado de forma prospectiva. Também utilizando o registro *SEER*, a razão de morbidade padronizada foi de 324 (IC 95%: 140-919).

Os resultados referentes ao maior banco de dados obtidos por meio do registro voluntário de pacientes portadores de NMCG foram publicados por BETT (2005). Foram incluídos também indivíduos sem NMCG, mas com múltiplos NMC (mais de três). Assim, dentre os 1008 pacientes, 17 não apresentavam uma lesão principal gigante. A autora definiu NMCG como aquele com pelo menos 20 cm na vida adulta (nos lactentes, aquele com 9 cm ou mais e localizado na cabeça ou com pelo menos 6 cm e localizado em outras áreas do corpo) ou como “nevo que ocupe uma porção significativa de uma área pequena do corpo (por exemplo, face, mão ou pé)”. Logo, foram incluídos também pacientes com NMC médios segundo a classificação proposta por KOPF (1979). Dentre os 991 indivíduos que apresentavam uma lesão melanocítica congênita principal (de tamanho gigante ou médio), 16 (1,6%) desenvolveram MM. Nesse trabalho, foi relatado o único caso de que temos conhecimento de MM que surgiu sobre uma lesão melanocítica satélite. Dadas as características desse estudo, no qual parte do acompanhamento ocorreu de forma prospectiva enquanto outros dados foram avaliados retrospectivamente, não é possível determinar o risco de malignização. Outra limitação importante do trabalho é o fato de os próprios pacientes (ou responsáveis)

fornecerem todos os dados utilizados para a análise, sem ter havido uma confirmação independente por parte de seus médicos assistentes. A própria autora pondera que não se pode garantir a confiabilidade das informações registradas. Isso, aliado ao fato de se ter optado por uma definição pouco precisa e pouco rigorosa de NMCG, pode ter ocasionado a inclusão de número alto de portadores de NMC médio, contribuindo para o grande tamanho da amostra avaliada.

ZAAL et al. (2005) estabeleceram uma coorte não-concorrente baseada em um banco de dados de patologia da Holanda no período de 1989 a 2000. Avaliaram-se 320 pacientes com NMC gigantes ou médios, dos quais quatro desenvolveram MM. Os dados sobre câncer do registro holandês permitiram o cálculo das razões de morbidade padronizada. No grupo de pacientes com nevos maiores do que 20 cm ou que ocupavam 1% da superfície da cabeça ou 2% do restante do corpo (considerados gigantes pelos autores), a razão de morbidade padronizada foi de 51,6 (IC 95%: 38,3-68,1).

No primeiro estudo de coorte sobre o MM em pacientes portadores de NMCG em uma população asiática, procedeu-se à análise retrospectiva de 39 pacientes com nevos que cobriam 5% ou mais da superfície corporal acompanhados em um centro de referência em Singapura. Quinze desses indivíduos apresentavam nevos com tamanho esperado de pelo menos 20 cm na vida adulta. Nenhum caso de MM foi observado no período de janeiro de 1989 a dezembro de 2004 (CHAN & GIAM, 2006).

A segunda revisão sistemática da literatura (KRENGEL et al., 2006) analisou os dados de 6571 casos publicados em 14 artigos referentes a estudos com diversos delineamentos. É importante ressaltar que, nesse trabalho, incluíram-se NMC de todos os tamanhos. Os tempos médios de acompanhamento variaram de 3,4 a 23,7 anos, enquanto a idade média de entrada nos estudos foi de zero a 19 anos. O diagnóstico de MM (de origem cutânea ou não) ocorreu em 46 pacientes (0,7%). Esse número foi comparado aos dados do *SEER*, pareados por idade, para se calcular o RR de desenvolvimento de MM. Apenas sete trabalhos informaram o tempo de seguimento e a idade dos pacientes. Dos 725 indivíduos avaliados por esses estudos, 15 apresentaram MM (2,1%). O RR calculado para essa população foi de 465. Os autores explicam que esse resultado representa uma estimativa da razão de morbidade padronizada, a qual não poderia ser calculada de forma exata sem que houvesse informações individuais

sobre idade e prognóstico. Dentre os nove trabalhos dos quais foi possível extrair os dados sobre o NMCG isoladamente, ocorreram 39 MM em 1539 pacientes (2,5%). Em três estudos, informou-se o número de NMCG da variedade em vestimenta. A proporção de MM encontrada nesses três trabalhos foi de 3,1% (em 636 casos de NMCG).

KINSLER et al. (2009a) publicaram os resultados de uma coorte prospectiva em que 301 pacientes com NMC de diversos tamanhos foram acompanhados no Reino Unido por um período médio de 9,2 anos. Nesse grupo, havia 122 indivíduos com NMCG, dos quais quatro (3,3%) desenvolveram MM (dois sobre o nevo, um no SNC e um sobre cuja origem não havia informações). Todos esses casos ocorreram em pacientes com NMCG maiores do que 60 cm, e houve associação entre incidência de MM e tamanho maior do NMC ($p < 0,01$).

Quadro 1. Estudos que avaliam a ocorrência de melanoma associado ao nevo melanocítico congênito gigante

Autor(es) do estudo	País	Ano de publicação	Tamanhos dos NMC incluídos no estudo	Número de MM/ número total de pacientes	% de pacientes com MM
Conway	Estados Unidos†	1939	Apenas NMCG	4/40	10,0%
Greeley et al.	Estados Unidos	1965	NMC gigante e médio	6/56	10,7%
Reed et al.	Estados Unidos	1965	Principalmente NMCG	17/55	30,9%
Lanier et al.	Estados Unidos	1976	NMC gigante e médio	5/72	6,9%
Lorentzen et al.	Dinamarca	1977	NMC gigante e médio	3/151	2,0%
Arons & Hurwitz	Estados Unidos	1983	NMC gigante e médio	0/46	0%
Quaba & Wallace	Reino Unido	1986	NMC gigante e médio	2/39	5,1%
Gari et al.	Estados Unidos	1988	Apenas NMCG	1/47	2,1%
Ruiz-Maldonado et al.	México	1992	Apenas NMCG	3/80	3,8%
Swerdlow et al.	Reino Unido	1995	Apenas NMCG	2/26	7,7%
Marghoob et al.	Estados Unidos	1996	Apenas NMCG	3/92	3,3%
Egan et al.	Estados Unidos	1998	Apenas NMCG	2/46	4,3%
Bittencourt et al.	Estados Unidos	2000	Apenas NMCG	3/160	1,9%
Bohn et al.	Suécia	2000	NMC gigante e médio	1/12	8,3%
Ka et al.	-‡	2005	Apenas NMCG	0/379	0%
Hale et al.	Estados Unidos	2005	Apenas NMCG	4/170	2,4%
Bett	-‡	2005	NMC gigante e médio	16/991	1,6%
Zaal et al.	Holanda	2005	NMC gigante e médio	4/320	1,3%
Chan & Giam	Singapura	2006	NMC gigante e médio	0/39	0%
Kinsler et al.	Reino Unido	2009	Apenas NMCG	4/122	3,3%
Total		1939-2009		73/2644	2,8%

NMC: nevo melanocítico congênito; NMCG: nevo melanocítico congênito gigante; MM: melanoma maligno.

†Incluiu também casos descritos na literatura.

‡Registros de pacientes pela Internet.

Nota: Os estudos de Gari, Marghoob, Bittencourt e Hale são continuações do mesmo banco de dados prospectivo do Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante da Universidade de Nova Iorque. Para o cálculo dos totais de casos e de MM no quadro, foram incluídos apenas os dados mais recentes, de Hale et al.

Fonte: modificado e atualizado a partir de MARGHOOB et al. (2000), p. 148.

2.9.2 CARACTERÍSTICAS DO MELANOMA QUE ACOMETE OS PORTADORES DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

O MM cutâneo que afeta pacientes com NMCG apresenta algumas peculiaridades. Ao contrário dos demais MM, que surgem na epiderme, a neoplasia melanocítica associada ao NMCG tem origem não-epidérmica na maioria (em até dois terços) dos casos, ocorrendo na derme ou mais profundamente (PHADKE et al., 2011; RHODES, 1986b; RHODES et al., 1981). Apesar de fáscia muscular e músculo não serem, do ponto de vista anatômico, constituintes da pele, o MM que surge nesses tecidos na área ocupada pelo NMCG é, por convenção, chamado “cutâneo” (SLUTSKY et al., 2010).

A malignização pode ocorrer também em depósitos extracutâneos de melanócitos, sobretudo no SNC. O retroperitônio e a mucosa do trato gastrointestinal podem, raramente, ser acometidos (ARNEJA & GOSAIN, 2007; LAWRENCE, 2000; BITTENCOURT et al., 2000). Em até 24% dos casos, a origem do MM pode não ser identificada (MARGHOOB et al., 1995).

DEDAVID et al. (1997) estudaram 289 pacientes com NMCG (117 do Registro de NMCG da Universidade de Nova Iorque e 172 da literatura) e encontraram 67 casos de MM, sendo que 50,7% surgiram sobre o nevo, 3% eram cutâneos mas originaram-se na pele clinicamente normal, 31,3% eram primários do SNC e 15% eram metastáticos e com sítio primário desconhecido. Na última publicação dos dados da Universidade de Nova Iorque (HALE et al., 2005), dentre 10 MM observados, cinco originaram-se no NMCG, um desenvolveu-se na pele não acometida pelo nevo, três foram extracutâneos (dois no SNC e um no retroperitônio) e um não teve sua origem identificada.

Algumas características dos pacientes portadores de NMCG estão associadas a um risco maior de desenvolvimento de MM. Evidências apontam para uma maior incidência da neoplasia em pacientes que apresentam múltiplas lesões congênitas satélites e/ou NMCG de localização paravertebral ou axial, como dorso, cabeça ou pescoço (KRENGEL et al., 2006; MARGHOOB, 2002).

Na revisão de DEDAVID et al. (1997), todos os indivíduos que desenvolveram MM apresentavam envolvimento axial (definido no trabalho como acometimento de dorso,

abdome, tórax anterior, cabeça, pescoço e/ou genitais/região glútea) pelo NMCG. Os autores ponderam, contudo, que a grande maioria dos pacientes do estudo (91%) possuía NMCG em uma dessas localizações. No trabalho de BETT (2005), todos os 15 pacientes com NMCG em vestimenta que tiveram diagnóstico de MM apresentavam comprometimento do eixo posterior pelo nevo. No estudo de HALE et al. (2005), o NMCG localizava-se no tronco em nove dos 10 pacientes que desenvolveram MM. No outro caso de malignização, a lesão congênita acometia uma extremidade. A localização, porém, não foi considerada uma covariável associada à ocorrência de MM, pois não alcançou significância estatística ($p = 0,37$).

No mesmo trabalho, houve associação estatisticamente significativa ($p = 0,04$) entre maior número de nevos satélites e o desenvolvimento de MM (HALE et al., 2005).

O prognóstico do MM em pacientes portadores de NMCG é especialmente reservado. TROZAK et al. (1975), em sua revisão da literatura que avaliou casos de MM na infância, observaram que nenhum dos 20 pacientes cujo tumor estava associado ao NMCG se encontrava vivo ao final de cinco anos, enquanto, dentre os outros 35 indivíduos com MM prepuberal (excluindo-se apenas os casos congênitos da neoplasia), a sobrevida no mesmo período foi de 34,3%.

Há algumas explicações para essa evolução desfavorável. O fato de o MM cutâneo associado ao NMCG tipicamente se desenvolver na derme torna difícil sua detecção clínica. Ao contrário da transformação maligna dos NMC pequenos ou médios, que tem início na junção dermoepidérmica e, assim, rapidamente modifica a aparência do nevo, no caso do NMCG muitas vezes é preciso que ocorra um nódulo grande ou que haja ulceração para que o diagnóstico da neoplasia seja feito (SHAH, 2010; SLUTSKY et al., 2010; MARGHOOB et al., 2006). Além disso, a superfície frequentemente rugosa ou nodular do NMCG dificulta ainda mais a observação precoce do tumor (RHODES et al., 1981; TROZAK et al., 1975). Outro fator que pode contribuir para a gravidade da doença é a grande extensão das lesões névicas (que comumente cruzam a linha média), o que faz com que sua drenagem linfática seja feita por múltiplos canais. Aliada a isso, a presença das células malignas nos elementos mais profundos do nevo facilitaria a disseminação tumoral para os linfáticos e vasos sanguíneos mais calibrosos, favorecendo a ocorrência mais precoce de metástases (TROZAK et al., 1975). Ademais, a ocorrência da doença em locais extracutâneos pode contribuir para o

atraso em seu reconhecimento. A dificuldade para a detecção clínica do tumor concorre para o fato de que o MM pode apresentar-se já metastático ao diagnóstico, sem que o sítio primário seja identificado, em 24% dos casos (MARGHOOB et al., 1995).

Alguns autores acreditam que a incidência aumentada de MM nos indivíduos portadores de NMCG – em comparação àqueles que apresentam nevos adquiridos ou NMC pequenos – seja explicada apenas pelo número significativamente alto de células melanocíticas, as quais estariam sob risco de degeneração maligna a uma taxa constante ao longo do tempo (SHAH, 2010; HERNÁNDEZ & TORRELO, 2008; BERG & LINDELÖF, 2003; FROM, 1992; MARK et al., 1973).

Outra hipótese é a de que os melanócitos presentes no NMCG sejam biologicamente diferentes dos demais e possuam maior potencial de malignização (SHAH, 2010; DESSARS et al., 2009; KINSLER & BULSTRODE, 2009; DASU et al., 2004). Alterações na regulação de genes associados aos mecanismos de reparo do ácido desoxirribonucléico (DNA) ou à resistência tumoral ao tratamento quimioterápico foram observadas em lesões melanocíticas congênitas gigantes (DESSARS et al., 2009). Além disso, demonstrou-se, em dois casos de NMCG, que translocações cromossômicas envolvendo o gene BRAF (*V-raf murine sarcoma virus oncogene homolog B1*) são capazes de ativá-lo. Isso sugere que esse gene, relacionado ao desenvolvimento do MM na população geral, poderia contribuir para o potencial de malignidade dos NMCG (DESSARS et al., 2007). Todavia, estudos têm mostrado relação inversa entre o tamanho do nevo e a frequência de mutações do gene BRAF. Nos NMCG, a ocorrência dessas alterações varia de zero a 15%, ao passo que, nos NMC pequenos, o índice oscila entre 80 e 88%. Padrão semelhante ao dos NMC pequenos se observa nos nevos adquiridos (WU et al., 2011; WU et al., 2007; ICHII-NAKATO et al., 2006). Enquanto isso, nos NMCG, a frequência de mutações no oncogene NRAS (*neuroblastoma ras viral oncogene homolog*) é maior ou semelhante à dos NMC pequenos ou adquiridos (WU et al., 2011; DESSARS et al., 2009). Esses achados fazem supor que, embora o gene BRAF esteja envolvido na gênese tumoral, sua ativação não é um evento vital e precoce no desenvolvimento do MM (WU et al., 2011).

É possível que ambos os fatores – o grande número de melanócitos e um maior potencial maligno dessas células no NMCG – contribuam para o risco elevado de MM nesses pacientes,

conforme KAPLAN já defendia em 1974. Contudo, é cada vez mais conhecido o papel da instabilidade genética na patogênese do câncer. No caso do MM que ocorre nos portadores do NMCG, evidências têm demonstrado a importância de alterações cromossômicas estruturais no processo de malignização dessas lesões (BASTIAN et al., 2002).

2.9.3 IDADE DE MALIGNIZAÇÃO

Os trabalhos sobre o tema têm mostrado que a probabilidade de um paciente com NMCG desenvolver um MM não é constante ao longo da vida, e a maioria das evidências apontam para um risco maior no início da infância.

KAPLAN (1974) descreveu uma incidência de malignização maior nos primeiros cinco anos de idade, tendo encontrado 60% dos MM durante a primeira década de vida, 10% na faixa etária dos 10 aos 20 anos e 30% a partir da terceira década.

TROZAK et al. (1975) observaram que, em cinco dos 21 casos revistos, a transformação maligna ocorreu antes dos dois anos.

MARGHOOB et al. (1996) revisaram a literatura e encontraram que cerca de 70% dos MM associados ao NMCG foram diagnosticados antes da puberdade, ao passo que menos de 1% de todos os casos de MM na população norte-americana em geral ocorre nessa faixa etária.

Na revisão realizada por DEDAVID et al. (1997), que incluiu 289 pacientes com NMCG, constatou-se que 50% dos MM cutâneos primários que surgiram sobre o nevo gigante, 52% dos MM originados no SNC e 50% dos MM metastáticos de sítio primário desconhecido foram diagnosticados antes dos cinco anos.

Alguns estudos mais recentes, contudo, questionam a maior incidência do MM associado ao NMCG em uma fase mais precoce da vida, ressaltando que o risco não desaparece entre os adultos (HERNÁNDEZ & TORRELO, 2008; KRENGEL et al., 2006; ZAAL et al., 2005).

ZAAL et al. (2005), em seu estudo retrospectivo que analisou uma base de dados de anatomia patológica da Holanda, encontraram o maior número de MM na categoria de 20 a 29 anos (40%). Outros 20% ocorreram entre 30 e 39 anos, e 26% no grupo com idade superior a 40

anos. Todavia, vale destacar que foram incluídos NMC de todos os tamanhos na análise.

Na revisão sistemática de KRENGEL et al. (2006), que também incluiu NMC pequenos e médios, a idade média de diagnóstico do MM foi 15,5 anos (mediana de sete anos), sugerindo um risco máximo de malignização na infância um pouco mais tardia e na adolescência. Os autores comentam que pode haver um viés de seleção que privilegie os casos de MM em pacientes mais jovens, uma vez que a maioria dos estudos fornece informações referentes apenas à infância ou até o início da idade adulta.

Sobre os achados de KRENGEL et al. (2006), DE ALMIRÓN et al. (2009) ponderam que a disparidade entre as idades em que o MM foi diagnosticado faz com que a média encontrada (15,5 anos) não reflita de forma fidedigna a realidade. Argumentam ainda que a mediana também não é um valor adequado nessa situação, considerando-se que, mesmo que haja muitos casos de neoplasia entre adultos, essa fase da vida inclui um intervalo muito mais amplo de idades (com malignizações que ocorreram desde os 18 até os 58 anos) do que a faixa etária pediátrica. Outra consideração relevante é a de que o predomínio de informações sobre crianças na literatura não invalida a observação de que um grande número de MM tenha surgido nos primeiros anos de vida. Um período de seguimento mais extenso talvez permitisse a detecção de um número maior de MM na idade adulta. Entretanto, KRENGEL et al. (2006) mostraram que a incidência de malignização não se alterou entre os diferentes estudos de acordo com o tempo de seguimento. A mesma tendência havia sido observada por HALE et al. (2005) entre os pacientes da coorte acompanhada pela Universidade de Nova Iorque.

2.9.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE MELANOMA E NEVOS MELANOCÍTICOS CONGÊNITOS PEQUENOS OU MÉDIOS

Ao contrário do que ocorre com o NMCG, a existência de associação entre presença de NMC pequenos ou médios e maior incidência de MM permanece controversa (PRICE & SCHAFFER, 2010; TANNOUS et al., 2005; SAHIN et al., 1998; SWERDLOW et al., 1995).

SWERDLOW et al. (1995) não encontraram nenhum MM em 232 portadores de NMC que ocupavam menos de 5% da superfície corporal avaliados em uma coorte não-concorrente durante um período médio de 23,7 anos. SAHIN et al. (1998) acompanharam, ao longo de 6,7 anos, 227 pacientes que apresentavam NMC médios. Nenhum MM ocorreu, contrariando a

hipótese de que haja risco significativo de malignização dessas lesões.

Contudo, há vários relatos de casos de MM que surgiram sobre NMC menores do que 20 cm (ZAAL et al., 2004; MARGHOOB, 2002; ILLIG et al., 1985). Nessas situações, a neoplasia tende a desenvolver-se na junção dermoepidérmica e na borda da lesão, tornando sua detecção clínica mais fácil que a do MM associado ao NMCG. Além disso, a malignização geralmente ocorre mais tarde, durante ou após a puberdade (PRICE & SCHAFFER, 2010; TANNOUS et al., 2005; KANZLER, 2006; MARGHOOB, 2002, ILLIG et al., 1985).

KRENGEL et al. (2006), em sua revisão sistemática, não encontraram nenhum trabalho que tivesse como foco o risco de MM em NMC pequenos. Assim, a existência ou não de maior probabilidade de malignização dos NMC pequenos quando comparados aos nevos melanocíticos adquiridos de mesmo tamanho ainda carece de investigação adequada. Pode-se afirmar que, em relação aos NMC médios, a mesma escassez de informações ocorre.

2.9.5 OUTRAS NEOPLASIAS ASSOCIADAS AO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

Outros tumores, benignos ou malignos, podem ocorrer nos portadores do NMCG. Essas neoplasias muitas vezes exibem a mesma complexidade histológica demonstrada pelo NMCG. Assim, a diferenciação ambígua do tecido (com elementos da linhagem melanocítica e outros neuroides, por exemplo) pode estar presente nos tumores que se originam sobre o nevo, ocasionando dificuldade diagnóstica (BASTIAN et al., 2002; HENDRICKSON & ROSS, 1981). Uma explicação possível para a variedade de elementos celulares dessas neoplasias é a de que a célula precursora do NMC seria, pelo menos em alguns casos, uma célula-tronco pluripotente, que poderia diferenciar-se em múltiplos tipos de células (GRICHNIK et al., 2008).

No grupo das neoplasias benignas, encontram-se os lipomas (WIESELTHALER et al., 2002), às vezes de localização intraespinal (PRICE & SCHAFFER, 2010), e o schwannoma benigno (BAE et al., 2007).

Dentre os tumores com algum grau de malignidade, podem ser identificados nevos azuis celulares malignos, MM tipo desvio mínimo, rabdomiossarcomas, schwannomas malignos,

lipossarcomas e neoplasias indiferenciadas de células fusiformes (PHADKE et al., 2011; TROMBERG et al., 2005; ZAAL et al., 2004; HENDRICKSON & ROSS, 1981). Embora elementos mesenquimais (não-melanocíticos e não-neuroides) sejam raramente descritos em associação com os NMC (HENDRICKSON & ROSS, 1981), sabe-se que rabdomiossarcomas ocorrem com maior frequência em portadores de NMCG, quando comparados à população geral (MARGHOOB, 2002).

Na revisão da literatura realizada por DEDAVID et al. (1997), três casos de rabdomiossarcoma e um de neuroblastoma foram encontrados. Os autores comentam que houve casos de tumores que não foram bem caracterizados histologicamente e que poderiam representar MM, proliferações melanocíticas atípicas sobre o NMC que não se comportam como MM e, possivelmente, outros tumores malignos.

O conceito de MM tipo desvio mínimo reflete a dificuldade de se firmar um diagnóstico em determinadas situações. Estabelecido a partir da observação de que algumas neoplasias melanocíticas não se comportam como “verdadeiros MM” e raramente produzem metástases (HENDRICKSON & ROSS, 1981), não se trata de um diagnóstico universalmente aceito, e seus achados clínicos e histológicos ainda estão sob discussão (BOHN et al., 2000; RUIZ-MALDONADO et al., 1992). Alguns autores o consideram como um MM inicial, enquanto outros defendem que seja um nevo com alto grau de displasia (BOHN et al., 2000).

Sobretudo no período neonatal, diversos tipos de tumores melanocíticos podem surgir sobre o NMCG, muitos dos quais são considerados distintos dos MM. Essas lesões são de tamanhos variados e podem apresentar crescimento rápido e sofrer ulcerações. Todavia, nessa fase da vida, mesmo os tumores com as características clínicas mais preocupantes tendem a apresentar curso benigno, sofrendo estabilização (ou mesmo regressão) após um período de crescimento rápido (PHADKE et al., 2011; BARNHILL et al., 2010; BASTIAN et al., 2002). As lesões que surgem sobre os NMCG de recém-nascidos podem ser muito difíceis de classificar histologicamente, mas quatro padrões principais têm sido descritos: 1) simuladores do MM extensivo superficial, cuja epiderme e a derme superficial contêm melanócitos epitelioides grandes, às vezes com disseminação pagetoide; 2) simuladores do MM nodular, com proliferação nodular de melanócitos grandes, com núcleos uniformes, na derme; 3) casos descritos como hamartomas originados da crista neural, caracterizados como proliferações na

derme profunda ou no subcutâneo, com formas variadas de diferenciação neural ou mesenquimal; 4) MM verdadeiros (BASTIAN et al., 2002). Apesar da semelhança com o MM, as lesões simuladoras geralmente demonstram alguma maturação e não apresentam o mesmo grau de atipia e o elevado índice mitótico observados nas neoplasias melanocíticas malignas. Achados como presença de infiltrado inflamatório, necrose celular e invasão perineural também são sugestivos de malignidade (BARNHILL et al., 2010; ARNEJA & GOSAIN, 2009; TANNOUS et al., 2005).

Considerando a preocupação que o surgimento de um nódulo sobre o NMCG pode gerar e as dificuldades diagnósticas descritas anteriormente, alguns estudos têm buscado acrescentar informações que auxiliem a diferenciar as lesões malignas das benignas e a compreender melhor seu comportamento.

BASTIAN et al. (2002) analisaram as aberrações cromossômicas em 10 proliferações nodulares atípicas que surgiram sobre NMC e as compararam com: 1) NMC sem alterações nodulares, 2) NMC que apresentavam alterações proliferativas menos alarmantes e 3) NMC nos quais o MM se desenvolveu. O trabalho levou à conclusão de que as aberrações cromossômicas são comuns nas proliferações nodulares e ausentes nos NMC que não apresentam nódulos. Contudo, diferentemente do MM, em que alterações estruturais dos cromossomos são encontradas na maioria das vezes, as aberrações presentes nos nódulos proliferativos benignos são predominantemente numéricas. Esses achados apontam para uma instabilidade genômica qualitativamente diferente nas proliferações nodulares atípicas, o que poderia explicar seu caráter menos agressivo que o do MM.

PHADKE et al. (2011) demonstraram, por meio da análise imuno-histoquímica, que os nódulos proliferativos atípicos expressam as proteínas Ki-67 e PHH3 (*phosphohistone H3*) em frequência significativamente mais alta dos que as demais lesões proliferativas e os NMC que não desenvolveram nódulos. No futuro, é possível que técnicas como essa, que detecta a expressão excessiva ou reduzida de determinadas proteínas, e outros métodos que avaliem presença de aberrações do ciclo celular, clonalidade e/ou mutações gênicas ajudem, na prática clínica, a diferenciar o MM associado ao NMCG de seus simuladores (TROMBERG et al., 2005; MARGHOUB, 2002).

2.10 ABORDAGEM DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE

A abordagem do NMCG representa um desafio e deve ser individualizada, levando-se em consideração: a idade do paciente; o tamanho e a localização da lesão; o risco de MM; a possibilidade de haver MNC concomitante; a presença de alterações suspeitas de malignidade sobre o nevo; os possíveis prejuízos funcionais decorrentes de procedimentos invasivos; o impacto psicológico associado ao NMC ou às cicatrizes cirúrgicas, muitas vezes inestéticas. Assim, o tratamento do portador do NMCG pode incluir procedimentos cirúrgicos ou não-cirúrgicos, intervenções psicológicas e/ou acompanhamento clínico, com atenção a mudanças de coloração, superfície ou textura da lesão (KOVALYSHYN et al., 2009; TROMBERG et al., 2005; MARGHOOB, 2002; QUABA & WALLACE, 1986).

A decisão de se submeter ou não um paciente ao tratamento cirúrgico envolve tanto as dificuldades técnicas de execução dos procedimentos (principalmente quando se consideram as motivações cosméticas para sua realização) como as incertezas a respeito de sua eficácia como profilaxia do desenvolvimento de MM.

A recomendação da excisão cirúrgica profilática justificar-se-ia com base no pressuposto de que o MM surgirá sobre a lesão névica. Todavia, como visto anteriormente, até 50% dos MM encontrados em portadores do NMCG ocorrem em outros locais (pele normal ou SNC, por exemplo) (HALE et al., 2005; DEDAVID et al., 1997). Logo, a remoção do nevo não representa garantia de proteção do paciente contra a malignização. Além disso, o tamanho do NMCG em vestimenta pode impedir sua ressecção completa. É difícil medir o impacto da excisão total do NMCG ou de outras medidas terapêuticas sobre o risco de desenvolvimento de MM. Provavelmente, a redução do número de células melanocíticas diminui a incidência de malignização. Contudo, a heterogeneidade dos estudos quanto ao tipo de tratamento empregado e à sua extensão impede uma análise quantitativa (KANZLER, 2006; KRENGEL et al., 2006). Por essas razões, a abordagem intervencionista do NMCG permanece controversa (ARNEJA & GOSAIN, 2009; MARGHOOB et al., 2007).

Alguns cirurgiões defendem a remoção completa do NMCG sempre que possível – até a fáscia muscular, considerando que as células névicas se distribuem profundamente – a fim de se tentar reduzir o risco de malignização. Segundo esses autores, a excisão deveria ocorrer

precocemente na infância, tendo em vista o maior risco de MM nos primeiros anos de vida desses pacientes (TURKMEN et al., 2010; ZAAL et al., 2005; BAUER & VICARI, 1988; LANIER et al., 1976). Todavia, é descrita a ocorrência de MM cutâneo mesmo após a excisão completa do nevo (BETT, 2005).

Além disso, o tamanho das lesões faz com que sua exérese geralmente dependa do uso de expansores de tecidos (sobretudo para os nevos localizados na cabeça ou no pescoço) (TURKMEN et al., 2010; ARNEJA & GOSAIN, 2009; WARNER et al., 2008; TROMBERG et al., 2005; GOSAIN et al., 2001; BAUER & VICARI, 1988); da execução de operações seriadas (TURKMEN et al., 2010; ARNEJA & GOSAIN, 2009; CHRÉTIEN-MARQUET et al., 1997; LANIER et al., 1976); do uso de retalhos cutâneos (TURKMEN et al., 2010; ARONS & HURWITZ, 1982; LANIER et al., 1976); do emprego de enxertos (TURKMEN et al., 2010; GOSAIN et al., 2001; BAUER & VICARI, 1988; ARONS & HURWITZ, 1982; LANIER et al., 1976); ou da combinação de mais de um tipo de procedimento cirúrgico (CARNEIRO et al., 2011; TURKMEN et al., 2010; TROMBERG et al., 2005; GOSAIN et al., 2001; BAUER & VICARI, 1988). Complicações pós-operatórias incluem contraturas (que podem ocasionar alterações funcionais), necessidade de remoção dos enxertos utilizados para cobrir os defeitos primários, seromas (sobretudo nos casos em que se empregam expansores teciduais), hematomas, infecção, isquemia de retalhos cutâneos, deiscência de suturas e formação de queloides (CARNEIRO et al., 2011; ARNEJA & GOSAIN, 2009; WARNER et al., 2008; CHRÉTIEN-MARQUET et al., 1997; LANIER et al., 1976). Embora várias técnicas cirúrgicas estejam descritas para o tratamento do NMCG, nenhuma possui aceitação universal (ARNEJA & GOSAIN, 2009; ZAAL et al., 2004). Mais recentemente, substitutos cutâneos sintéticos começaram a ser utilizados em alguns casos para tratar o defeito criado pela remoção do NMCG (ARNEJA & GOSAIN, 2009; WARNER et al., 2008). Contudo, não há trabalhos sobre a técnica que avaliem amostras grandes, e seus resultados têm-se mostrado inferiores aos obtidos com o uso de expansores de tecidos (ARNEJA & GOSAIN, 2009).

A remoção parcial do NMCG por meio de procedimentos como a dermabrasão, a curetagem, a excisão tangencial (*shave excision*), os *peelings* químicos e o tratamento com *laser* possui objetivos principalmente cosméticos, uma vez que apenas as células mais superficiais da lesão são retiradas (ARNEJA & GOSAIN, 2009; KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB, 2002; MARGHOOB et al., 1996; RUIZ-MALDONADO et al., 1992; ZITELLI et al., 1984).

A dermabrasão e a curetagem são mais eficazes se realizadas nas primeiras duas a seis semanas de vida, quando é mais fácil encontrar um plano de clivagem entre a derme superior, rica em células névicas, e a derme profunda, relativamente pobre nessas células (SLUTSKY et al., 2010; DE RAEVE et al., 1996; MOSS, 1987).

A dermabrasão pode provocar a redução permanente (se realizada precocemente) ou transitória da pigmentação do nevo, porém não é capaz de tratar completamente a hipertricrose (BOHN et al., 2000; GARI et al., 1988; ZITELLI et al., 1984; MILLER & BECKER, 1979; JOHNSON, 1977). Procedimento feito sob anestesia geral, tem a infecção como principal evento adverso descrito. Há ainda o risco de ocorrer perda de tecido com necessidade de realização de enxerto, quando a dermabrasão atinge camadas mais profundas da pele (BOHN et al., 2000; MILLER & BECKER, 1979).

Trabalhos relatam bons resultados cosméticos após a curetagem. Os defensores dessa técnica argumentam ainda que se trata de um procedimento que pode ser realizado em um só tempo, ao contrário do que geralmente ocorre com a excisão cirúrgica. Contudo, tal abordagem também traz consigo os riscos da anestesia geral, e os autores descrevem complicações como cicatrizes hipertróficas e infecção. Além disso, a repigmentação da área tratada costuma ocorrer, embora não de forma completa (DE RAEVE & ROSEEUW, 2002; DE RAEVE et al., 1996; MOSS, 1987).

A excisão tangencial da derme superior pode ocasionar cicatrizes discretas em lactentes com menos de nove semanas, às vezes com pigmentação salpicada. Em crianças maiores, porém, os resultados cosméticos são piores. O procedimento pode ser combinado à excisão total da porção mais espessa do nevo (LAWRENCE, 2000; SANDSMARK et al., 1993).

Os *peelings* químicos podem melhorar a aparência dos NMCG de coloração mais clara ou daqueles cujas células névicas se localizam mais superficialmente (TROMBERG et al., 2005; HOPKINS et al., 2000). RUIZ-MALDONADO et al. (1992) empregaram o *peeling* de fenol (fórmula de Baker) para o tratamento cosmético de pacientes que não desejavam ou não eram bons candidatos ao tratamento cirúrgico, correspondendo a 21% de sua coorte. Os nevos maiores foram tratados em várias sessões, a fim de se evitarem os efeitos tóxicos cardíacos e renais do fenol. Cicatrizes foram a complicação mais frequente, em geral secundárias à

ocorrência de infecção. O ácido tricloroacético a 50%, menos tóxico, também foi utilizado com finalidade de despigmentação nesse trabalho. HOPKINS et al. (2000) trataram 20 pacientes com a solução de fenol e obtiveram bons resultados em 75% dos casos. Nenhuma complicação foi observada.

O emprego do *laser* no tratamento do NMCG é controverso. Os *lasers* que podem ser utilizados para essa finalidade são o de rubi, os *lasers Q-switched* e o de dióxido de carbono (o qual pode ser combinado com os *lasers Q-switched* de rubi ou *neodymium:yttrium-aluminium-garnet* – Nd:YAG). Contudo, embora possam melhorar o aspecto estético de algumas lesões e reduzir o número de células melanocíticas, teme-se que as células névicas que são expostas a doses subletais da energia adquiram maior probabilidade de transformação maligna. A repigmentação também pode ocorrer. Assim, recomenda-se considerar o uso do *laser* apenas quando se opta pela abordagem intervencionista e o tratamento cirúrgico não é possível (MARGHOOB et al., 2007; MICHEL, 2004; MICHEL, 2003).

Discute-se ainda se as técnicas que removem parcialmente as lesões pigmentadas congênitas prejudicariam ou se poderiam facilitar a detecção de alterações sugestivas de MM sobre o nevo (ARNEJA & GOSAIN, 2009; MARGHOOB et al., 2007; DE RAEVE & ROSEEUV, 2002; MARGHOOB, 2002; BOHN et al., 2000). Porém, não há dúvida de que, no caso do surgimento indesejado de cicatrizes hipertróficas ou escleróticas sobre a área tratada, o diagnóstico de um possível MM oriundo da derme profunda ou do tecido subcutâneo pode ser feito de forma mais tardia (TROMBERG et al., 2005). Além disso, pode ser difícil diferenciar uma área de malignização de um pseudomelanoma (nevo recorrente, o qual surge após remoção incompleta das células névicas) naqueles NMCG tratados por meio de um desses procedimentos (TROMBERG et al., 2005; MARGHOOB, 2002; BOHN et al., 2000; DUMMER et al., 1998; ZITELLI et al., 1984).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Descrever os aspectos clínicos e epidemiológicos dos pacientes portadores de NMCG atendidos no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG no período de julho de 1999 a julho de 2011.

3.2 ESPECÍFICO

Avaliar a probabilidade de desenvolvimento de MM nessa população, por meio dos cálculos:

- do risco cumulativo de malignização em cinco anos;
- da razão de morbidade padronizada para o desenvolvimento do MM.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de estudo observacional, de coorte, prospectivo.

4.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos neste estudo os pacientes admitidos no Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do Serviço de Dermatologia do HC-UFG no período de julho de 1999 a julho de 2011.

A fim de se compreender melhor a história natural do NMCG e buscando estimar a magnitude do risco de desenvolvimento de MM nessas lesões em nosso meio, foi criado em 1999 o Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do Serviço de Dermatologia do HC-UFG, iniciativa pioneira em nosso país. Formulado tendo como referência o *Registry of Large Congenital Melanocytic Nevi of the New York University School of Medicine* (KOPF et al., 1979), o Registro consiste em um protocolo específico do Ambulatório de Lesões Pigmentadas do Serviço de Dermatologia do HC-UFG. Nesse instrumento, são listadas informações relevantes para o atendimento e o seguimento desses pacientes (Apêndice A).

Para a inclusão no Registro, foram considerados os nevos melanocíticos presentes ao nascimento (informação fornecida pelo paciente ou pelos pais/responsáveis, ou obtida diretamente ao exame, em alguns casos) e com diâmetro igual ou superior a 20 cm (ou aqueles com expectativa de atingir tal tamanho ao longo da vida, no caso de crianças cujas lesões fossem menores do que 20 cm quando da entrada no registro). Nessas situações, foram incluídos aqueles NMC dos quais se esperaria que atingissem esse diâmetro de acordo com pelo menos um dos dois critérios de estimativa do tamanho do nevo na vida adulta (Figuras 1 e 2; Tabela 1).

Para cada paciente, foram coletadas informações sobre idade de início do acompanhamento (entrada no Registro), sexo, características fenotípicas (cor dos cabelos, olhos e pele),

características do nevo (tamanho, localização, coloração, superfície, sintomas, lesões satélites), tempo de seguimento, história pessoal de melanoma, sintomas neurológicos, avaliação neurológica por especialista, propedêutica neurológica por imagem, presença de melanose neurocutânea, associação com outras alterações cutâneas ou extracutâneas, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, de múltiplos nevos adquiridos e de nevos congênitos (Apêndice A).

O tempo de seguimento dos pacientes foi definido como o intervalo entre a data da inclusão no Registro (*tempo zero*) e a data da última consulta (ou a data do diagnóstico do MM, nos casos em que o tumor se desenvolveu).

Foram excluídos da análise estatística do risco de malignização aqueles pacientes cujo tempo de acompanhamento foi inferior a um mês (definido como intervalo mínimo de seguimento) e/ou os que já tivessem o diagnóstico de MM antes da admissão no estudo (e, assim, não se encontrassem *sob risco* de desenvolver o tumor, na perspectiva de acompanhamento prospectivo do trabalho).

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

A análise de sobrevida (ou *análise de tempo até o evento*) foi realizada por meio do método de Kaplan-Meier (FLETCHER & FLETCHER, 2006; KAPLAN & MEIER, 1958). Assim, pôde-se determinar o risco cumulativo em cinco anos para a ocorrência de MM na população estudada, bem como o seu IC 95%.

Também se realizou o cálculo da razão de morbidade padronizada.

A razão de morbidade padronizada (*Standardized Morbity Ratio - SMR*) é uma medida utilizada para avaliar risco em estudos de coorte. É empregada principalmente em trabalhos sobre saúde ocupacional, com a finalidade de quantificar os possíveis riscos aos quais os indivíduos estariam expostos durante suas atividades de trabalho. Sabe-se, porém, que um dos principais determinantes da ocorrência das doenças é a idade. Desse modo, diferenças na distribuição etária das populações influenciam as taxas gerais de morbidade. Por isso, ao se compararem grupos diferentes, é necessário levar em consideração as diferenças em suas

composições etárias, o que se obtém por meio de um ajustamento (ou padronização) por idade. Da mesma forma, outras variáveis de interesse, como gênero, podem ser ajustadas. A razão de morbidade padronizada consiste, então, em uma fração na qual o numerador é o total de casos que ocorreram na população em estudo (exposta ao fator de risco), e o denominador é o número de casos que se esperaria encontrar, na ausência da exposição, ajustando-se fatores como a distribuição etária da população (ROTHMAN et al., 2008; MAUSNER & KRAMER, 1985; LILIENFELD & LILIENFELD, 1980).

Assim, de modo geral:

$$SMR = \frac{\text{Número observado de eventos}}{\text{Número esperado de eventos}}$$

A razão de morbidade padronizada é interpretada como uma medida de risco relativo (MAUSNER & KRAMER, 1985).

No estudo em questão, os dados mais recentes do Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP) de Belo Horizonte, correspondentes ao período de 2000 a 2003 e disponíveis na última publicação do Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2010), foram pareados ao grupo estudado quanto a idade, gênero e tempo de seguimento, a fim de se determinar o número de MM que se esperaria encontrar na população em análise, se ela estivesse exposta às mesmas taxas de MM da população geral. A razão de morbidade padronizada foi, então, calculada. Nota-se que, nesse caso, tal razão representa o número de casos de MM observados no presente estudo dividido pelo número de casos que seriam esperados se a população do trabalho apresentasse as mesmas taxas de incidência de MM que a população geral de Belo Horizonte, com tempo de seguimento e distribuições etária e de gênero semelhantes. O IC 95% foi obtido pelo método *mid-p exact test*.

4.4 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

O levantamento bibliográfico compreendeu o período de 1990 a 2011 e foi realizado por meio das bases de dados MEDLINE (via PubMed) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Trabalhos anteriores a 1990, bem como artigos não-indexados, foram obtidos por busca direta.

As citações no texto foram indicadas por autor e data, e as referências bibliográficas foram organizadas por ordem alfabética, de acordo com as regras estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) (FRANÇA & VASCONCELLOS, 2007).

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG em 16 de dezembro de 2009 (Anexo A) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer nº ETIC 0036.0.203.000-10) em 17 de fevereiro de 2010 (Anexo B).

Os pacientes e/ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice B), após a resolução de eventuais dúvidas por uma das pesquisadoras.

Os dados obtidos foram utilizados somente para os fins da pesquisa, e a identidade dos pacientes foi preservada. O trabalho não trouxe risco aos indivíduos participantes. O atendimento dos pacientes foi feito dentro da rotina das consultas, e nenhum procedimento foi adotado exclusivamente para atender aos objetivos do estudo.

5 RESULTADOS

5.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Ao longo do período do estudo, 63 pacientes foram admitidos no Registro. Cinco indivíduos, porém, foram excluídos dos cálculos estatísticos referentes ao risco de desenvolvimento de MM por terem período de seguimento inferior a um mês. Um paciente foi excluído porque teve o diagnóstico de MM antes de sua entrada no protocolo.

Dentre os 57 pacientes acompanhados prospectivamente, a idade mediana ao início do seguimento foi de 2,6 anos (Tabela 2). Vinte pacientes (35,1%) entraram no Registro com menos de um ano de vida, e 35 (61,4%) foram admitidos antes dos cinco anos de idade (Figura 3). A média do tempo de seguimento foi de 5,5 anos, e a mediana foi de 5,2 anos.

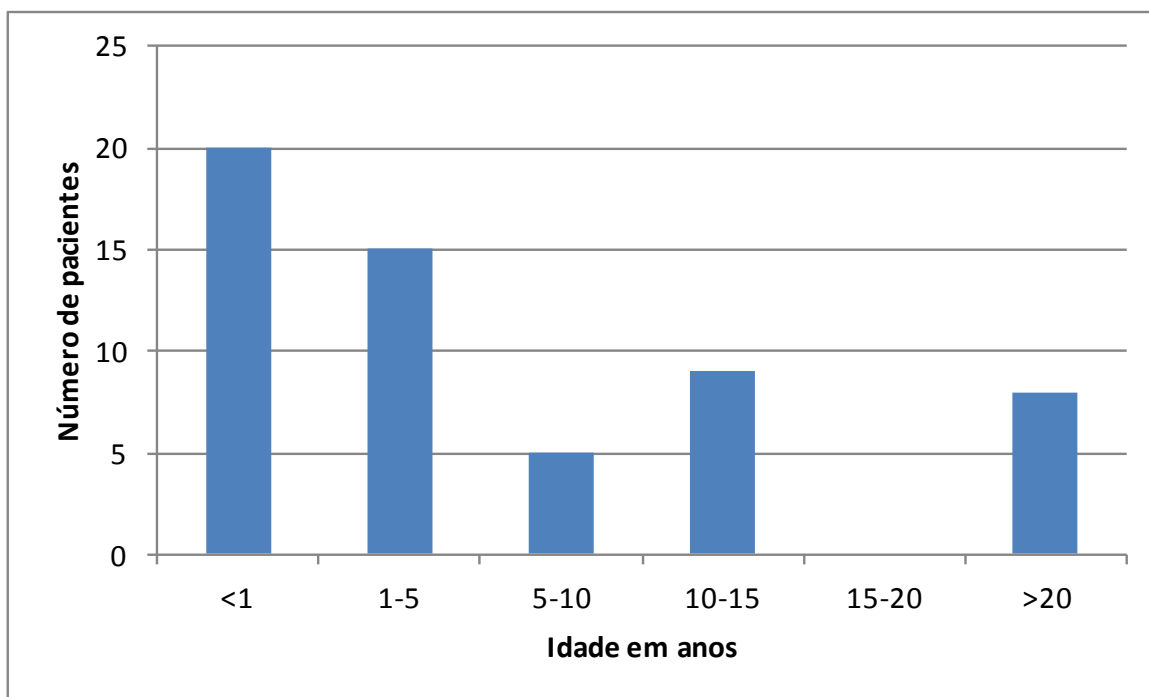


Figura 3. Distribuição etária dos pacientes à época de sua admissão no Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do HC-UFMG (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)

Do total de 63 pacientes, 32 (50,8%) eram do sexo feminino (relação de 1,03:1). Quanto à cor

da pele, 54,0% dos indivíduos foram classificados como brancos, 41,3% como pardos e 4,7% como negros. Apenas uma paciente não residia em Minas Gerais.

O NMCG encontrava-se localizado no tronco em 69,8% dos casos. Em 17,5% dos pacientes, a lesão acometia cabeça e/ou pescoço, e, em 12,7%, estava restrita aos membros. A variedade em calção de banho apresentou prevalência de 30,2% dos casos.

Nevos melanocíticos satélites estavam presentes em 84,1% dos pacientes e ausentes em 14,3%. Em um dos casos, essa informação não foi registrada. Dentre os indivíduos com nevos satélites, menos de 10 lesões foram encontradas em 11 casos (17,5%); 10 a 29 lesões em 13 (20,6%); 30 a 49 em sete (11,1%); e 50 ou mais NMC satélites estavam presentes em 22 pacientes (34,9%).

Nenhum paciente possuía história familiar conhecida de MM. A história familiar de NMC estava presente em 34,9% e ausente em 55,6% dos pacientes. Tal informação não pôde ser obtida em 9,5% dos casos.

Doze pacientes (19%) relataram algum sintoma sobre o NMCG: um queixou-se de dor, e os demais de prurido, geralmente leve e associado à xerose cutânea.

A superfície do NMCG era plana em 48,4% dos 62 casos em que foi possível obter essa informação. Nas 32 lesões (51,6%) que possuíam alterações de relevo, predominou o achado de superfície elevada (mamilonada ou com nodulações de consistência elástica). Um paciente apresentava nevo de superfície deprimida/esclerótica. Hipertricose estava presente em 92% dos casos. A coloração da lesão principal era homogênea em 55,9% dos pacientes, e a cor predominante foi o marrom escuro, ocorrendo em 62,5% dos NMCG.

Quatro pacientes (6,3%) apresentavam algum sintoma neurológico (convulsões e/ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor), mas apenas um paciente da série obteve o diagnóstico de MNC, que era assintomática. A ressonância nuclear magnética foi realizada em 17,5% dos indivíduos; a tomografia computadorizada, em 47,6%; e o eletroencefalograma, em 11,1% dos casos.

Quarenta e sete pacientes (74,6%) não apresentavam qualquer alteração cutânea associada ao NMCG. Áreas de acromia tipo fenômeno halo e/ou vitiligo desenvolveram-se em seis casos (9,5%). Quatro indivíduos (6,3%) apresentavam neurofibromas. Dermatite atópica ou poliose estavam presentes em dois pacientes cada (3,2%), e havia um caso de associação com cada uma das condições a seguir: neurofibromatose tipo 1, lipoma, aplasia cutânea e mancha vinho do Porto.

Alterações extracutâneas estavam ausentes em 53 pacientes (84,1%). Três (4,8%) apresentavam atrofia do membro afetado pela lesão névica. Havia um caso (1,6%) de cada uma das seguintes alterações: criptorquidia, escoliose e glomeruloesclerose focal e segmentar. Além disso, houve três casos de tumores malignos não-melanoma: carcinoma de intestino, carcinoma de próstata e leucemia linfoblástica aguda.

A maioria dos pacientes (77,8%) foi submetida apenas à observação clínica, e, dentre os que foram tratados por algum método intervencionista, em três casos (4,8% do total) se realizou somente a excisão de áreas nodulares maiores do nevo (não se incluem nesse dado os casos em que foi feita biópsia de pequenos nódulos localizados sobre a lesão névica). O NMCG foi completamente removido em três pacientes (4,8%). Outros tratamentos empregados foram dermabrasão (6,3%) e *laser* (3,2%). Cinco pacientes (7,9%) foram submetidos à exérese de uma ou mais lesões melanocíticas satélites.

O MM desenvolveu-se em dois (3,5%) dos 57 pacientes acompanhados de forma prospectiva.

Tabela 2. Características dos portadores de nevo melanocítico congênito gigante acompanhados no Serviço de Dermatologia do HC-UFGM (Belo Horizonte, MG-1999-2011)

Variável	n	%
Gênero		
Masculino	31	49,2
Feminino	32	50,8
Idade ao início do seguimento, em anos (n = 57)		
Média ± desvio-padrão	8,3 ± 12,1	
Mediana	2,6	
Tempo de seguimento, em anos (n = 57)		
Média ± desvio-padrão	5,5 ± 3,8	
Mediana	5,2	
Cor da pele		
Branca	34	54,0
Parda	26	41,3
Negra	3	4,7
História familiar de MM		
Sim	0	0
Não	60	95,2
Sem informação	3	4,8
História familiar de NMC		
Sim	22	34,9
Não	35	55,6
Sem informação	6	9,5
Localização do NMCG		
Dorso	20	31,7
Tronco anterior	4	6,3
Tipo calção de banho	19	30,2
Membro superior	1	1,6
Membro inferior	7	11,1
Cabeça/pescoço	11	17,5
Dorso e tronco anterior	1	1,6
Número de nevos satélites		
Zero	9	14,3
1-9	11	17,5
10-29	13	20,6
30-49	7	11,1
≥50	22	34,9
Sem informação	1	1,6
Sintomas neurológicos		
Sim	4	6,3
Não	58	92,1
Sem informação	1	1,6
Propedêutica neurológica†		
Nenhuma	23	36,5
TC	30	47,6
RNM	11	17,5
EEG	7	11,1
Sem informação	6	9,5

Continua Tabela 2.

Variável	n	%
MNC		
Sintomática	0	0
Assintomática	1	1,6
Ausente ou desconhecida	62	98,4
Alterações cutâneas associadas††		
Ausentes	47	74,6
Acromia/vitiligo	6	9,5
Neurofibroma	4	6,3
Dermatite atópica	2	3,2
Poliose	2	3,2
Neurofibromatose tipo 1	1	1,6
Lipoma	1	1,6
Aplasia cutânea	1	1,6
Mancha vinho do Porto	1	1,6
Alterações extracutâneas		
Ausentes	53	84,1
Atrofia do membro afetado	3	4,8
Criptorquidia	1	1,6
Carcinoma de intestino	1	1,6
Carcinoma de próstata	1	1,6
Escoliose	1	1,6
Glomeruloesclerose focal e segmentar	1	1,6
Leucemia linfoblástica aguda	1	1,6
Sem informação	1	1,6
Tratamento do NMCG‡		
Observação clínica	49	77,8
Excisão parcial	6	9,5
Excisão completa	3	4,8
Outros	9	14,3
Dermabrasão	4	6,3
Excisão de áreas nodulares	3	4,8
Laser	2	3,2
Exérese de lesões satélites		
Sim	5	7,9
Não	55	87,3
Sem informação	3	4,8
Ocorrência de MM (n = 57)		
Sim	2	3,5
Não	55	96,5

MM: melanoma maligno; NMC: nevo melanocítico congênito; NMCG: nevo melanocítico congênito gigante; MNC: melanose neurocutânea; TC: tomografia computadorizada; RNM: ressonância nuclear magnética; EEC: eletroencefalograma.

†Treze pacientes submeteram-se a mais de um exame.

††Três pacientes apresentavam duas alterações cutâneas associadas.

‡Três pacientes submeteram-se a mais de um tipo de tratamento invasivo.

5.2 RELATO DOS CASOS DE MELANOMA

O primeiro caso de MM em nossa população ocorreu em uma lactente branca que apresentava NMCG em calção de banho e numerosas (mais de 50) lesões satélites, acometendo inclusive couro cabeludo, palmas e plantas. A avaliação neurológica aos cinco meses de vida não demonstrou anormalidades, e a ressonância nuclear magnética do encéfalo e da medula espinhal não evidenciou alterações. Aos 13 meses de idade, a criança apresentou tumoração indolor e de consistência firme na região inguinal direita, com crescimento rápido. Em seguida, surgiu um nódulo ulcerado na região sacral, localizado sobre área do nevo que se havia tornado endurecida. A análise histológica do linfonodo e da lesão cutânea evidenciou neoplasia pouco diferenciada, infiltrativa, com extensa área de necrose e compatível com MM. O exame imuno-histoquímico confirmou a etiologia melanocítica das lesões (as células expressavam S-100 e HMB-45). À tomografia computadorizada de abdome, observou-se massa na parede abdominal inferior à direita, associada a linfadenomegalia ilíaca interna homolateral e para-aórtica. A tomografia do crânio evidenciou invasão encefálica, além de imagem retroauricular que sugeria metástase. Houve infecção secundária do linfonodo inguinal metastático, e a criança foi internada para tratamento com antibióticos, mas evoluiu com intensa perda ponderal, queda do estado geral e óbito em poucas semanas. O sítio primário da neoplasia não pôde ser determinado, apesar de a hipótese de origem retroperitoneal ter sido aventada.

O segundo caso de malignização deu-se em uma criança parda, portadora de NMCG em calção de banho e que possuía inúmeras lesões satélites em todo o corpo. Aos quatro anos de idade, a paciente desenvolveu uma lesão exofítica, pigmentada e sangrante no introito vaginal. Um mês após surgimento do quadro, evoluiu com massas firmes e dolorosas em ambas as regiões inguinais. O exame histológico da lesão vaginal evidenciou mucosa escamosa com neoplasia ulcerada constituída por células ora poligonais, ora fusiformes, com núcleos irregulares, alto índice mitótico, e algumas células névicas, pigmentadas, sem atipias expressivas. Considerando-se a hipótese de MM, foi também realizada a avaliação imuno-histoquímica, que demonstrou positividade para os marcadores S-100 e HMB-45. A quimioterapia com dacarbazina, realizada em três ciclos, não obteve sucesso. A criança foi internada devido a infecção da massa inguinal localizada à esquerda e evoluiu com síndrome de lise tumoral, apresentando insuficiência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos e

convulsão. O óbito ocorreu três meses após o diagnóstico do MM.

O terceiro MM observado acometeu um indivíduo do sexo masculino, 70 anos, branco, que apresentava NMCG localizado na metade esquerda do couro cabeludo. Sobre o nevo, que sofreu um clareamento progressivo no decorrer dos anos, foram notadas diversas lesões pigmentadas. O estudo anatomopatológico de uma delas (maior e papulosa) revelou tratar-se de MM nodular, com índice de Breslow de 3,2 mm e nível IV de Clark. O paciente apresentava, ainda, outras pequenas lesões pigmentadas maculares sobre a região do nevo e quantidade moderada de lesões névicas satélites, tendo algumas delas desenvolvido o fenômeno halo (despigmentação perilesional). Os linfonodos das cadeias axilares, cervical e inguinais não eram palpáveis. Diante da suspeita de que as demais áreas negro-azuladas correspondessem a outros focos tumorais (satelitose), também foram removidas para avaliação anatomopatológica, sendo identificadas metástases em algumas delas. O paciente foi tratado com ampliação das margens cirúrgicas das lesões de MM e submetido à radioterapia. A tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância nuclear magnética do crânio não detectaram processo neoplásico em outros órgãos. O paciente encontra-se ainda em acompanhamento, sem sinais de recidiva do tumor e sem outras lesões suspeitas, depois de dois anos de evolução. Posteriormente ao MM, diagnosticou-se um carcinoma de próstata, tratado por intervenção cirúrgica. Esse caso de MM foi excluído da análise de risco deste trabalho, uma vez que o diagnóstico da neoplasia foi estabelecido antes da entrada do paciente em nosso Registro de NMCG.

Quadro 2. Pacientes portadores de nevo melanocítico gigante do Serviço de Dermatologia do HC - UFMG que desenvolveram melanoma (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)

Paciente	Sexo	Idade à época do diagnóstico (em anos)	Presença de satélites	Localização do NMCG	Localização do melanoma	Óbito
1	F	1,1	Sim	Calção de banho	Desconhecida	Sim
2	F	4,3	Sim	Calção de banho	Vaginal	Sim
3	M	70,3	Sim	Couro cabeludo	Couro cabeludo	Não

NMCG: Nevo melanocítico congênito gigante

5.3 RISCO DE MELANOMA

O risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de MM (Figura 4) nos 57 pacientes acompanhados de forma prospectiva foi de 4,8% (IC 95%: 1,9 - 11,5%).

O número esperado de MM na população em estudo, pareada por idade, gênero e tempo de seguimento com a população de Belo Horizonte seria 0,001263. Assim, a razão de morbidade padronizada obtida foi de 1584 (IC 95%: 266-5232; $p < 0,001$).

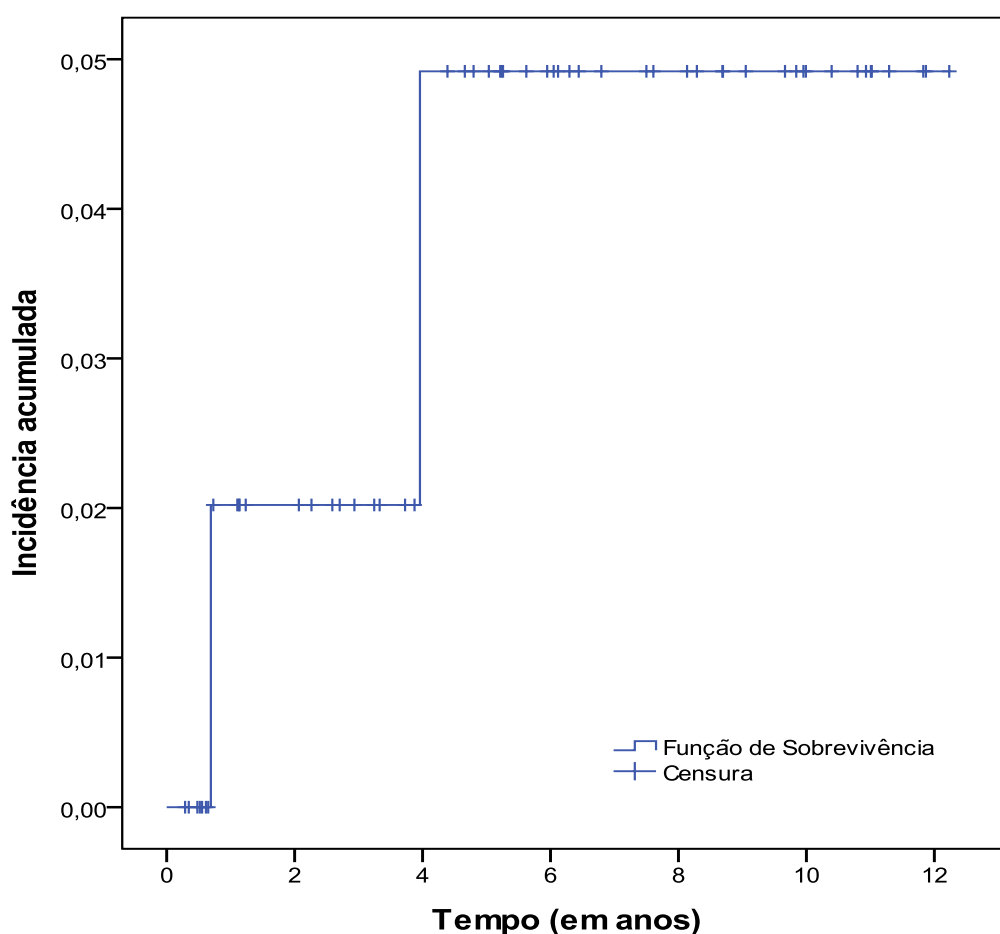


Figura 4. Risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de melanoma na população dos pacientes com nevo melanocítico congênito gigante acompanhados no HC-UFMG (Belo Horizonte, MG - 1999-2011)

6 DISCUSSÃO

6.1 INTRODUÇÃO

Tentativas de se quantificar o risco de MM em portadores do NMCG têm sido feitas desde o início do século XX, motivadas pela observação de casos em que as duas condições acometiam um mesmo indivíduo. Todavia, a raridade do NMCG dificultou, desde o princípio, a medida dessa associação. Assim, enquanto algumas séries de casos não conseguiam registrar nenhum MM entre os pacientes avaliados, outros trabalhos (retrospectivos) apontavam para frequências de malignização tão elevadas quanto 42% (QUABA & WALLACE, 1986; KAPLAN, 1974).

Atualmente há, na literatura, ampla evidência de que os indivíduos que apresentam um NMCG possuem risco aumentado de desenvolver MM. Apesar disso, e embora a amplitude de variação das taxas que medem a ocorrência do MM entre diferentes trabalhos tenha diminuído nos últimos anos (KINSLER & BULSTRODE, 2009), o valor da taxa de incidência de malignização do NMCG ainda é motivo de controvérsia (KA et al., 2005; ZAAL et al. 2004).

Várias razões podem contribuir para as diferenças observadas nas estimativas de risco de MM entre os estudos. A primeira é a ausência de uma definição única de NMCG, o que dificulta a comparação entre os trabalhos. Além de existirem diversas formas de classificação, algumas das definições empregadas são imprecisas, fazendo com que seja impossível comparar os dados com os de outros estudos (ZAAL et al., 2005; ZAAL et al., 2004; BERG & LINDELÖF, 2003; WATT et al., 2004; EGAN, et al., 1998; SWERDLOW et al., 1995; GARI et al., 1988; QUABA & WALLACE, 1986).

Outro motivo é o encaminhamento dos pacientes de maior risco aos centros de referência, o que pode levar essas instituições, que são os locais que mais frequentemente desenvolvem pesquisas, a superestimar as taxas de ocorrência de MM (HERNÁNDEZ & TORRELO, 2008; KRENGEL et al., 2006; ZAAL et al., 2005; WATT et al., 2004; EGAN et al., 1998; GARI et al., 1988). Ademais, a tendência a se publicarem os casos em que a neoplasia ocorreu, em

detrimento daqueles com evolução benigna, pode explicar as frequências mais altas de MM observadas em alguns trabalhos (MARGHOOB et al., 2000), sobretudo naqueles de caráter retrospectivo e com pequeno número de pacientes (KINSLER & BULSTRODE, 2009; QUABA & WALLACE, 1986).

Por outro lado, o viés da inclusão de casos em que as lesões precursoras foram parcial ou totalmente removidas poderia reduzir o percentual de malignização encontrado (BITTENCOURT et al., 2000; MARGHOOB et al., 1996; LORENTZEN et al., 1977). BITTENCOURT et al. (2000) e MARGHOOB et al. (1996) comentam que o percentual elevado de tratamento cirúrgico entre seus pacientes poderia explicar o fato de nenhum MM ter surgido sobre o NMCG na coorte prospectiva da Universidade de Nova Iorque até então.

O tamanho da amostra também exerce influência sobre os cálculos de risco. KRENGEL et al. (2006) demonstraram que os trabalhos com amostras menores apontam para uma maior incidência de transformação maligna ($p < 0,0001$; X^2 para tendência linear), o que indica a ocorrência do viés de seleção.

As estimativas da incidência de malignização também podem ser afetadas por dificuldades diagnósticas inerentes a essa condição clínica. Sabe-se que o NMCG pode apresentar características histológicas atípicas e que simulam MM, sobretudo no período neonatal (MARGHOOB, 2002; BARNHILL & FLEISCHLI, 1995; NICKOLOFF et al., 1986), o que poderia levar ao diagnóstico equivocado da neoplasia e, conseqüentemente, a medidas superestimadas de risco (KINSLER & BULSTRODE, 2009).

Outro fator que influencia consideravelmente as taxas estimadas de risco é a idade dos pacientes na data em que tem início o seu seguimento. A inclusão tardia de indivíduos nos estudos ocasiona um viés de sobrevivência, uma vez que se podem deixar de estudar casos em que o MM, frequentemente fatal, tenha ocasionado o óbito. Isso é importante sobretudo se considerarmos que a ocorrência de malignização é maior na infância (KA et al., 2005; WATT et al., 2004; RHODES et al., 1981; LORENTZEN et al., 1977).

Nota-se que a escassez de trabalhos prospectivos e comparáveis entre si contribui para a discrepância entre os riscos estimados, muitas vezes com base em avaliações retrospectivas.

Assim, estudos prospectivos com longo período de seguimento seriam necessários para se estabelecer a incidência real de malignização do NMCG (WATT et al., 2004; QUABA & WALLACE, 1986).

Com o objetivo de colaborar para a ampliação do conhecimento nessa área, criou-se, em 1999, o Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do HC-UFMG. A existência desse protocolo possibilitou, ao longo de 12 anos, o acompanhamento prospectivo dos pacientes e, portanto, permitiu o cálculo de uma estimativa do risco de malignização.

6.2 CARACTERÍSTICAS DO TRABALHO E DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A fim de se facilitar a comparação dos dados com os de outros trabalhos, adotaram-se critérios de inclusão claramente definidos, e optou-se pela definição de NMCG mais aceita atualmente, ou seja, aquele NMC que apresenta no mínimo 20 cm de diâmetro, ou que possui expectativa de atingir tal tamanho na vida adulta (WU et al., 2011; SLUTSKY et al., 2010; KINSLER et al., 2009a; ARNEJA & GOSAIN, 2009; STRAUSS & NEWTON BISHOP, 2008; KRENGEL et al., 2006; HALE et al., 2005; TANNOUS et al., 2005; WATT et al., 2004; BITTENCOURT et al., 2000). Trata-se também de uma definição rigorosa, tendo em vista que alguns estudos consideram como gigantes lesões que, por esse critério, seriam classificadas como médias. Tome-se como exemplo o trabalho de BETT (2005), que incluiu também aqueles NMC que ocupavam “porção significativa” de uma área pequena do corpo.

Assim, estabeleceu-se uma coorte em que foram inicialmente incluídos 63 pacientes e na qual os dados de 57 indivíduos foram analisados quanto ao risco de MM. Trata-se de número significativo, tendo em vista a baixa incidência do NMCG, que foi estimada em 1:20.455 recém-nascidos com base em um critério menos rigoroso – no trabalho de CASTILLA et al. (1981), foram classificados como gigantes os NMC que possuíam tamanho a partir de 10 cm. O estudo atual apresenta ainda elevada proporção (30,2%) de pacientes cujo nevo era do tipo “em calção de banho”, levando-se em consideração que a incidência dessa variedade de NMCG é tida como inferior a 1:500.000 (CASTILLA et al., 1981). São raros os trabalhos que especificam o percentual de nevos em vestimenta contido em suas amostras. GREELY et al. (1965), em sua revisão retrospectiva, encontraram 14,3% de nevos em calção de banho. Dentre os 55 pacientes com NMCG estudados por REED et al. em 1965, 26 (47,3%)

apresentavam nevo em calção de banho. Esse trabalho, porém, incluiu apenas indivíduos cujas lesões foram submetidas a exame histológico, o que pode representar um viés de seleção, pela probabilidade de os nevos biopsiados serem também os de tamanho maior, mais suscetíveis à malignização.

O fato de o Serviço de Dermatologia do HC-UFMG ser considerado um centro de referência em Minas Gerais, recebendo indivíduos de diversas localidades do estado, pode ter ocasionado um cálculo superestimado de risco, devido ao possível encaminhamento de pacientes com lesões de maior gravidade (NMCG de maior tamanho, por exemplo).

O trabalho atual apresentou dados relativos à idade de início do acompanhamento semelhantes aos de outros estudos (mediana: 2,6 anos; média 8,3; desvio-padrão: 12,1). No trabalho de KA et al. (2005), a média de idade dos pacientes à inclusão foi de oito anos, e a mediana, de três anos. EGAN et al. (1998) admitiram pacientes cuja idade média foi de 8,4 anos. O percentual de casos cujo acompanhamento teve início antes dos 10 anos no presente estudo foi de 70,2%, similar aos 75% obtidos por KA et al (2005). Na coorte avaliada por HALE et al. (2005), essa proporção foi de 79%. Outros trabalhos demonstram inclusão mais tardia de seus pacientes. Enquanto a proporção de indivíduos que entraram no Registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante do HC-UFMG antes dos cinco anos de vida foi de 61,4%, no estudo de SWERDLOW et al. (1995), esse índice foi de 30,2%.

A mediana de 2,6 anos ao início do seguimento indica que a entrada dos pacientes no estudo ocorreu de forma precoce. Essa característica confere qualidade ao banco de dados, uma vez que, como discutido anteriormente, se acredita que o risco de malignização do NMCG seja maior nos primeiros cinco anos de vida. Dessa forma, quanto mais cedo se inicia o acompanhamento, menor a influência do viés de sobrevivência. A mediana é índice mais adequado para se avaliar esse aspecto da população em estudo do que a média, tendo em vista a amplitude da faixa etária de inclusão dos pacientes, que variou desde as primeiras horas de vida até os 51 anos.

Apesar da admissão geralmente precoce no grupo em estudo, os 22 pacientes que entraram no trabalho após os cinco anos de idade podem ter ocasionado um risco subestimado de desenvolvimento de MM.

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes desta coorte foi de 5,5 anos (desvio-padrão: 3,8), com mediana de 5,2 anos. Esses dados são semelhantes aos dos outros trabalhos prospectivos que avaliam o risco de MM em populações constituídas apenas por portadores de NMCG, em que as médias relatadas foram de 5,4 anos (MARGHOOB et al., 1996), 7,3 anos (EGAN et al., 1998) e 5,5 anos (BITTENCOURT et al., 2000). Na revisão sistemática de WATT et al. (2004), o tempo médio de acompanhamento foi de 6,2 anos. Na última publicação referente aos dados da Universidade de Nova Iorque (HALE et al., 2005), a mediana de seguimento foi de 4 anos. Os autores calcularam o período médio de acompanhamento dentre os indivíduos que *não* evoluíram para a malignização, encontrando o valor de 5,3 anos. Se essa subpopulação for utilizada para o cálculo da média no estudo atual, o valor obtido será de 5,7 anos. Assim, a comparação com outros estudos demonstra que o presente trabalho acompanhou seus pacientes por tempo relativamente longo. Todavia, considerando-se um período médio de 5,7 anos de observação na história desses indivíduos, nota-se que seria necessário tempo de seguimento adicional para determinar se os pacientes que não desenvolveram MM permanecerão livres da doença.

A população deste estudo apresenta um percentual elevado (77,8%) de pacientes que não foram submetidos a tratamentos intervencionistas, quando comparada às de outros trabalhos. Na coorte avaliada por KINSLER et al. (2009b), algum tipo de tratamento cirúrgico foi realizado em 83% dos 301 pacientes (que apresentavam NMC de tamanhos variados). No grupo acompanhado por HALE et al. (2005), apenas 44,4% dos indivíduos não foram tratados. Percentual semelhante (44,9%) foi encontrado na revisão sistemática de WATT et al. (2004). No trabalho de SWERDLOW et al. (1995), somente 15,8% dos indivíduos foram submetidos apenas à observação clínica. O alto índice de pacientes não-tratados do ponto de vista cirúrgico no presente estudo representa uma oportunidade de compreender um pouco melhor a história natural do NMCG e favorece uma estimativa mais real do risco de malignização (ZAAL et al., 2005; MARGHOOB et al., 2006; KOPF et al., 1979).

Quanto às demais características da população avaliada, o presente estudo não confirmou a prevalência ligeiramente maior do NMCG em pacientes do sexo feminino demonstrada em outros trabalhos publicados na literatura, geralmente com relação que varia de 1,17:1 a 1,46:1 (KINSLER et al., 2009a; KRENGEL et al., 2006; KA et al., 2005; HALE et al., 2005; BETT, 2005; WATT et al., 2004; LORENTZEN et al., 1977). Na coorte de SWERDLOW et al.

(1995), ao contrário, havia número maior de pacientes do sexo masculino (relação de 1,17:1) entre os portadores de NMC com tamanho igual ou superior a 20 cm. RUIZ-MALDONADO et al. (1992), que encontraram uma das mais altas proporções entre mulheres e homens descritas (1,9:1), comentam que não há explicação adequada para o predomínio do gênero feminino em sua série de casos. Talvez a preocupação estética possa levar as mulheres (ou os pais de meninas) portadoras do NMCG a procurar atendimento médico com maior frequência. De fato, KINSLER et al. (2009b) observaram que houve maior probabilidade de as pacientes do gênero feminino receberem tratamento cirúrgico (88% *versus* 77%, $p < 0,01$), quaisquer que fossem as características do nevo.

A distribuição da cor da pele ocorreu da seguinte forma: 54,0% dos indivíduos foram classificados como brancos, 41,3% como pardos e 4,7% como negros. Os resultados preliminares do Censo Demográfico 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apontam para a seguinte composição da população de Minas Gerais segundo a cor da pele: 45,4% de brancos, 44,3% de pardos e 9,2% de negros (o IBGE utiliza o termo “preto” em vez de “negro”). O 1,1% restante corresponde à soma de indígenas, amarelos e dos que não se declararam (IBGE, 2011). Observa-se que tanto a população do estudo como a de Minas Gerais apresentam número maior de brancos, seguido de pardos e de negros. Todavia, os dados do Censo 2010 demonstram maior percentual de não-brancos do que se registrou no trabalho. Essa diferença, contudo, provavelmente não se deve à presença do NMCG na população estudada. O IBGE divulgou que há uma tendência de aumento da quantidade de brasileiros que se declaram negros ou pardos ao longo dos últimos anos. A comparação entre os dados dos Censos Demográficos de 2000 e 2010 revela uma queda no percentual de brancos (de 53,74% para 47,73%), enquanto os percentuais de negros e de pardos aumentaram (respectivamente, de 6,21% para 7,61%; e de 38,45% para 43,13%) (IBGE, 2011; IBGE, 2001). Tendo em vista que 59,7% dos pacientes do estudo entraram no Registro até 2005, os dados referentes à cor da pele podem não refletir exatamente a situação atual da população de Minas Gerais. Um viés possível na análise dessa variável deve-se ao fato de que, no trabalho atual, os pacientes foram classificados pelos examinadores. Diferentemente, nos Censos Demográficos é o próprio indivíduo quem se define quanto à cor da pele.

A localização mais frequente do NMCG foi o tronco, achado comum a outros trabalhos publicados (ARNEJA & GOSAIN, 2005; HALE et al., 2005; BITTENCOURT et al., 2000;

EGAN et al., 1998; DEDAVID et al., 1997; RUIZ-MALDONADO et al., 1992). O percentual de lesões localizadas no tronco (69,8%) foi semelhante ao encontrado pelo grupo da Universidade de Nova Iorque: 72% (HALE et al., 2005). Em 87,3% dos casos em estudo, o NMCG apresentava localização axial (definida como o acometimento de tronco, cabeça e/ou pescoço), frequência similar aos 91% encontrados por DEDAVID et al. (1997) e aos 93% observados por KA et al. (2005).

A presença de nevos melanocíticos satélites foi observada em 84,1% dos pacientes, sendo que 66,6% do total apresentavam 10 ou mais lesões, proporções também similares às de outros trabalhos. DEDAVID et al. (1997) encontraram nevos satélites em 78% do total de casos de NMCG. No estudo de HALE et al. (2005), 71% dos pacientes possuíam pelo menos 10 lesões melanocíticas menores. A informação sobre a ocorrência de nevos satélites é importante, tendo em vista que trabalhos da literatura mostraram associação entre a presença dessas lesões e maior risco de MM (KRENGEL et al., 2006; HALE et al., 2005; MARGHOOB, 2002) ou de MNC (LOVETT et al., 2009; KINSLER et al., 2008; HALE et al., 2005; MARGHOOB et al., 2004; DEDAVID et al., 1996).

Nenhum paciente possuía história familiar conhecida de MM. Apenas 34,9% dos pacientes apresentavam história familiar de NMC (de qualquer tamanho), corroborando a informação de que a maioria dos casos de NMCG ocorre de forma esporádica (MARGHOOB, 2002; SANDSMARK et al., 1993).

Algum sintoma sobre o nevo foi relatado em 19% dos casos, sendo que dor foi descrita em um caso, e prurido nos demais. O prurido no NMCG é atribuído ao estímulo local e intermitente de fibras sensoriais aferentes, em decorrência da xerose e da hipoidrose localizadas (SLUTSKY et al., 2010; FENG et al., 2005). No presente estudo, porém, esse dado carece de precisão, tendo em vista que o alto percentual de crianças na amostra fez com que, muitas vezes, coubesse aos pais ou responsáveis informar sobre a ocorrência ou não de sintomas.

A maior parte dos pacientes (74,6%) não apresentava alterações cutâneas associadas ao NMCG. O achado mais comum (seis pacientes - 9,5%) foi a ocorrência de áreas de acromia, manifestando-se como fenômeno halo e/ou como vitiligo. Esse tipo de transtorno da

pigmentação tem sido descrito em associação com o NMCG em alguns trabalhos. A discromia pode acometer a região perinévia (fenômeno halo) e/ou áreas da pele distantes da lesão melanocítica. Acredita-se que se trate de fenômeno autoimune, que envolveria uma resposta do sistema imunológico a antígenos dos melanócitos (PRICE & SCHAFFER, 2010; LOVETT et al., 2009; CHUNG et al., 2006; ITIN & LAUTENSCHLAGER, 2002; RUIZ-MALDONADO et al., 1992). A poliose, presente em dois casos da coorte, provavelmente apresenta patogênese semelhante.

Quatro indivíduos (6,3%) apresentavam neurofibromas, porém apenas uma dentre esses pacientes preenchia critérios para o diagnóstico de neurofibromatose tipo 1. Conforme discutido anteriormente, o NMCG possui grande variedade de elementos histológicos e pode apresentar áreas de diferenciação neuroide do tecido, tornando-se semelhante ao neurofibroma. Assim, é relativamente comum encontrarem-se áreas nodulares sobre o NMCG cujo exame histológico seja compatível com esse tipo de tumor. Da mesma forma, neurofibromas podem ser encontrados em áreas da pele distantes do nevo. Pode-se supor que a frequência de neurofibromas aqui relatadas esteja subestimada. Além da paciente portadora de neurofibromatose, foram incluídos na análise estatística apenas os três pacientes que apresentavam neurofibromas comprovados histologicamente. É provável que o encontro tão usual de nodulações de consistência elástica sobre o NMCG, que possivelmente são neurofibromas, faça com que a maioria dessas lesões de aparência benigna não seja submetida a biópsia.

Já a neurofibromatose é uma entidade nosológica distinta e que raramente ocorre em concomitância com o NMCG (SILFEN et al., 2002; KADONAGA & FRIEDEN, 1991; SOLOMON et al., 1980; REED et al., 1965). A neurofibromatose tipo 1 possui critérios diagnósticos próprios. Como visto antes, são necessários dois dentre sete critérios para que se possa firmar seu diagnóstico (LISTERNICK & CHARROW, 2008). Na coorte em estudo, a paciente acometida apresentava três critérios bem definidos para o diagnóstico da doença: pelo menos seis manchas café-com-leite (foram documentadas 17 lesões); efélides axilares ou inguinais; e nódulos de Lisch bilaterais. Além disso, havia lesões sugestivas de neurofibroma, cujo exame histológico não se fez necessário para se confirmar o diagnóstico dessa síndrome clínica. A lesão névica congênita da paciente era do tipo “em calção de banho”. De acordo com a recomendação de KADONAGA & FRIEDEN (1991) para que haja cautela antes que

NMCG e neurofibromatose sejam diagnosticadas em associação, foi realizada a análise histológica da lesão cutânea principal, cujo resultado mostrou características de lentigo simples. Alterações *lentigo-símile*, como o alongamento das cristas epidérmicas associado ao aumento do número de melanócitos e à hiperpigmentação, podem ser encontradas no NMCG (RHODES et al., 1985; MARK et al., 1973). As manchas café-com-leite caracterizam-se por apresentar epiderme de configuração normal, com quantidade de melanina um pouco aumentada nos queratinócitos da camada basal (BARNHILL & RABINOVITZ, 2008). Ademais, o aspecto clínico da lesão pigmentada da paciente era compatível com NMCG, especialmente pela hipertricrose evidente. Assim, firmaram-se os diagnósticos de NMCG e neurofibromatose tipo 1.

Outras condições dermatológicas encontradas, também descritas na literatura (PRICE & SCHAFFER, 2010; LAM et al., 2008; WIESELTHALER et al., 2002; RUIZ-MALDONADO et al., 1992), provavelmente ocorreram de modo casual em associação com o NMCG: dermatite atópica (dois pacientes), lipoma, aplasia cutânea e malformação vascular capilar (um paciente cada).

A maioria dos pacientes (84,1%) não possuía qualquer alteração extracutânea associada ao NMCG. A alteração mais comumente encontrada ocorreu em três indivíduos (4,8%), que apresentavam redução da circunferência do membro afetado pela lesão névica. A atrofia do membro acometido pelo NMCG também foi a anormalidade mais frequente no trabalho de RUIZ-MALDONADO et al. (1992), além de ter sido relatada por outros autores (CARADONA et al., 2000; ITIN & LAUTENSCHLAGER, 1998). Atribui-se tal achado à substituição do tecido adiposo por células névicas.

Observou-se um caso de cada uma das seguintes alterações: criptorquidia, escoliose e glomeruloesclerose focal e segmentar. Anomalias do trato geniturinário ou esqueléticas são descritas em associação com o NMCG de forma isolada e, provavelmente, sem relação de causalidade (ARNEJA & GOSAIN, 2007; RUIZ-MALDONADO et al., 1992).

Houve ainda três casos de tumores malignos não-melanoma: carcinoma de intestino, carcinoma de próstata e leucemia linfoblástica aguda. É possível que essas neoplasias, surgidas em órgãos não originados a partir do ectoderma, também não apresentem relação

causal com o NMCG. Contudo, o fato de que o paciente que desenvolveu o carcinoma de próstata foi também um dos que teve o diagnóstico de MM leva à suspeita de que haja algum defeito na regulação gênica de supressão tumoral, por exemplo, que poderia favorecer a ocorrência da malignização.

Apenas quatro pacientes (6,3%) apresentaram algum sintoma neurológico ao longo do acompanhamento (convulsões e/ou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor), tendo sido encaminhados para avaliação neurológica. Dois deles foram submetidos à ressonância magnética, que, em ambos os casos, não demonstrou alterações. Por causa da dificuldade em se ter acesso à ressonância por meio do Sistema Único de Saúde, apenas onze pacientes (17,5% do total) foram submetidos ao exame. Em um dos casos, notaram-se alterações compatíveis com o diagnóstico de MNC. Contudo, o paciente permanece assintomático do ponto de vista neurológico até o presente momento. A tomografia computadorizada do encéfalo/medula espinhal foi realizada em 47,6% dos casos.

Quanto aos três MM encontrados na população em estudo, um era cutâneo, originado na área ocupada pelo NMCG, outro acometia a mucosa vaginal, e, em um caso, o sítio primário não pôde ser identificado. Trabalhos descrevem que cerca de 50% dos casos de MM em portadores do NMCG são cutâneos e ocorrem na pele afetada pela lesão névica. O principal sítio extracutâneo de transformação maligna é o SNC. O retroperitônio e o trato gastrointestinal são mais raramente acometidos. Em até 24% dos casos, não se conhece a origem do MM (ARNEJA & GOSAIN, 2007; HALE et al., 2005; LAWRENCE, 2000; BITTENCOURT et al., 2000; DEDAVID et al., 1997; MARGHOOB et al., 1995).

O MM vaginal é de ocorrência muito rara, compreendendo 0,3 a 1,3% de todos os MM no sexo feminino, e com incidência anual de 0,26:100.00 mulheres nos Estados Unidos (GREGGI et al., 2010). Estima-se que o MM do trato genital inferior (acometendo qualquer um de seus órgãos) seja responsável por apenas 3 a 7% de todos os casos de neoplasias malignas nessa localização (DAS et al., 2010). O MM primário da vagina (usualmente não associado ao NMCG) é tumor de prognóstico reservado que atinge mulheres cuja idade mediana se encontra entre 50 e 60 anos. Pode apresentar-se como nódulo ou como lesão exofítica e friável (GREGGI et al., 2010; DAS et al., 2010), como observado no caso em estudo.

Todos os pacientes em que a malignização ocorreu apresentavam o NMC principal em localização axial e possuíam mais de 10 lesões satélites, conforme tendência observada em outros trabalhos (KRENGEL et al., 2006; HALE et al., 2005; MARGHOOB, 2002; DEDAVID et al., 1997).

Observaram-se dois casos em que o diagnóstico de MM se deu nos primeiros cinco anos de vida, época de maior risco de malignização (DE ALMIRÓN et al., 2009; DEDAVID et al., 1997; MARGHOOB et al., 1996; TROZAK et al., 1975; KAPLAN, 1974). No terceiro caso de MM, porém, o diagnóstico ocorreu após os 70 anos de idade. De acordo com a revisão bibliográfica realizada, o diagnóstico de MM associado ao NMCG em idade mais avançada dentre os casos publicados na literatura ocorreu em uma japonesa de 65 anos que desenvolveu um MM no SNC (CHAN & GIAN, 2006). O trabalho de BASTIAN et al. (2002) também cita um paciente de 65 anos que apresentava NMC na região glútea e que desenvolveu MM, sem, todavia, informar o tamanho da lesão névica. A ocorrência do MM em paciente idoso, como se observou no estudo atual, corrobora o fato de que, embora maior no início da infância, o risco de MM em portadores do NMCG não desaparece na vida adulta. Assim, o acompanhamento desses pacientes pelo dermatologista deve-se manter nessa fase da vida.

As duas crianças acompanhadas de forma prospectiva pelo Registro do HC-UFMG e que desenvolveram MM apresentaram evolução extremamente desfavorável, tendo o óbito ocorrido poucos meses após o diagnóstico, em ambos os casos. Sabe-se que o prognóstico do MM associado ao NMCG é reservado. A letalidade é ainda maior quando se trata de um nevo em vestimenta. KRENGEL et al. (2006), em sua revisão sistemática, encontraram 63% de casos fatais entre os MM associados ao NMCG em vestimenta, enquanto a letalidade foi de 20% nos casos de malignização dos demais tipos de NMCG. Os achados do trabalho atual estão de acordo com essa tendência, uma vez que as duas pacientes que evoluíram para o óbito apresentavam nevos em calção de banho. O paciente que ainda se encontra em acompanhamento e cuja evolução tem sido mais favorável é portador de um NMCG no couro cabeludo.

6.3 O RISCO DE MELANOMA NA POPULAÇÃO EM ESTUDO

O risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento do MM nos pacientes estudados (4,8%; IC 95%: 1,9-11,5%) foi semelhante aos encontrados nos outros três trabalhos que utilizaram a análise de sobrevida. No estudo de MARGHOOB et al. (1996), esse valor foi de 4,5% (IC 95%: 0-9,3%); no de EGAN et al. (1998), encontrou-se 5,7% (IC 95%: 0-13,5%); e no de BITTENCOURT et al. (2000), o risco em cinco anos foi de 2,3% (IC 95%: 0,8-6,6%).

A razão de morbidade padronizada encontrada foi de 1584 (IC 95%: 266-5232; $p < 0,001$). Esse indicador representa o quociente entre o número observado e o esperado de MM, podendo ser interpretado como uma medida do risco relativo de malignização (SLUTSKY et al., 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB et al., 1996; SWERDLOW et al., 1995; MAUSNER & KRAMER, 1985).

A fonte de informações para o cálculo do número de MM que se esperaria encontrar se a população estudada não estivesse exposta ao fator de risco foi o RCBP de Belo Horizonte.

Os RCBP são centros especializados que coletam, armazenam, processam e analisam dados sobre casos incidentes de câncer, sob a coordenação do Ministério da Saúde, por meio do INCA. Esses centros desenvolveram-se ao longo dos últimos 40 anos, buscando adaptar-se à realidade das regiões brasileiras a partir de normas técnicas mundiais. A coleta de dados é realizada por busca ativa. As principais fontes notificadoras são hospitais de câncer (gerais ou especializados, públicos ou privados), laboratórios de anatomia patológica, serviços de quimioterapia e de radioterapia. São considerados elegíveis os casos confirmados de câncer com residência comprovada na área de cobertura do RCBP. A população coberta pelos RCBP tem-se expandido progressivamente, e a busca pela melhoria da qualidade das informações tem feito com que, a cada ano, a validade e a precisão das estimativas aumentem (INCA, 2004).

Alguns indicadores são empregados na avaliação da cobertura e da validade dos dados obtidos pelos RCBP. O percentual de idade ignorada é um importante indicador de qualidade, tendo em vista que, quando elevado, pode subestimar as taxas específicas de incidência e, dessa forma, alterar o valor da taxa ajustada por idade. Outro parâmetro útil é o percentual de casos

com verificação microscópica. A proporção de exames histológicos, citológicos e/ou hematológicos é indicador positivo da validade das informações sobre o diagnóstico. Contudo, uma porcentagem muito elevada pode indicar deficiência na cobertura do registro (subnotificação), refletindo uma coleta de dados baseada principalmente em laboratórios de anatomia patológica. Também se utiliza a razão mortalidade/ incidência como indicador. O número de óbitos proveniente de uma fonte independente (Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM) é comparado com o número de casos incidentes de câncer no mesmo período de tempo, para avaliação da cobertura do RCBP. Além disso, a proporção de casos notificados somente por meio da declaração de óbito é outro indicador de qualidade do sistema de registro (um baixo percentual de casos notificados dessa maneira sugere uma boa cobertura) (INCA, 2003).

Considerando-se os parâmetros sugeridos para a avaliação da qualidade de um RCBP, observa-se que os dados do registro de Belo Horizonte referentes ao diagnóstico de MM estão de acordo com os critérios estabelecidos (Tabela 3). Apenas a razão mortalidade/ incidência para o gênero masculino apresenta um valor limítrofe na faixa definida.

Tabela 3. Indicadores de qualidade dos dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Belo Horizonte, 2000-2003, referentes ao diagnóstico de melanoma

Categoria	% idade ignorada	% verificação microscópica	Razão mortalidade/ incidência (x 100)	% somente por declaração de óbito
<i>Valores recomendados</i>	Abaixo de 10%	Acima de 70%	Entre 20 e 30%	Até 20%
<i>Dados de BH</i>				
Masculino	0	91,1	30,1	6,5
Feminino	1,3	90,6	26,1	8,7

BH: Belo Horizonte

Fontes: INCA, 2010; INCA, 2003.

Embora, dentre as populações cobertas pelos RCBP do INCA, a de Belo Horizonte seja a mais semelhante ao grupo em estudo quanto às características demográficas e ambientais, os dados do trabalho foram também comparados às informações dos demais RCBP da região Sudeste. O objetivo disso foi avaliar se, analisando-se um número maior de indivíduos e, assim, conferindo maior estabilidade à população de referência, a razão de morbidade padronizada se modificaria.

Apenas mais duas cidades do Sudeste brasileiro contribuíram com dados para a última publicação do INCA, ambas no período de 2001 a 2005: São Paulo e Jaú (INCA, 2010). Os dados dos RCBP dessas duas cidades, porém, demonstram qualidade inferior aos de Belo Horizonte, de acordo com os parâmetros citados anteriormente. Os casos de MM da capital São Paulo apresentam percentual de idade ignorada acima do recomendado: 25,5% para o gênero masculino e 27,6% para o feminino. Assim, 786 casos deixaram de ser incluídos nos cálculos das taxas de incidência de MM específicas por idade. Além disso, a razão mortalidade/incidência apresenta valores inferiores ao mínimo de 20%: 12,6% para mulheres e 19,6% para homens. Os demais critérios de qualidade foram atingidos. No caso da cidade de Jaú, localizada no interior do estado de São Paulo, apenas a razão mortalidade/incidência para o gênero feminino encontra-se fora da faixa recomendada, com um valor de 13,8%.

Quando se utilizaram os dados das três cidades da região Sudeste, ajustando-se também por idade, gênero e tempo de seguimento, a razão de morbidade padronizada foi de 1543 (IC 95%: 259-5098; $p < 0,001$). Levando em consideração a grande semelhança entre os dois resultados; o fato de que apenas uma paciente do trabalho não residia em Minas Gerais; e a maior qualidade das informações, optou-se por adotar o valor obtido com os dados de Belo Horizonte.

As razões de morbidade padronizadas para o MM no NMCG encontradas na literatura variam entre 51,6 e 2599 (KRENGEL et al., 2006; ZAAL et al., 2005; HALE et al., 2005; WATT et al., 2004; BITTENCOURT et al., 2000; EGAN et al., 1998; MARGHOOB et al., 1996; SWERDLOW et al., 1995).

Pode-se suspeitar de que o valor alto obtido no presente estudo tenha sido influenciado por fatores como: o número elevado de nevos de tamanho muito grande (como visto anteriormente, a variedade em calção de banho, por exemplo, apresentou prevalência de 30,2% nesta amostra, e estudos revelam que o tamanho do nevo está associado ao risco de malignização); o alto percentual de pacientes que não foram submetidos a tratamento cirúrgico (77,8%), em comparação com outros trabalhos (embora não haja nenhum estudo controlado que comprove a redução do risco de MM pelas intervenções terapêuticas); e uma possível incidência subestimada de MM na população geral (apesar de os parâmetros de qualidade do RCBP de Belo Horizonte estarem de acordo com o que se preconiza).

A grande amplitude do IC 95%, observada também em outros estudos que calculam a razão de morbidade padronizada (WATT et al., 2004; BITTENCOURT et al., 2000; EGAN et al., 1998; SWERDLOW et al., 1995) evidencia que a precisão da estimativa do RR é baixa. Isso ocorre por causa do pequeno tamanho da amostra e do número limitado de eventos (diagnósticos de MM) observados.

O risco de MM associado ao NMCG tem-se mostrado menor do que se acreditava no século passado. Embora não haja dúvidas de que esses pacientes apresentam taxas de ocorrência do tumor mais altas do que a população geral, e apesar de ainda existirem controvérsias a respeito da magnitude dessa incidência, estima-se para esses indivíduos que o risco de MM ao longo da vida esteja entre cinco e 10% (HALE et al., 2005; KA et al., 2005; MARGHOOB et al., 2000). Observa-se, portanto, que a probabilidade de um paciente portador de NMCG desenvolver um MM ao longo da vida parece pequena. Contudo, o risco relativo do tumor nesses indivíduos permanece elevado (KINSLER et al., 2008; MARGHOOB et al., 2006; MARGHOOB et al., 2000).

6.4 ABORDAGEM DO NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE: POSSÍVEIS IMPLICAÇÕES SOBRE O RISCO DE MELANOMA

Quanto à abordagem do NMCG, a conduta do Serviço de Dermatologia do HC-UFGM tem sido mais conservadora. Observamos que 77,8% dos pacientes foram submetidos apenas ao acompanhamento clínico. Além disso, dentre os que foram tratados por algum método intervencionista, em três casos (4,8% do total) foi realizada somente a excisão de áreas nodulares do nevo (com objetivos de se proceder à análise histológica da lesão e/ou de melhorar a qualidade de vida do paciente). O NMCG foi completamente removido em apenas três pacientes (4,8%). A exérese parcial ocorreu em 9,5%. Outros tratamentos empregados foram dermabrasão (6,3%) e *laser* (3,2%). Cinco pacientes (7,9%) foram submetidos à exérese de uma ou mais lesões melanocíticas satélites, por questão cosmética.

Como visto anteriormente, as incertezas sobre a melhor forma de se abordar o portador do NMCG decorrem, principalmente, das dúvidas sobre a magnitude do risco de malignização, das dificuldades técnicas ao se executarem procedimentos cirúrgicos para o tratamento de lesões tão grandes e do impacto estético e psicossocial que tal condição clínica ocasiona ao paciente e a seus familiares. Embora haja grande debate sobre o assunto, estudos apoiam a

adoção de conduta expectante.

Em primeiro lugar, está claro que a remoção parcial do nevo ou tratamentos como dermabrasão ou *peelings* químicos não são capazes de evitar o desenvolvimento do MM, uma vez que até dois terços dos MM que surgem sobre o NMCG têm origem não-epidérmica. Assim, essas modalidades terapêuticas têm como objetivo primário a melhora do aspecto estético, e não a redução do risco de malignização, de modo que não devem ser realizadas visando à profilaxia (KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB et al., 2007; KANZLER, 2006; MARGHOOB et al., 1996; ZITELLI et al., 1984). Além disso, mesmo a remoção cirúrgica total do NMCG não prevenirá o surgimento de todos os MM, visto que o tumor pode surgir em locais extracutâneos como o SNC (KINSLER & BULSTRODE, 2009; KOVALYSHYN et al., 2009; HALE et al., 2005; MARGHOOB et al., 1996). KA et al., 2005 ponderam que a estimativa da probabilidade de um portador de NMCG apresentar um MM ao longo da vida é baseada em trabalhos que, em sua maioria, analisam o risco combinado de se desenvolver um MM cutâneo ou extracutâneo. O grau em que o componente cutâneo do MM contribui para o risco global é desconhecido, o que dificulta ainda mais a conclusão sobre o papel profilático da cirurgia.

BETT (2005) concluiu que, em seu grupo, a exérese profilática do NMCG em vestimenta ocasionou benefício muito pequeno na prevenção do MM cutâneo. A autora comenta que a maioria daqueles que poderiam ter sido beneficiados desenvolveram MM enquanto lactentes, antes que a remoção do nevo pudesse ser concluída, ou apresentavam NMC grandes demais para que pudessem ser removidos completamente. Além disso, observou-se que MM cutâneos ocorreram em sítios não-epidérmicos e mesmo após a excisão completa do NMCG.

MARGHOOB et al. (2006), porém, ressaltam que, no banco de dados de Bett, o MM ocorreu em 13,1% dos 99 portadores não-tratados de NMCG em vestimenta e em apenas 1,2% dos 85 pacientes que optaram pela remoção completa da lesão. Esses autores compilaram ainda esses dados com os de mais três trabalhos (HALE et al., 2005; EGAN et al., 1998; RUIZ-MALDONADO et al., 1992) que analisaram a ocorrência de MM cutâneo em pacientes com NMCG e que continham informações sobre tratamento. Dentre 304 pacientes não-tratados cirurgicamente, houve 23 malignizações (7,5%). Dentre os 650 submetidos a excisão parcial ou completa do nevo, quatro (0,6%) apresentaram MM originados sobre a pele. Embora não

tenham sido submetidos à análise estatística, os dados apontam para um possível efeito preventivo da remoção cirúrgica sobre o MM cutâneo em tais pacientes. Os autores concluem que, com base nas informações disponíveis atualmente na literatura, é aceitável acompanhar clinicamente os portadores do NMCG, cabendo a decisão final ao paciente e à família. Porém, ressaltam que é preciso saber que há riscos potenciais nessa conduta e, assim, sugerem considerar a excisão profilática das lesões mais heterogêneas, espessas, rugosas ou, por algum outro motivo, difíceis de seguir clinicamente. TROMBERG et al. (2005) também consideram a maior dificuldade do acompanhamento clínico de certas lesões como uma indicação relativa para sua remoção.

Sobre essa questão, KANZLER (2006) argumenta que não há atualmente evidências científicas de que a intervenção cirúrgica altere os riscos de MM, MNC ou outras complicações do NMCG, e que isso deve ser enfatizado nas discussões com os pacientes e seus familiares. O autor defende a ideia de que a realização de procedimentos cirúrgicos também não se justificaria por razões psicossociais, tendo em vista: os resultados estéticos frequentemente pobres dessas operações; a longa duração do processo de se remover um NMCG, envolvendo múltiplos estágios e necessitando do uso de expansores de tecidos e enxertos extensos; e os custos elevados desses tratamentos. De fato, RUIZ-MALDONADO et al. (1992) encontraram resultados ruins com maior frequência do que os bons resultados em seus pacientes submetidos a tratamentos cirúrgicos. Sobre essa questão, BAUER & VICARI (1988) observam que a raridade do NMCG dificulta que um cirurgião adquira experiência com o tratamento de um número grande de indivíduos. Levando esses fatores em consideração, KANZLER (2006) propõe que modalidades terapêuticas alternativas como curetagem, dermabrasão e *peelings* químicos sejam consideradas (com objetivos cosméticos) em vez das intervenções cirúrgicas. Contudo, é fundamental que os pais e/ou pacientes sejam esclarecidos sobre os possíveis resultados desses procedimentos, a fim de que desenvolvam expectativas realistas.

KINSLER & BULSTRODE (2009) também sustentam a hipótese de que o tratamento cirúrgico não deve ser considerado uma medida preventiva contra o surgimento do MM, uma vez que a literatura não fornece evidências para tal. Os autores chamam atenção, de forma oportuna, para o fato de que os NMC passíveis de remoção completa são também as lesões cujo risco de malignização é mais baixo, por causa de seu tamanho menor (KINSLER et al.,

2009b). Isso poderia representar um viés em trabalhos que analisam os efeitos do tratamento, produzindo uma aparente associação de causalidade, e evidenciando a necessidade de estudos prospectivos e com longo período de seguimento antes que se possa afirmar o efeito protetor da abordagem cirúrgica. No trabalho prospectivo de KINSLER et al. (2009b), cujo período médio de acompanhamento foi de nove anos, MM ocorreram apenas em NMC com tamanho superior a 60 cm, e não houve diferença de risco em relação à realização ou não de intervenções cirúrgicas, embora o número de casos tenha sido pequeno (quatro tumores). Também não se observou relação entre pacientes tratados ou não e outros desfechos como desenvolvimento de tumores não-melanoma e óbito. Além disso, nessa coorte, 64,5% dos 48 NMC que não foram submetidos a qualquer tratamento apresentaram clareamento ao longo do tempo. Observou-se ainda que 28% dos pacientes cujo nevo foi completamente removido relataram recidiva das lesões nas bordas das cicatrizes cirúrgicas durante o período de acompanhamento.

Por essas razões, KINSLER & BULSTRODE (2009) e KINSLER et al. (2008) defendem a ideia de que o tratamento cirúrgico do NMCG se justifica apenas por motivos cosméticos, estando os pacientes e/ou pais informados sobre a possibilidade de clareamento espontâneo da lesão e sobre o risco de repigmentação após a cirurgia. A remoção cirúrgica deveria ser oferecida a pacientes com lesões na face (seja a lesão melanocítica principal ou nevos satélites grandes) ou a indivíduos cuja lesão principal fosse facilmente removível.

Alguns autores que preconizam a remoção do NMCG com objetivo de profilaxia do MM acreditam também que a excisão deveria ocorrer precocemente, levando em consideração não apenas o maior risco de malignização nos primeiros anos da infância (TURKMEN et al., 2010; ZAAL et al., 2005; BAUER & VICARI, 1988), mas também a possibilidade teórica de se obterem resultados cosméticos mais satisfatórios, decorrentes de melhor cicatrização, quando se opera nessa faixa etária (TROMBERG et al., 2005; BAUER & VICARI, 1988).

Outros trabalhos contrariam essa recomendação. KINSLER & BULSTRODE (2009) argumentam que os estudos que defendem a intervenção precoce baseiam-se em pequeno número de casos e não comparam esses resultados com os de crianças que foram operadas mais velhas. KINSLER et al. (2009b), em sua coorte prospectiva constituída por 301 pacientes com NMC de diversos tamanhos, dos quais 122 eram portadores de NMCG, não

observaram diferenças significativas, sob os pontos de vista clínico ou estético, entre crianças operadas antes de um, cinco ou 10 anos de idade. Por outro lado, há evidências de que lactentes com menos de um ano de vida apresentam maior risco de parada cardiorrespiratória em decorrência de anestesia geral (BRAZ et al., 2006; MORRAY et al., 2000) – apesar de que, mais recentemente, a redução do uso do halotano tenha diminuído a ocorrência desse grave evento adverso nessa faixa etária (BHANANKER et al., 2007). Ainda assim, há evidências de que a exposição precoce de animais à anestesia geral pode prejudicar seu desenvolvimento neurológico (MELLON et al., 2007). Embora tais dados não possam ser extrapolados para humanos, há estudos que apontam para potenciais riscos de dano neurológico e dificuldades de aprendizado em crianças submetidas a procedimentos cirúrgicos com anestesia geral quando lactentes (KOVALYSHYN et al., 2009; LOEPKE & SORIANO, 2008). Tendo em vista a falta de evidências sobre benefícios da intervenção cirúrgica precoce e os riscos da anestesia geral nos lactentes jovens, KINSLER & BULSTRODE (2009) preferem adiar qualquer cirurgia eletiva para depois do primeiro ano de vida. Ademais, TROMBERG et al. (2005) observam que há maior risco de recidiva do NMCG sobre as bordas da cicatriz cirúrgica quando a operação é realizada antes dos dois anos de idade.

Apesar das controvérsias sobre o tratamento, considera-se que a única indicação absoluta para a intervenção cirúrgica no NMCG é o surgimento de uma neoplasia maligna sobre a lesão (SLUTSKY et al., 2010; KOVALYSHYN et al., 2009; TROMBERG et al., 2005).

Sabe-se, contudo, que o acompanhamento clínico do NMCG também apresenta suas dificuldades, haja vista a tendência de a superfície da lesão apresentar irregularidades e nódulos, além de muitas vezes ter coloração enegrecida e hipertricose (TANNOUS et al., 2005; EGAN et al., 1998; RHODES, 1986b). Por isso, os pacientes e/ou seus pais devem ser orientados a realizar o autoexame da pele periodicamente e a antecipar a consulta médica em caso de observarem mudanças de cor, forma, superfície ou surgimento de sintomas diferentes sobre o nevo. O seguimento desses pacientes torna-se mais fácil quando realizado por uma equipe multidisciplinar, envolvendo dermatologista, cirurgião plástico, radiologista, e com acesso a psicólogos e neurologistas, se necessário. Ao exame periódico, é importante a palpação da lesão e de linfonodos. Fotografias seriadas facilitam o acompanhamento da evolução do NMCG (SLUTSKY et al., 2010; KINSLER & BULSTRODE, 2009; KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB et al., 2007).

Levando em consideração o risco de ocorrência de MM extracutâneos, na pele fora da área do NMCG ou mesmo em locais muito profundos sob a lesão, é importante ressaltar que mesmo os pacientes cujo nevo foi totalmente removido devem ser submetidos, ao longo da vida, a exames regulares de toda a pele e a exame médico geral, para facilitar a detecção de qualquer neoplasia maligna em seus estágios mais precoces (KINSLER & BULSTRODE, 2009; KOVALYSHYN et al., 2009; MARGHOOB et al., 1996).

7 CONCLUSÕES

- O risco cumulativo em cinco anos para o desenvolvimento de MM na população estudada foi de 4,8% (IC 95%: 1,9-11,5%).
- A razão de morbidade padronizada permitiu estimar que os pacientes portadores de NMCG do trabalho apresentem risco 1584 vezes maior de MM do que a população geral (IC95%: 266-5232; $p < 0,001$).
- A população do estudo assemelha-se às de outros trabalhos quanto à idade ao início do acompanhamento, à localização mais comum do nevo, à frequência de lesões satélites e ao risco cumulativo de MM.
- Ao contrário de outros trabalhos, não se observou predomínio do gênero feminino na amostra. Outro achado que difere da maioria dos estudos é o elevado percentual de pacientes que não foram submetidos a tratamento cirúrgico.
- O tempo de seguimento foi relativamente longo, semelhante aos dos outros estudos prospectivos sobre o assunto.
- O presente trabalho corrobora os dados da literatura que demonstram risco aumentado de MM entre os pacientes portadores de NMCG.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGERO, A. L.; BENVENUTO-ANDRADE, C.; DUSZA, S. W.; HALPERN, A. C.; MARGHOOB, A. A. Asymptomatic neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi: a study of cases from an Internet-based registry. *J Am Acad Dermatol*, v. 53, n. 6, p. 959-65, Dec 2005.

ARNEJA, J. S.; GOSAIN, A. K. Giant congenital melanocytic nevi of the trunk and an algorithm for treatment. *J Craniofac Surg*, v. 16, n. 5, p. 886-93, Sep 2005.

ARNEJA, J. S.; GOSAIN, A. K. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*, v. 120, n. 2, p. 26e-40e, Aug 2007.

ARNEJA, J. S.; GOSAIN, A. K. Giant congenital melanocytic nevi. *Plast Reconstr Surg*, v. 124, n. 1 Suppl, p. 1e-13e, Jul 2009.

ARONS, M. S.; HURWITZ, S. Congenital nevocellular nevus: a review of the treatment controversy and a report of 46 cases. *Plast Reconstr Surg*, v. 72, n. 3, p. 355-65, Sep 1983.

BAE, J. M.; KIM, M. Y.; KIM, H. O.; PARK, Y. M. Schwannoma coexisting with giant congenital melanocytic nevus: is it coincidence? *J Am Acad Dermatol*, v. 56, n. 5 Suppl, p. S111-2, May 2007.

BARNHILL, R. L.; CHASTAIN, M. A.; JERDAN, M. S.; LEBBÉ, C.; JANIN, A.; LUGASSY, C. Angiotropic neonatal congenital melanocytic nevus: how extravascular migration of melanocytes may explain the development of congenital nevi. *Am J Dermatopathol*, v. 32, n. 5, p. 495-9, Jul 2010.

BARNHILL, R. L.; FLEISCHLI, M. Histologic features of congenital melanocytic nevi in infants 1 year of age or younger. *J Am Acad Dermatol*, v. 33, n. 5, p. 780-5, Nov 1995.

BARNHILL, R. L.; RABINOVITZ, H. In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. *P. Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier, 2008. cap. 112, p. 1713-44.

BASTIAN, B. C.; XIONG, J.; FRIEDEN, I. J.; WILLIAMS, M. L.; CHOU, P.; BUSAM, K.; PINKEL, D.; LEBOT, P. E. Genetic changes in neoplasms arising in congenital melanocytic nevi: differences between nodular proliferations and melanomas. *Am J Pathol*, v. 161, n. 4, p. 1163-9, Oct 2002.

BAUER, B. S.; VICARI, F. A. An approach to excision of congenital giant pigmented nevi in infancy and early childhood. *Plast Reconstr Surg*, v. 82, n. 6, p. 1012-21, Dec 1988.

BERG, P.; LINDELÖF, B. Congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma. *Melanoma Res*, v. 13, n. 5, p. 441-5, Oct 2003.

BETT, B. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of cutaneous melanoma in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol*, v. 52, n. 5, p. 793-7, May 2005.

BETT, B. Large or multiple congenital melanocytic nevi: occurrence of neurocutaneous melanocytosis in 1008 persons. *J Am Acad Dermatol*, v. 54, n. 5, p. 767-77, May 2006.

BHANANKER, S. M.; RAMAMOORTHY, C.; GEIDUSCHEK, J. M.; POSNER, K. L.; DOMINO, K. B.; HABERKERN, C. M.; CAMPOS, J. S.; MORRAY, J. P. Anesthesia-related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry. *Anesth Analg*, v. 105, n. 2, p. 344-50, Aug 2007.

BITTENCOURT, F; MARGHOOB, A. A.; KOPF, A. W.; KOENING, K. L.; BART, R. S. Large congenital melanocytic nevi and the risk for development of malignant melanoma and neurocutaneous melanocytosis. *Pediatrics*, v. 106, n. 4, p. 736-41, Oct 2000.

BOHN, J; SVENSSON, H; ABERG, M. Dermabrasion of large congenital melanocytic naevi in neonates. *Scand J Plast Reconstr Hand Surg*, v. 34, n. 4, p. 321-6, Dec 2000.

BRAZ, L. G.; MÓDOLO, N. S. P.; NASCIMENTO, P. JR; BRUSCHI, B. A. M.; CASTIGLIA, Y. M. M.; GANEM, E. M.; CARVALHO, L. R.; BRAZ, J. R.C. Perioperative cardiac arrest: a study of 53718 anaesthetics over 9 yr from a Brazilian teaching hospital. *Br J Anaesth*, v. 96, n. 5, p. 569-75, May 2006.

CARADONA, S. A.; SKIDMORE, R.; GUPTA, A.; BUSH, C. H.; FORD, M. J. Giant congenital melanocytic nevus with underlying hypoplasia of the subcutaneous fat. *Pediatr Dermatol*, v. 17, n. 5, p. 387-90, Sep-Oct 2000.

CARNEIRO, L. V. F. JR.; AGUIAR, L. F. S.; PITANGUY, I. Tratamento cirúrgico do nevo melanocítico gigante. *Rev Bras Cir Plast*, v. 26, n. 2, p. 198-204, Abr-May-Jun 2011.

CASTILLA, E. E.; DUTRA, M. G.; ORIOLI-PARREIRAS, I. M. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol*, v. 104, n. 3, p. 307-15, Mar 1981.

CHAN, Y.; GIAM, Y. A retrospective cohort study of Southeast Asian patients with large congenital melanocytic nevi and the risk of melanoma development. *J Am Acad Dermatol*, v. 54, n. 5, p. 778-82, May 2006.

CHUNG, C., FORTE, A. J. V.; NARAYAN, D.; PERSING, J. Giant nevi: a review. *J Craniofac Surg*, v. 17, n. 6, p. 1210-5, Nov 2006.

CONWAY, H. Bathing trunk nevus. *Surgery*, v. 6, p. 585-97, 1939.

CHANGCHIEN, L.; DUSZA S. W.; AGERO, A. L. C.; KORZENKO, A. J.; BRAUN, R. P.; SCHS, D.; USMAN, M. H. U.; HALPERN, A. C.; MARGHOOB, A. A. Age- and site-specific variation in the dermoscopic patterns of congenital melanocytic nevi: an aid to accurate classification and assessment of melanocytic nevi. *Arch Dermatol*, v. 143, n. 8, p. 1007-14; Aug 2007.

CHRÉTIEN-MARQUET, B.; BENNACEUR, S.; FERNANDEZ, R. Surgical treatment of large cutaneous lesions of the back in children by concentric cutaneous mobilization. *Plast Reconstr Surg*, v. 100, n. 4, p. 926-36, Sep 1997.

CRIBIER, B. J.; SANTINELLI, F.; GROSSHANS, E. Lack of clinical-pathological correlation in the diagnosis of congenital naevi. *Br J Dermatol*, v. 141, n. 6, p. 1004-9, Dec 1999.

D'ARGENIO, A.; DAVID, P.; ENGOHAN, C.; HENNEQUIN, Y.; BALÉRIAUX, D.; JISSENDI, P. Neurocutaneous melanosis in a newborn with giant congenital melanocytic nevus. *J Neuroradiol*, v. 34, n. 4, p. 272-5, Oct 2007.

DAS, P.; KUMAR, N.; AHUJA, A.; JAIN, A.; RAY, R.; SARKAR, C.; GUPTA, S. D. Primary malignant melanoma at unusual sites: an institutional experience with review of literature. *Melanoma Res*, v. 20, n. 3, p. 233-9, Jun 2010.

DASU, M. R. K.; BARROW, R. E.; HAWKINS, W. K.; MCCAULEY, R. L. Gene expression profiles of giant hairy naevi. *J Clin Pathol*, v. 57, n. 8, p. 849-55, Aug 2004.

DAWSON, H. A.; ATHERTON, D. J.; MAYOU, B. A prospective study of congenital melanocytic naevi: progress report and evaluation after 6 years. *Br J Dermatol*, v. 134, n. 4, p. 617-23, Apr 1996.

DE ALMIRÓN, A. C.; ALMAZÁN-FERNÁNDEZ, F. M.; SERRANO-ORTEGA, S. Acerca de la edad de malignización de los nevus melanocíticos congénitos. *Actas Dermosifilogr*, v.

100, p. 84-85, Feb 2009.

DEDAVID, M.; ORLOW, S. J.; PROVOST, N.; MARGHOOB, A. A.; RAO, B. K.; WASTI, Q.; HUANG, C. L.; KOPF, A. W.; BART, R. S. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol*, v. 35, n. 4, p. 529-38, Oct 1996.

DEDAVID, M.; ORLOW, S. J.; PROVOST, N.; MARGHOOB, A. A.; RAO, B. K.; WASTI, Q.; HUANG, C. L.; KOPF, A. W.; BART, R. S. A study of large congenital melanocytic nevi and associated malignant melanomas: review of cases in the New York University Registry and the world literature. *J Am Acad Dermatol*, v. 36, n. 3 Pt 1, p. 409-16, Mar 1997.

DE RAEVE, L. E.; DE CONINCK, A. L.; DIERICHX, P. R.; ROSEEUEW, D. I. Neonatal curettage of giant congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol*, v. 132, n. 1, p. 20-2, Jan 1996.

DE RAEVE, L. E.; ROSEEUEW, D. I. Curettage of giant congenital melanocytic nevi in neonates: a decade later. *Arch Dermatol*, v. 138, n. 7, p. 943-7, Jul 2002.

DESSARS, B.; DE RAEVE, L. E.; EL HOUSNI, H.; DEBOUCK, C. J.; SIDON, P. J.; MORANDINI, R.; ROSEEUEW, D.; GHANEM, G. E.; VASSART, G.; HEIMANN, P. Chromosomal translocations as a mechanism of BRAF activation in two cases of large congenital melanocytic nevi. *J Invest Dermatol*, v. 127, n. 6, p. 1468-70, Jun 2007.

DESSARS, B.; DE RAEVE, L. E.; MORANDINI, R.; LEFORT, A.; EL HOUSNI, H.; GHANEM, G. E.; VAN DEN EYNDE, B. J.; MA, W.; ROSEEUEW, D.; VASSART, G.; LIBERT, F.; HEIMANN, P. Genotypic and gene expression studies in congenital melanocytic nevi: insight into initial steps of melanotumorigenesis. *J Invest Dermatol*, v. 129, n. 1, p. 139-47, Jan 2009.

DUMMER, R.; KEMPF, W.; BURG, G. Pseudo-melanoma after laser therapy. *Dermatology*, v. 197, n. 1, p. 71-3, Jan 1998.

EGAN, C. L.; OLIVERIA, S. A.; ELENITSAS, R.; HANSON, J.; HALPERN, A. C. Cutaneous melanoma risk and phenotypic changes in large congenital nevi: a follow-up study of 46 patients. *J Am Acad Dermatol*, v. 39, n. 6, p. 923-32, Dec 1998.

ENHAMRE, A. Relative area index in congenital nevi. *Arch Dermatol*, v. 122, n. 5, p. 501-2, May 1986.

ENHAMRE, A. Congenital nevi: accuracy of relative area index measurements. *Arch*

Dermatol, v. 123, n. 6, p. 709-10, Jun 1987.

EVERETT, M. A. Histopathology of congenital pigmented nevi. *Am J Dermatopathol*, v. 11, n. 1, p. 11-2, Feb 1989.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. Prognóstico. In: FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. cap. 7, p. 131-53.

FENG, J.; SETHI, A.; REYES-MÚGICA, M.; ANTAYA, R. Life-threatening blood loss from scratching provoked by pruritus in the bulky perineal nevocytoma variant of giant congenital melanocytic nevus in a child. *J Am Acad Dermatol*, v. 53, n. 2 Suppl 1, p. S139-42, Aug 2005.

FOSTER, R. D.; WILLIAMS, M. L.; BARKOVICH, A. J.; HOFFMAN, W. Y.; MATHES, S. J.; FRIEDEN, I. J. Giant congenital melanocytic nevi: the significance of neurocutaneous melanosis in neurologically asymptomatic children. *Plast Reconstr Surg*, v. 107, n. 4, p. 933-41, Apr 2001.

FRANÇA, J. L.; VASCONCELLOS, A. C. Manual para normalização de publicações técnico-científicas. 8. ed. Belo Horizonte: UFMG, 2007. 255 p.

FRIEDEN, I. J.; WILLIAMS, M. L.; BARKOVICH, A. J. Giant congenital melanocytic nevi: brain magnetic resonance findings in neurologically asymptomatic children. *J Am Acad Dermatol*, v. 31, n. 3, p. 423-9, Sep 1994.

FROM, L. Congenital nevi: let's be practical. *Pediatr Dermatol*, v. 9, n. 4, p. 345-6, Dec 1992.

GARI, L. M.; RIVERS, J. K.; KOPF, A. W. Melanomas arising in large congenital nevocytic nevi: a prospective study. *Pediatr Dermatol*, v. 5, n. 3, p. 151-8, Aug 1988.

GASS, J. K.; GRANT, J. W.; HALL, P. N.; ATHERTON, D. J.; BURROWS, N. P. Clinical resolution of a neonatally eroded giant congenital melanocytic nevus. *Pediatr Dermatol*, v. 23, n. 6, p. 567-70, 2006 Nov-Dec 2006.

GIAM, Y. C.; WILLIAMS, M. L.; LEBOWITZ, P. E.; ORLOW, S. J.; EICHENFIELD, L. F.; FRIEDEN, I. J. Neonatal erosions and ulcerations in giant congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol*, v. 16, n. 5, p. 354-8, 1999 Sep-Oct 1999.

GOSAIN, A. K.; SANTORO, T. D.; LARSON, D. L.; GINGRASS, R. P. Giant congenital nevi: a 20-year experience and an algorithm for their management. *Plast Reconstr Surg*, v. 108, n. 3, p. 632-36, Sep 2001.

GREELEY, P. W.; MIDDLETON, A. G.; CURTIN, J. W. Incidence of malignancy in giant pigmented nevi. *Plast Reconstr Surg*, v. 36, p. 26-37, Jul 1965.

GREGGI, S.; LOSITO, S.; PISANO, C.; DESICATO, S.; SCAFFA, C. Malignant melanoma of the vagina: report of two cases and review of the literature. *Int Surg*, v. 95, n. 2, p. 120-5, Apr-Jun 2010.

GRICHNIK, J. M.; RHODES, A. R.; SOBER, A. J. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; GILCHREST, B. A.; PALLER, A. S.; LEFELL, D. J. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. cap. 122, p. 1099-122.

HALE, E.; STEIN, J.; BEN-PORAT, L.; PANAGEAS, K. S.; EICHENBAUM, M. S.; MARGHOUB, A. A.; OSMAN, I.; KOPF, A. W.; POLSKY, D. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi –results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol*, v. 152, n. 3, p. 512-7, Mar 2005.

HENDRICKSON, M. R.; ROSS, J. C. Neoplasms arising in congenital giant nevi: morphologic study of seven cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*, v. 5, n. 2, p. 109-35, Mar 1981.

HERNÁNDEZ, A.; TORRELO, A. Recent data on the risk of malignancy in congenital melanocytic nevi: the continuing debate on treatment. *Actas Dermosifiliogr*, v. 99, n. 3, p. 185-9, Apr 2008.

HERRON, M. D.; VANDERHOOFT, S. L.; SMOCK, K.; ZHOU, H.; LEACHMAN, S. A.; COFFIN, C. Proliferative nodules in congenital melanocytic nevi: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*, v. 28, n. 8, p. 1017-25, Aug 2004.

HOPKINS, J. D.; SMITH, A. W.; JACKSON, I. T. Adjunctive treatment of congenital pigmented nevi with phenol chemical peel. *Plast Reconstr Surg*, v. 105, n. 1, p. 1-11, Jan 2000.

ICHII-NAKATO, N.; TAKATA, M.; TAKAYANAGI, S.; TAKASHIMA, S.; LIN, J.; MURATA, H.; FUJIMOTO, A.; HATTA, N.; SAIDA, T. High frequency of BRAF(V600E) mutation in acquired nevi and small congenital nevi, but low frequency of mutation in medium-sized congenital nevi. *J Invest Dermatol*, v. 126, n. 9, p. 2111-8, Sep 2006.

ILLIG, L.; WEIDNER, F.; HUNDEIKER, M.; GARTMANN, H.; BIESS, B.; LEYH, F.; PAUL, E. Congenital nevi ≤ 10 cm as precursors to melanoma. *Arch Dermatol*, v. 121, n. 10, p. 1274-81, Oct 1985.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Censo Demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE; 2001. Acesso em: 28 Dez. 2011. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp?c=3175&z=cd&o=5&i=P>

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Resultados Preliminares do Universo do Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. Acesso em: 28 Dez. 2011. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/resultados_preliminares/default_resultados_preliminares.shtm/.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Câncer no Brasil: dados dos Registros de Base Populacional. Vol. III. Rio de Janeiro: INCA; 2003. 208 p. Acesso em: 11 Dez. 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cancer_brasil_dados.pdf/.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Estimativa 2005: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2004. 94 p. Acesso em: 11 Dez. 2011. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_versaofinal.pdf/.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA. Câncer no Brasil: dados dos Registros de Base Populacional. Vol. IV. Rio de Janeiro: INCA; 2010. 487 p. Acesso em: 10 Jul. 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/>.

ITIN, P. H.; LAUTENSCHLAGER, S. Lower and upper extremity atrophy associated with a giant congenital melanocytic nevus. *Pediatr Dermatol*, v. 15, n. 4, p. 287-9, Jul-Aug 1998.

ITIN, P. H.; LAUTENSCHLAGER, S. Acquired leukoderma in congenital pigmented nevus associated with vitiligo-like depigmentation. *Pediatr Dermatol*, v. 19, n. 1, p. 73-5, Jan-Feb 2002.

JOHNSON, H. A. Permanent removal of pigmentation from giant hairy nevi by dermabrasion in early life. *Br J Plast Surg*, v. 30, n. 4, p. 321-3, Oct 1977.

KA, V. S. K.; DUSZA, S. W.; HALPERN, A. C.; MARGHOOB, A. A. The association between large congenital melanocytic naevi and cutaneous melanoma: preliminary findings from an Internet-based registry of 379 patients. *Melanoma Res*, v. 15, n. 1, p. 61-7, Feb 2005.

KADONAGA, J. N.; FRIEDEN, I. J. Neurocutaneous melanosis: definition and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, v. 24, n. 5 Pt 1, p. 747-55, May 1991.

KANZLER, H. M. Management of large congenital melanocytic nevi: art versus science. *J Am Acad Dermatol*, v. 54, n. 5, p. 874-6, May 2006.

KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc*, v. 53, p. 457-81, 1958.

KAPLAN, E. N. The risk of malignancy in large congenital nevi. *Plast Reconstr Surg*, v. 53, n. 4, p. 421-8, Apr 1974.

KINCANNON, J; BOUTZALE, C. The physiology of pigmented nevi. *Pediatrics*, v. 104, n. 4 Pt 2, p. 1042-5, Oct 1999.

KINSLER, V. A.; BIRLEY, J.; ATHERTON, D. J. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1 – epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol*, v. 160, n. 1, p. 143-50, Jan 2009a.

KINSLER, V. A.; BIRLEY, J.; ATHERTON, D. J. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 2 – evaluation of treatments. *Br J Dermatol*, v. 160, n. 2, p. 387-92, Feb 2009b.

KINSLER, V.; BULSTRODE, N. The role of surgery in the management of congenital melanocytic naevi in children: a perspective from Great Ormond Street Hospital. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, v. 62, n. 5, p. 595-601, May 2009.

KINSLER, V. A.; CHONG, W. K.; AYLETT, S. E.; ATHERTON, D. J. Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice. *Br J Dermatol*, v. 159, n. 4, p. 907-14, Sep 2008.

KOOT, H. M.; DE WAARD-VAN DER SPEK, F.; PEER, C. D.; MULDER, P. G.; ORANJE, A. P. Psychosocial sequelae in 29 children with congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol*, v. 25, n. 8, p. 589-93, Nov 2000.

KOPF, A. W.; BART, R. S.; HENNESSEY, P. Congenital nevocytic nevi and malignant melanomas. *J Am Acad Dermatol*, v. 1, n. 2, p. 123-30, Aug 1979.

KOPF, A. W.; LEVINE L. J.; RIGEL, D. S.; FRIEDMAN, R. J.; LEVENSTEIN, M.

Prevalence of congenital-nevus-like nevi, nevi spili, and café au lait spots. *Arch Dermatol*, v. 121, n. 6, p. 766-9, Jun 1985.

KOVALYSHYN, I.; BRAUN, R.; MARGHOOB, A. Congenital melanocytic naevi. *Australas J Dermatol*, v. 50, n. 4, p. 231-40; quiz 241-2, Nov 2009.

KRENGEL, S.; HAUSCHILD, A.; SCHÄFER, T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, v. 155, n. 1, p. 1-8, Jul 2006.

LAM, J.; DOHIL, M. A.; EICHENFIELD, L. F.; CUNNINGHAM, B. B. SCALP syndrome: sebaceous nevus syndrome, CNS malformations, aplasia cutis congenita, limbal dermoid, and pigmented nevus (giant congenital melanocytic nevus) with neurocutaneous melanosis: a distinct syndromic entity. *J Am Acad Dermatol*, v. 58, n. 5, p. 884-8, May 2008.

LANIER, V. C.; PICKRELL, K. L.; GEORGIADIS, N. G. Congenital giant nevi: clinical and pathological considerations. *Plast Reconstr Surg*, v. 58, n. 1, p. 48-54, Jul 1976.

LAWRENCE, C. M. Treatment options for giant congenital naevi. *Clin Exp Dermatol*, v. 25, n. 1, p. 7-11, Jan 2000.

LILIENFELD, A. H.; LILIENFELD, D. E. *Foundations of Epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1980. p. 75-81.

LISTERNICK, R.; CHARROW, J. The neurofibromatosis. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I.; GILCHREST, B. A.; PALLER, A. S.; LEFELL, D. J. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. cap. 142, p. 1331-9.

LOEPKE, A. W.; SORIANO, S. G. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function. *Anesth Analg*, v. 106, n. 6, p. 1681-1707, Jun 2008.

LORENTZEN, M.; PERS, M.; BRETTEVILEE-JENSEN, G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. *Scand J Plast Reconstr Surg*, v. 11, n. 2, p. 163-7, Jul 1977.

LOVETT, A.; MAARI, C.; DECARIE, J. C.; MARCOUX, D.; MCCUAIG, C.; HATAMI, A.; SAVARD, P.; POWELL, J. Large congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanocytosis: one pediatric center's experience. *J Am Acad Dermatol*, v. 61, n. 5, p. 766-74, Nov 2009.

LUO, R.; GAO, J.; WEHRLE-HALLER, B.; HENION, P. D. Molecular identification of distinct neurogenic and melanogenic neural crest sublineages. *Development*, v. 130, n. 2, p. 321-30, Jan 2003.

MAKKAR H. S.; FRIEDEN, I. J. Neurocutaneous melanosis. *Semin Cutan Med Surg*, v. 23, n. 2, p. 138-144, Jun 2004.

MARGHOOB, A. A. Congenital melanocytic nevi. Evaluation and management. *Dermatol Clin*, v. 20, n. 4, p. 607-16, Oct 2002.

MARGHOOB, A. A.; AGERO, A. L. C.; BEVENUTO-ANDRADE, C.; DUSZA, S. W. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol*, v. 54, n. 5, p. 868-70, May 2006.

MARGHOOB, A. A.; BITTENCOURT, F. V.; KOPF, A. W.; BART, R. S. Large congenital melanocytic nevi. *Curr Probl Dermatol*, v. 12, p. 146-152, May-Jun 2000.

MARGHOOB, A. A.; BORREGO, J. P.; HALPERN, A. C. Congenital melanocytic nevi: treatment modalities and management options. *Semin Cutan Med Surg*, v. 26, n. 4, p. 231-40, Dec 2007.

MARGHOOB, A. A.; DUSZA, S.; OLIVERIA, S.; HALPERN, A. C. Number of satellite nevi as a correlate for neurocutaneous melanocytosis in patients with large congenital melanocytic nevi. *Arch Dermatol*, v. 140, n. 2, p. 171-5, Feb 2004.

MARGHOOB, A. A.; SCHOENBACH, S. P.; KOPF, A. W.; ORLOW, S. J.; NOSSA, R.; BART, R. S. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma: a prospective study. *J Invest Dermatol*, v. 104, n. 4, p. 563, Apr 1995.

MARGHOOB, A. A.; SCHOENBACH, S. P.; KOPF, A. W.; ORLOW, S. J.; NOSSA, R.; BART, R. S. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma: a prospective study. *Arch Dermatol*, v. 132, n. 2, p. 170-5, Feb 1996.

MARK, G. J.; MIHM, M. C.; LITEPLO, M. G.; REED, R. J.; CLARK, W. H. Congenital melanocytic nevi of the small and garment type. Clinical, histologic, and ultrastructural studies. *Hum Pathol*, v. 4, n. 3, p. 395-418, Sep 1973.

MARTÍNEZ-GRANERO, M. A.; PASCUAL-CASTROVIEJO, I. Melanosis neurocutánea. *Rev Neurol*, v. 25, Supl. 3, p. S265-8, Sep 1997.

MAUSNER, J. S.; KRAMER, S. *Mausner & Bahn Epidemiology: an introductory text*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985. p. 312-23.

MELLON, R. D.; SIMONE, A. F.; RAPPAPORT, B. A. Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg*, v. 104, n. 3, p. 509-20, Mar 2007.

MICHEL, J. L. Laser therapy of giant congenital melanocytic nevi. *Eur J Dermatol*, v. 13, n. 1, p. 57-64, Jan-Feb 2003.

MICHEL, J. L. Is laser therapy an adequate treatment for giant congenital melanocytic nevi? *Med Laser Appl*, v. 19, n. 1, p. 6-18, May 2004.

MILLER, C. J.; BECKER, D. W. JR. Removing pigmentation by dermabradung naevi in infancy. *Br J Plast Surg*, v. 32, n. 2, p. 124-6, Apr 1979.

MIZUSHIMA, J.; NOGITA, T.; HIGAKI, Y.; HORIKOSHI, T.; KAWASHIMA, M. Dormant melanocytes in the dermis: do dermal melanocytes of acquired dermal melanocytosis exist from birth? *Br J Dermatol*, v. 139, n. 2, p. 349-50, Aug 1998.

MORRAY, J. P. ; GEIDUSCHEK, J. M.; RAMAMOORTHY, C.; HABERKERN, C. M.; HACKEL, A.; CAPLAN, R. A.; DOMINO, K. B.; POSNER, K. L.; CHENEY, F. W. Anesthesia-related cardiac arrest in children: initial findings of the pediatric perioperative cardiac arrest (POCA) registry. *Anesthesiology*, v. 93, n. 1, p. 6-14, Jul 2000.

MOSS, A. L. H. Congenital "giant" naevus: a preliminary report of a new surgical approach. *Br J Plast Surg*, v. 40, n. 4, p. 410-9, Jul 1987.

NICKOLOFF, B. J.; WALTON, R.; PREGERSON-RODAN, K.; JACOBS, A. H.; COX, A. J. Immunohistologic patterns of congenital nevocellular nevi. *Arch Dermatol*, v. 122, n. 11, p. 1263-8, Nov 1986.

PACK, G. T.; DAVIS, J. Nevus giganticus pigmentosus with malignant transformation. *Surgery*, v. 49, n. 3, p. 347-54, Mar 1961.

PERS, M. Naevus pigmentosus giganticus. *Ugeskr Laeger*, v. 125, p. 613-9, 1963.

PHADKE, A. P.; RAKHEJA, D.; LE, L. P.; SELIM, M. A.; KAPUR, P.; DAVIS, A.; MIHM, M. C. JR.; HOANG, M. P. Proliferative nodules arising within congenital melanocytic nevi: a histologic, immunohistochemical, and molecular analyses of 43 cases. *Am J Surg Pathol*, v.

35, n. 5, p. 656-69, May 2011.

PRICE, H. N.; SCHAFFER, J. V. Congenital melanocytic nevi-when to worry and how to treat: Facts and controversies. *Clin Dermatol*, v. 28, n. 3, p. 293-302, May-Jun 2010.

QUABA, A. A.; WALLACE, A. F. The incidence of malignant melanoma (0 to 15 years of age) arising in "large" congenital nevocellular nevi. *Plast Reconstr Surg*, v. 78, n. 2, p. 174-81, Aug 1986.

REED, W. B.; BECKER, S. W.; NICKEL, W. R. Giant pigmented nevi, melanoma, and leptomeningeal melanocytosis: a clinical and histopathological study. *Arch Dermatol*, v. 91, p. 100-19, Feb 1965.

RHODES, A. R. Congenital nevomelanocytic nevi: histologic patterns in the first year of life and evolution during childhood. *Arch Dermatol*, v. 122, n. 11, p. 1257-62, Nov 1986a.

RHODES, A. R. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma: estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am*, v. 70, n. 1, p. 3-37, Jan 1986b.

RHODES, A. R.; ALBERT, L. S.; WEINSTOCK, M. A. Congenital nevomelanocytic nevi: proportionate area expansion during infancy and early childhood. *J Am Acad Dermatol*, v. 34, n. 1, p. 51-62, Jan 1996.

RHODES, A. R.; SILVERMAN, R. A.; HARRIST, T. J.; MELSKI, J. W. A histologic comparison of congenital and acquired nevomelanocytic nevi. *Arch Dermatol*, v. 121, n. 10, p. 1266-73, Oct 1985.

RHODES, A. R. WOOD, W. C.; SOBER, A. J.; MIHM, M. C. JR. Nonepidermal origin of malignant melanoma associated with a giant congenital nevocellular nevus. *Plast Reconstr Surg*, v. 67, n. 6, p. 782-90, Jun 1981.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. *Modern Epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 68-9, 241-2, 267, 269, 664-5.

RUIZ-MALDONADO, R. Measuring congenital melanocytic nevi. *Pediatr Dermatol*, v. 21, n. 2, p. 178-9, Mar-Apr 2004.

RUIZ-MALDONADO, R.; TAMAYO, L.; LATERZA, A. M.; DURÁN, C. Giant pigmented nevi: clinical, histopathologic, and therapeutic considerations. *J Pediatr*, v. 120, n. 6, p. 906-

11, Jun 1992.

SAHIN, S.; LEVIN, L.; KOPF, A. W.; RAO, B. K.; TRIOLA, M.; KOENIG, K.; HUANG, C.; BART, R. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: a follow-up study. *J Am Acad Dermatol*, v. 39, n. 3, p. 428-33, Sep 1998.

SAIDA, T. Histogenesis of congenital and acquired melanocytic nevi: a unifying concept. *Am J Dermatopathol*, v. 28, n. 4, p. 377-9, Aug 2006.

SANDSMARK, M.; ESKELAND, G.; OGAARD, A. R.; ABYHOLM, F.; CLAUSEN, O. P. F. Treatment of large congenital naevi: a review and report of six cases. *Scand J Plast Reconstr Surg*, v. 27, n. 3, p. 223-32, Sep 1993.

SHAH, N. K. The risk of melanoma and neurocutaneous melanosis associated with congenital melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg*, v. 29, n. 3, p. 159-64, Sep 2010.

SILFEN, R., SKOLL, P. J., HUDSON, D. A. Congenital giant hairy nevi and neurofibromatosis: the significance of their common origin. *Plast Reconstr Surg*, v. 110, n. 5, p. 1364-5, Oct 2002.

SLUTSKY, J. B.; BARR, J. M.; FEMIA, A. N.; MARGHOUB, A. A. Large congenital melanocytic nevi: associated risks and management considerations. *Semin Cutan Med Surg*, v. 29, n. 2, p. 79-84, Jun 2010.

SOLOMON, L.; ENG, A. M.; BENÉ, M.; LOEFFEL, E. D. Giant congenital neuroid melanocytic nevus. *Arch Dermatol*, v. 116, n. 3, p. 318-20, Mar 1980.

STRAUSS, R. M.; NEWTON BISHOP, J. A. Spontaneous involution of congenital melanocytic nevi of the scalp. *J Am Acad Dermatol*, v. 58, n. 3, p. 508-11, Mar 2008.

SWERDLOW, A. J.; ENGLISH, J. S. C.; QIAO, Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*, v. 32, n. 4, p. 595-9, Apr 1995.

TAKAYAMA, H.; LA ROCHELLE, W. J.; ANVER, M.; BOCKMAN, D. E.; MERLINO, G. Scatter factor/hepatocyte growth factor as a regulator of skeletal muscle and neural crest development. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 93, n. 12, p. 5866-71, Jun 1996.

TAKAYAMA, H.; LA ROCHELLE, W. J.; SHARP, R.; OTSUKA, T.; KRIEBEL, P.; ANVER, M.; AARONSON, S. A.; MERLINO, G. Diverse tumorigenesis associated with

aberrant development in mice overexpressing hepatocyte growth factor/scatter factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v. 94, n. 2, p. 701-706, Jan 1997.

TAKAYAMA, H.; NAGASHIMA, Y.; HARA, M.; TAGAKI, H.; MORI, M.; MERLINO, G.; NAKAZATO, Y. Immunohistochemical detection of the c-met proto-oncogene product in the congenital melanocytic nevus of an infant with neurocutaneous melanosis. *J Am Acad Dermatol*, v. 44, n. 3, p. 538-40, Mar 2001.

TANNOUS, Z.; MIHM, M. C. JR.; SOBER, A. J.; DUNCAN, L. M. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. *J Am Acad Dermatol*, v. 52, n. 2, p. 197-203, Feb 2005.

TOKUDA, Y.; SAIDA, T.; MURATA, H.; MURASE, S.; OOHARA, K. Histogenesis of congenital and acquired melanocytic nevi based on histological study of lesion size and thickness. *J Dermatol*, v. 37, n. 12, p. 1011-8, Dec 2010.

TROMBERG, J.; BAUER, B.; BENVENUTO-ANDRADE, C.; MARGHOOB, A. A. Congenital melanocytic nevi needing treatment. *Dermatol Ther*, v. 18, n. 2, p. 136-50, Mar-Apr 2005.

TROZAK, D. J.; ROWLAND, W. D.; HU, F. Metastatic malignant melanoma in prepubertal children. *Pediatrics*, v. 55, n. 2, p. 191-204, Feb 1975.

TURKMEN, A.; ISIK, D.; BEKERECIOGLU, M. Comparison of classification systems for congenital melanocytic nevi. *Dermatol Surg*, v. 36, n. 10, p. 1554-62, Oct 2010.

WALTON, R. G.; JACOBS, A. H.; COX, A. J. Pigmented lesions in newborn infants. *Br J Dermatol*, v. 95, n. 4, p. 389-96, Oct 1976.

WARNER, P. M.; YAKUBOFF, K. P.; KAGAN, R. J.; BOYCE, S.; WARDEN, G. D. An 18-year experience in the management of congenital nevomelanocytic nevi. *Ann Plast Surg*, v. 60, n. 3, p. 283-7, Mar 2008.

WATT, A. J.; KOTSIS, S. V.; CHUNG, K. C. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*, v. 113, n. 7, p. 1968-74, Jun 2004.

WIESELTHALER, N. A.; VAN TOORN, R.; WILMSHURST, J. M. Giant congenital melanocytic nevi in a patient with brain structural malformations and multiple lipomatosis. *J Child Neurol*, v. 17, n. 4, p. 289-91, Apr 2002.

WU, D.; ROSENBAUM, E.; BEGUM, S.; WESTRA, W. H. Distribution of BRAF T1799A(V600E) mutations across various types of benign nevi: implications for melanocytic tumorigenesis. *Am J Dermatopathol*, v. 29, n. 6, p. 534-7, Dec 2007.

WU, D.; WANG, M.; WANG, X.; YIN, N.; SONG, T.; LI, H.; YU, J.; WANG, D. M.; ZHAO, Z. Lack of BRAF(V600E) mutations in giant congenital melanocytic nevi in a Chinese population. *Am J Dermatopathol*, v. 33, n. 4, p. 341-4, Jun 2011.

ZAAL, L. H.; MOOI, W. J.; KLIP, H.; VAN DER HORST, C. M. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg*, v. 116, n. 7, p. 1902-9, Dec 2005.

ZAAL, L. H.; MOOI, W. J.; SILLEVIS SMITT, J. H.; VAN DER HORST, C. M. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: a review of the literature. *Br J Plast Surg*, v. 57, n. 8, p. 707-19, Dec 2004.

ZITELLI, J. A.; GRANT, M. G.; ABELL, E.; BOYD, J. B. Histologic patterns of congenital nevocytic nevi and implications for treatment. *J Am Acad Dermatol*, v. 11, n. 3, p. 402-409, Sep 1984.

APÊNDICES

Apêndice A – Protocolo de coleta de dados

**REGISTRO DE NEVO MELANOCÍTICO CONGÊNITO GIGANTE
AMBULATÓRIO DE LESÕES PIGMENTADAS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS / UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

IDENTIFICAÇÃO

NOME COMPLETO: _____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

ESTADO: _____ CEP: _____

TELEFONE PARA CONTATO: _____

PAIS: Mãe: _____

Pai: _____

1- Registro HC-UFGM: _____

2- Médico responsável: _____

3- Data da primeira consulta: ____/____/____

4- Data de nascimento: ____/____/____

5- Idade de entrada no registro: ____ (MESES) ou ____ (ANOS)

6- Sexo: 1- Masculino

2- Feminino

7- Cor da pele: 1- Branca

2- Parda

3- Negra

8- Cor dos cabelos: 1- Louros

2- Ruivos

3 - Castanhos

4 - Pretos

9- Cor dos olhos: 1- Azuis

2- Verdes

3 - Castanhos

4- Pretos

10- Peso: ____ . ____ Kg

11- Altura: ____ cm

12- Naturalidade: _____

13- Procedência: _____

14- História familiar de melanoma: 1 - Não

2 - Sim

9 - Desconhecido

15- História familiar de múltiplos nevos adquiridos: 1- Não

(50 ou mais nevos)

2 - Sim

9 - Desconhecido

16- História familiar de nevos congênitos: 1- Não

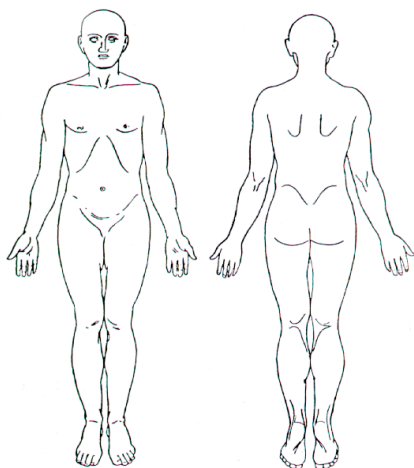
2 - Sim

9 - Desconhecido

17- Tamanho do nevo: Maior diâmetro: ____ (cm)

Menor diâmetro: ____ (cm)

18- Localização predominante do nevo:



- 1- Dorso
- 2- Tronco anterior
- 3- Tipo calção de banho
- 4- Membro superior
- 5- Membro inferior
- 6- Cabeça/pescoço

19- Nevos satélites associados:

- 1- Nenhum
- 2- Poucos (1-9)
- 3- Moderados (10-29)
- 4- Muitos (30-49)
- 5- Profusos (≥ 50)

20- Nevos satélites de localização na cabeça/pescoço:

- 1- Não
- 2- Sim

21- Presença de sintomas no nevo:

- 1- Não
- 2- Sim, especificar _____

22- Superfície do nevo:

- 1- Plana
- 2- Elevada ou deprimida
- Se nodulações, especificar _____

23- Hipertricose: 1- Não 2- Sim

24- Coloração do nevo:

- 1- Homogênea
- 2- Heterogênea

25- Cor predominante:

- 1- Marrom escuro
- 2- Marrom claro
- 3- Preto
- 4- Cinza/acinzentada
- 5- Nenhuma

26- Melanoma associado:

- 1 - Não
- 2 - Sim, explique _____

27- Sinais e/ou sintomas neurológicos associados:

1- Não

2 - Sim, especificar _____

28- Avaliação neurológica (por especialista):

1- Não

2- Sim, normal

3- Sim, anormal. Especificar _____

29- Propedêutica neurológica (exames complementares):

1-Não

2- Tomografia computadorizada (incluir laudo) _____

3- Ressonância nuclear magnética (incluir laudo) _____

4- Eletroencefalograma (incluir laudo) _____

8- Outros, especificar _____

30- Melanose neurocutânea:

1- Não (ou desconhecida)

2- Sim, sintomática

3- Sim, assintomática

31- Alterações cutâneas associadas, especificar _____

32- Alterações extracutâneas associadas (não neurológicas), especificar _____

33- Histopatologia do nevo:

1 - Não

2 - Sim (incluir laudo/ local da biópsia) _____

34- Tratamento do nevo:

1 -Observação

2- Excisão parcial

3- Excisão completa

8- Outros, especificar _____

35- No caso de exérese do nevo grande:

1- Excisão simples (exérese + sutura)

2- Enxerto

3- Expansor de tecido

8- Outros, especificar _____

36- Exérese de nevos satélites:

1- Não

2- Sim

37 - Fotografia clínica:

1- Não

2- Sim

38- Fotografia dermatoscópica:

1- Não

2 - Sim

Assinatura do médico

Apêndice B – Termos de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA ADULTOS

Embora praticamente todos os seres humanos apresentem pintas, apenas algumas pessoas nascem com elas. Quando isso ocorre, elas geralmente são pequenas, de poucos centímetros de tamanho. Você nasceu com um tipo de pinta mais rara, caracterizada por seu grande tamanho. Além da questão estética, essas pintas são importantes porque apresentam riscos de complicações como o desenvolvimento de um tumor da pele chamado melanoma. Como esse tumor pode ter consequências sérias, há necessidade de conhecermos melhor a chance de esse problema ocorrer.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o **“Risco de desenvolvimento de melanoma nos pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante”** a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre esse tipo gigante de pinta, suas características, as características das pessoas que apresentam esse problema, e também conhecermos a chance de complicações como o melanoma ocorrerem, para podermos identificá-las e tratá-las precocemente. As informações que temos a respeito da chance de esse tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser mais bem conhecidas.

Para aprendermos mais sobre esse tipo de pinta colheremos dados a respeito da sua idade, sexo, cor dos cabelos, olhos e pele, a localização, tamanho e coloração da pinta, presença de sintomas na pinta, presença de outras pintas menores no corpo, presença de sintomas neurológicos, avaliação neurológica, história pessoal de melanoma, outras alterações cutâneas ou extracutâneas associadas, biópsia do nevo, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, história familiar de pintas presentes ao nascimento.

Não há riscos para você, sendo a participação voluntária. O atendimento será realizado dentro da sua rotina normal. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o seu acompanhamento e controle.

Em caso de recusa em participar do estudo, você continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. Logo, o atendimento será realizado da mesma forma se você participar ou não da pesquisa.

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

A sua identidade não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) de que poderei esclarecê-la com a pesquisadora, Dra. Flávia, no telefone (31)3409-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP/UFMG), que se situa no Campus Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, telefone (31)3409-4592.

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar neste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do paciente

Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente.

Assinatura da pesquisadora

Data:

Pesquisadora responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG

Telefone: 31 – 3409 9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Av. Antônio Carlos 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar - Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG – Brasil - 31270-901

Fones: 31-3409 4592 e 31-3409 402

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES (0 A 6 ANOS)

Nome completo do paciente menor: _____

Nome completo do responsável legal: _____

Endereço do responsável legal: _____

Telefone do responsável legal: _____

Nº de identificação do paciente no hospital: _____

Embora praticamente todos os seres humanos apresentem pintas, apenas algumas pessoas nascem com elas. Quando isto ocorre, elas geralmente são pequenas, de poucos centímetros de tamanho. Sua criança nasceu com um tipo de pinta mais rara, caracterizada por seu grande tamanho. Além da questão estética, essas pintas são importantes porque apresentam riscos de complicações como o desenvolvimento de um tumor da pele chamado melanoma. Como esse tumor pode ter conseqüências sérias, há necessidade de conhecermos melhor a chance de esse problema ocorrer.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o “**Risco de desenvolvimento de melanoma nos pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante**” a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre esse tipo gigante de pinta, suas características, as características das pessoas que apresentam esse problema, e também conhecermos a chance de complicações como o melanoma ocorrerem, para podermos identificá-las e tratá-las precocemente. As informações que temos a respeito da chance de esse tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser mais bem conhecidas.

Para aprendermos mais sobre esse tipo de pinta colheremos dados a respeito da sua criança como idade, sexo, cor dos cabelos, olhos e pele, a localização, tamanho e coloração da pinta, presença de sintomas na pinta, presença de outras pintas menores no corpo, presença de sintomas neurológicos, avaliação neurológica, história pessoal de melanoma, outras alterações cutâneas ou extracutâneas associadas, biópsia do nevo, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, história familiar de pintas presentes ao nascimento.

Não há riscos para sua criança, sendo a participação voluntária. O atendimento será realizado dentro da sua rotina normal. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o acompanhamento e controle da sua criança.

Em caso de recusa em participar do estudo, sua criança continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. Logo, o atendimento será realizado da mesma forma se ela participar ou não da pesquisa.

Participando do estudo, sua criança ou você não obterão nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitem participar do estudo.

A identidade de sua criança não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) de que poderei esclarecê-la com a pesquisadora, Dra. Flávia, no telefone (31)3409-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP/UFMG), que se situa no Campus Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, telefone (31)3409-4592.

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento de a minha criança participar neste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do representante legal da criança

Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao (à) responsável legal pelo paciente.

Assinatura da pesquisadora

Data:

Pesquisadora responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG

Telefone: 31 – 3409 9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Av. Antônio Carlos 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar - Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG – Brasil - 31270-901

Fones: 31-3409 4592 e 31-3409 4027

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES (7 A 12 ANOS)

Nome completo do paciente menor: _____

Nome completo do responsável legal: _____

Endereço do responsável legal: _____

Telefone do responsável legal: _____

O conteúdo deste termo deve ser explicado às crianças – em linguagem oral – de modo que elas possam entender, dentro de suas possibilidades, o que irá acontecer.

Embora praticamente todos os seres humanos apresentem pintas, apenas algumas pessoas nascem com elas. Quando isso ocorre, elas geralmente são pequenas, de poucos centímetros de tamanho. Sua criança nasceu com um tipo de pinta mais rara, caracterizada por seu grande tamanho. Além da questão estética, estas pintas são importantes porque apresentam riscos de complicações como o desenvolvimento de um tumor da pele chamado melanoma. Como esse tumor pode ter consequências sérias, há necessidade de conhecermos melhor a chance de esse problema ocorrer.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o “**Risco de desenvolvimento de melanoma nos pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante**” a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre esse tipo gigante de pinta, suas características, as características das pessoas que apresentam esse problema, e também conhecermos a chance de complicações como o melanoma ocorrerem, para podermos identificá-las e tratá-las precocemente. As informações que temos a respeito da chance de esse tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser mais bem conhecidas.

Para aprendermos mais sobre esse tipo de pinta colheremos dados a respeito da sua criança como idade, sexo, cor dos cabelos, olhos e pele, a localização, tamanho e coloração da pinta, presença de sintomas na pinta, presença de outras pintas menores no corpo, presença de sintomas neurológicos, avaliação neurológica, história pessoal de melanoma, outras alterações cutâneas ou extracutâneas associadas, biópsia do nevo, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, história familiar de pintas presentes ao nascimento.

Não há riscos para sua criança, sendo a participação voluntária. O atendimento será realizado dentro da sua rotina normal. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o acompanhamento e controle da sua criança.

Em caso de recusa em participar do estudo, sua criança continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. Logo, o atendimento será realizado da mesma forma se ela participar ou não da pesquisa.

Participando do estudo, sua criança ou você não obterão nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitem participar do estudo.

A identidade de sua criança não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) de que poderei esclarecê-la com a pesquisadora, Dra. Flávia, no telefone (31)3409-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP/UFMG), que se situa no Campus Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, telefone (31)3409-4592.

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento de a minha criança participar neste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do representante legal da criança

Data:

Assinatura do paciente menor, entre 7 e 12 anos de idade

Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente menor de idade e ao seu/sua responsável legal.

Assinatura da pesquisadora

Data:

Pesquisadora responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG Telefone: 31 – 3409 9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Av. Antônio Carlos 6627 Unidade Administrativa II – 2º andar - Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG – Brasil - 31270-901 Fones: 31-3409 4592 e 31-3409 4027

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES (13 A 17 ANOS)

Nome completo do paciente menor: _____

Nome completo do responsável legal: _____

Endereço do responsável legal: _____

Telefone do responsável legal: _____

Embora praticamente todos os seres humanos apresentem pintas, apenas algumas pessoas nascem com elas. Quando isso ocorre, elas geralmente são pequenas, de poucos centímetros de tamanho. Você nasceu com um tipo de pinta mais rara, caracterizada por seu grande tamanho. Além da questão estética, essas pintas são importantes porque apresentam riscos de complicações como o desenvolvimento de um tumor da pele chamado melanoma. Como esse tumor pode ter consequências sérias, há necessidade de conhecermos melhor a chance de esse problema ocorrer.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o “**Risco de desenvolvimento de melanoma nos pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante**” a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre esse tipo gigante de pinta, suas características, as características das pessoas que apresentam este problema, e também conhecermos a chance de complicações como o melanoma ocorrerem, para podermos identificá-las e tratá-las o mais rápido possível. As informações que temos a respeito da chance de esse tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser mais bem conhecidas.

Para aprendermos mais sobre esse tipo de pinta, colheremos dados a seu respeito, como idade, sexo, cor dos cabelos, olhos e pele, a localização, tamanho e coloração da pinta, presença de sintomas na pinta, presença de outras pintas menores no corpo, presença de sintomas neurológicos, avaliação neurológica, história pessoal de melanoma, outras alterações associadas (na pele ou em outros órgãos), biópsia da pinta, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, história familiar de pintas presentes ao nascimento.

Não há riscos para você, e a sua participação é voluntária. O atendimento será realizado dentro da sua rotina normal. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o seu acompanhamento e controle.

Se você se recusar a participar do estudo, continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. Logo, o atendimento será realizado da mesma forma se você participar ou não da pesquisa.

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

A sua identidade não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) de que poderei esclarecê-la com a pesquisadora, Dra. Flávia, no telefone (31)3409-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP/UFMG), que se situa no Campus Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, telefone (31)3409-4592.

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento em participar deste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do paciente menor, entre 13 e 17 anos de idade

Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente menor de idade e ao seu/sua responsável legal.

Assinatura da pesquisadora

Data:

Pesquisadora responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG

Telefone: 31 – 3409 9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Av. Antônio Carlos 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar - Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG – Brasil - 31270-901

Fones: 31-3409 4592 e 31-3409 4027

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS OU
RESPONSÁVEIS POR ADOLESCENTES DE 13 A 17 ANOS**

Nome completo do paciente menor: _____

Nome completo do responsável legal: _____

Endereço do responsável legal: _____

Telefone do responsável legal: _____

Embora praticamente todos os seres humanos apresentem pintas, apenas algumas pessoas nascem com elas. Quando isso ocorre, elas geralmente são pequenas, de poucos centímetros de tamanho. Seu(sua) filho(a) nasceu com um tipo de pinta mais rara, caracterizada por seu grande tamanho. Além da questão estética, estas pintas são importantes porque apresentam riscos de complicações como o desenvolvimento de um tumor da pele chamado melanoma. Como esse tumor pode ter consequências sérias, há necessidade de conhecermos melhor a chance de esse problema ocorrer.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o “**Risco de desenvolvimento de melanoma nos pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante**” a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre esse tipo gigante de pinta, suas características, as características das pessoas que apresentam este problema, e também conhecermos a chance de complicações como o melanoma ocorrerem, para podermos identificá-las e tratá-las precocemente. As informações que temos a respeito da chance de esse tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser melhor conhecidas.

Para aprendermos mais sobre esse tipo de pinta, colheremos dados a respeito do(a) seu(sua) filho(a) como idade, sexo, cor dos cabelos, olhos e pele, a localização, tamanho e coloração da pinta, presença de sintomas na pinta, presença de outras pintas menores no corpo, presença de sintomas neurológicos, avaliação neurológica, história pessoal de melanoma, outras alterações cutâneas ou extracutâneas associadas, biópsia da pinta, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, história familiar de pintas presentes ao nascimento.

Não há riscos para seu(ua) filho(a), sendo a participação voluntária. O atendimento será realizado dentro da sua rotina normal. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o acompanhamento e controle do(a) seu(sua) filho(a).

Em caso de recusa em participar do estudo, seu(ua) filho(a) continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. Logo, o atendimento será realizado da mesma forma se ele(a) participar ou não da pesquisa.

Participando do estudo, seu(sua) filho(a) ou você não obterão nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

A identidade de seu(sua) filho(a) não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) de que poderei esclarecê-la com a pesquisadora, Dra. Flávia, no telefone (31)3409-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP/UFMG), que se situa no Campus Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005, telefone (31)3409-4592.

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento de meu(minha) filho(a) participar deste estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura do representante legal do menor:

Data

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente menor de idade e ao seu/sua responsável legal.

Assinatura da pesquisadora

Data:

Pesquisadora responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG

Telefone: 31 – 3409 9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

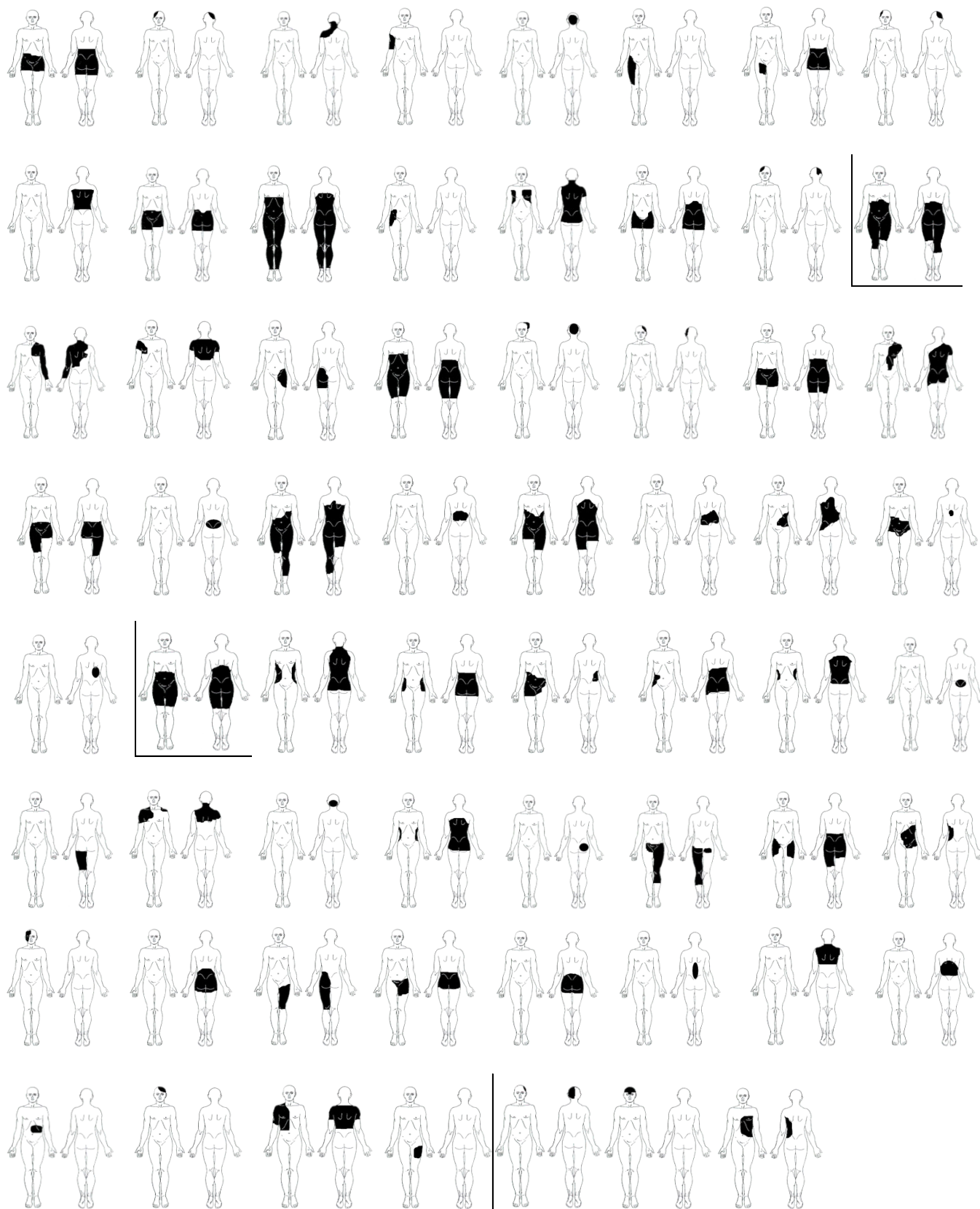
Av. Antônio Carlos 6627

Unidade Administrativa II – 2º andar - Campus Pampulha

Belo Horizonte, MG – Brasil - 31270-901

Fones: 31-3409 4592 e 31-3409 4027

Apêndice C – Localização do nevo melanocítico congênito gigante na população estudada



Nota: as três figuras com bordas correspondem aos casos que desenvolveram melanoma.

ANEXOS

Anexo A – Folha de Aprovação do Projeto pelo Departamento de Clínica Médica da UFMG

	FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA Av. Prof. Alfredo Balena, 190 – sala 246 Bairro: Funcionários – CEP 30130-100 - BH FONE: 3409-9746 – FAX 3409-9745 Email: clm@medicina.ufmg.br	
---	--	---

PARECER CLM-058-09

Parecer conforme MEMORANDO CLM/045/09

INTERESSE: Profa. Flavia Vasques Bittencourt

HISTÓRICO: avaliação do projeto de pesquisa "Risco de Desenvolvimento de melanoma nos pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG" de interesse da profa. Flávia Vasques Bittencourt e Dra. Ana Carolina Leite Viana. Este projeto constitui tema para o mestrado do Programa de Pós-Graduação de Saúde do Adulto. A quantificação do risco do nevo gigante como lesão precursora de melanoma é imprecisa, apesar de ser assim considerado. Poucos estudos existem e a maioria retrospectivo para o estabelecimento dessa correlação. Este estudo propõe avaliar retrospectivamente o risco de desenvolvimento de melanoma em pacientes portadores de melanoma congênito gigante atendidos no Serviço Especial de Diagnóstico e Terapêutica de Dermatologia do HC/UFMG no período compreendido entre janeiro de 2000 e fevereiro de 2010. Este risco será correlacionado com variáveis como: idade, gênero, fenótipo (cor do cabelo, dos olhos e pele), características do nevo (tamanho, localização, coloração, superfície, sintomatologia, lesões satélites), tempo de seguimento, história pessoal de melanoma, avaliação neurológica, manifestações neurológicas, presença de melanocitose neurocutânea, outras alterações cutâneas ou extracutâneas associadas, histopatologia do nevo, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma, de múltiplos nevos adquiridos e de nevos congênitos. Desde 2000 é feito o registro de Nevo Melanocítico Congênito Gigante no SEDT/Dermatologia/HC/UFMG o que permite a busca de dados conforme a proposta deste trabalho. Será coletada amostra de conveniência conforme os pacientes que procuraram o SEDT/Dermatologia/HC/UFMG e calculado o índice de morbidade padrão/risco relativo ajustado para os melanomas observados e esperados com intervalo de confiança de 95%. A diferença estatística entre o número de melanomas esperado e o número observado será determinada pelo teste do qui-quadrado. Está garantido sigilo dos dados. Não há risco gerado pelo procedimento de pesquisa além do habitual para o atendimento ordinário desses pacientes. Está garantida também a solicitação de consentimento para a participação neste trabalho pelos pacientes. Este projeto conta com a aprovação do SEDT/Dermatologia/HC/UFMG.

Mérito: este trabalho apesar de retrospectivo possui base de atendimento prospectivo desde 2000, de assunto relevante, que vem preencher lacuna do conhecimento. Constitui também interesse da pós-graduação e associa extensão-pesquisa-pós-graduação. Não há, entretanto, exclusão, nem a quantidade aproximada da amostra, já que o estudo já tem quase 10 anos e poderia conter este dado em seu projeto. Nada disto, entretanto, o impede de ser aprovado.

PARECER: Pela aprovação.

PARECER APROVADO PELA CAMARA DEPARTAMENTAL DO CLM, EM 16/12/2009


 Prof. José Carlos Bruno da Silveira
 Chefe do Departamento de Clínica Médica
 Presidente da Câmara Departamental

Anexo B – Folha de Aprovação do Projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0036.0.203.000-10

**Interessado(a): Profa. Flavia Vasques Bittencourt
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 17 de fevereiro de 2010, o projeto de pesquisa intitulado **"Risco de desenvolvimento de melanoma em pacientes portadores de nevo melanocítico congênito gigante no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**