



## ***Melanoma: Uma Análise Abrangente***

Natália da Silva Barcala <sup>1</sup>, Felipe Narracci <sup>1</sup>, Gabriel Martins Perillo <sup>1</sup>, Júlia Cauneto Banheti Corredato <sup>1</sup>, Lilian Mariano Fonsatti <sup>1</sup>, Francielli Elaine de Araújo Sampaio <sup>1</sup>, Lorraine da Rosa Bueno<sup>1</sup>, Luiz Eduardo Gomes de Britto <sup>2</sup>, Ana Laura Macias Castilhos<sup>3</sup>, Sabrina Picin Domingues<sup>3</sup>, Ágatha Ianka da Silva Ataidés<sup>4</sup>, Bianca Vilela Nascimento<sup>5</sup>, Vitória Mendonça Rodrigues<sup>6</sup>, Ronaldo Rogério Péres Júnior<sup>7</sup>, Kamilla Ferreira Paulik<sup>7</sup>, Ana Julia Koehler Guedes Coelho<sup>8</sup>

### *REVISÃO INTEGRATIVA À LUZ DA LITERATURA*

#### **RESUMO**

O melanoma é uma neoplasia cutânea maligna originada nos melanócitos, células responsáveis pela produção de melanina. Este tipo de câncer de pele tem a capacidade de se disseminar rapidamente para outros órgãos, o que pode resultar em complicações sérias. A dermatoscopia, biópsia cutânea e tomografia por emissão de pósitrons são técnicas essenciais para o diagnóstico precoce e estadiamento do melanoma. O tratamento do melanoma envolve uma abordagem multidisciplinar, incorporando cirurgia, imunoterapia, terapia-alvo e radioterapia, conforme a extensão da doença. Avanços notáveis incluem inibidores de checkpoint imunológico, como ipilimumabe e pembrolizumabe, que demonstraram eficácia significativa em melanomas avançados. A prevenção do melanoma é fundamentada na conscientização sobre fatores de risco, como exposição excessiva ao sol, e programas de rastreamento dermatológico em populações de alto risco. A compreensão molecular do melanoma, incluindo mutações em genes como BRAF, tem contribuído para estratégias de tratamento mais personalizadas. Em suma, o melanoma representa um desafio clínico significativo, exigindo uma abordagem integrada que abrange desde técnicas diagnósticas avançadas até terapias inovadoras, com ênfase na prevenção e conscientização.

**Palavras-chave:** Melanoma, Neoplasia Cutânea, Tratamento.

## **Melanoma: A Comprehensive Analysis**

### **ABSTRACT**

Melanoma is a malignant cutaneous neoplasm originating in melanocytes, cells responsible for melanin production. This type of skin cancer has the ability to rapidly spread to other organs, potentially leading to serious complications. Dermoscopy, cutaneous biopsy, and positron emission tomography are essential techniques for early diagnosis and staging of melanoma. The treatment of melanoma involves a multidisciplinary approach, incorporating surgery, immunotherapy, targeted therapy, and radiotherapy, depending on the extent of the disease. Notable advancements include immune checkpoint inhibitors such as ipilimumab and pembrolizumab, which have demonstrated significant efficacy in advanced melanomas. Melanoma prevention is grounded in awareness of risk factors, such as excessive sun exposure, and dermatological screening programs in high-risk populations. Molecular understanding of melanoma, including mutations in genes like BRAF, has contributed to more personalized treatment strategies. In summary, melanoma poses a significant clinical challenge, requiring an integrated approach that spans from advanced diagnostic techniques to innovative therapies, with a focus on prevention and awareness.

**Keywords:** Melanoma, Skin Neoplasia, Treatment.

**Instituição afiliada** –<sup>1</sup> Graduandos em Medicina da Universidade de Marília; <sup>2</sup> Graduandos em Medicina do Centro Universitário IMEPAC; <sup>3</sup> Graduandos em Medicina da FACERES; <sup>4</sup> Graduanda em Medicina da Universidade de Rio Verde; <sup>5</sup> Médica pela Universidade de Rio Verde; <sup>6</sup> Graduanda em Medicina da UniCerrado, <sup>7</sup> Graduandos da Universidade Federal de Goiás - Campus Jataí, <sup>8</sup> Graduanda em Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 28 de Outubro e publicado em 08 de Dezembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p4856-4869>

**Autor correspondente:** Natália da Silva Barcala [nataliabarcala57@gmail.com](mailto:nataliabarcala57@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

O melanoma é uma forma agressiva de câncer de pele que se origina nas células produtoras de pigmento, os melanócitos (INCA, 2021, p. 27). Sua prevalência tem aumentado globalmente nas últimas décadas, tornando-se uma preocupação significativa para a saúde pública (WHO, 2018).

A epidemiologia do melanoma revela uma associação direta com a exposição aos raios ultravioleta (UV), sendo a principal causa evitável da doença (American Cancer Society, 2021). Regiões com altos índices de radiação solar, como a Austrália e o sul da América do Sul, registram taxas mais elevadas de incidência (WHO, 2018). Outros fatores de risco incluem predisposição genética, histórico familiar e a presença de múltiplos nevos (pintas) atípicos.

O diagnóstico precoce do melanoma é crucial para a eficácia do tratamento e a melhoria do prognóstico (Rivers, 2008, p. 377). A identificação de lesões suspeitas, como alterações na forma, cor ou tamanho de uma pinta, é fundamental. Exames dermatoscópicos, biópsias e análises histopatológicas desempenham um papel crucial na confirmação diagnóstica. A literatura destaca a importância da conscientização da população sobre a autoinspeção regular da pele e a busca por avaliação médica diante de qualquer sinal de alerta (Rivers, 2008, p. 377).

A falta de diagnóstico precoce contribui para a elevada taxa de mortalidade associada ao melanoma (Balch et al., 2009, p. 6200). Estudos apontam que, quando a doença é detectada em estágios avançados, as opções terapêuticas tornam-se mais limitadas, reduzindo significativamente as chances de sobrevivência. A disseminação metastática para órgãos distantes, como pulmões e cérebro, é um cenário frequentemente observado em casos avançados, ampliando a complexidade do tratamento e agravando o prognóstico.

Investir em estratégias de prevenção, como campanhas educativas sobre proteção solar e a promoção de hábitos saudáveis, é crucial para controlar a incidência do melanoma (WHO, 2018). Além disso, a implementação de programas de rastreamento dermatológico em populações de alto risco pode desempenhar um papel significativo na identificação precoce de lesões suspeitas. Abordar a carga emocional

associada ao diagnóstico de melanoma e fornecer apoio psicológico aos pacientes também são aspectos relevantes no manejo integrado dessa patologia.

Em suma, compreender a complexidade do melanoma, desde sua epidemiologia até a importância do diagnóstico precoce e as implicações na mortalidade, é fundamental para orientar políticas de saúde pública e práticas clínicas mais eficazes (INCA, 2021, p. 27; WHO, 2018).

No presente estudo, o objetivo primordial foi explorar e analisar criticamente a vasta literatura médica relacionada ao melanoma. A investigação abrangeu aspectos cruciais que permeiam a abordagem clínica dessa neoplasia cutânea, com foco particular em áreas essenciais como diagnóstico, repercussões clínicas, fatores de risco, prognóstico e tratamento.

Ao examinar o diagnóstico do melanoma, o estudo visou aprofundar a compreensão das ferramentas diagnósticas, incluindo exames dermatoscópicos, biópsias e análises histopatológicas. Discutiu-se a evolução dessas técnicas ao longo do tempo e seu papel fundamental na identificação precoce da doença, destacando a importância da detecção de lesões suspeitas.

No contexto das repercussões clínicas, o artigo buscou contextualizar a progressão do melanoma e suas implicações no sistema linfático e em órgãos distantes. Explorou-se a disseminação metastática e seus efeitos nos pacientes, abordando questões como tratamentos mais invasivos em estágios avançados e suas ramificações para a qualidade de vida.

A análise dos fatores de risco buscou oferecer uma perspectiva abrangente, considerando não apenas a exposição solar, mas também a predisposição genética, histórico familiar e a presença de nevos atípicos. Ao examinar esses elementos, o objetivo foi traçar um panorama integrado, elucidando as complexas interações entre fatores de risco e o desenvolvimento do melanoma.

No que diz respeito ao prognóstico, o estudo buscou compreender os marcadores clínicos e moleculares associados às diferentes fases da doença. Explorou-se a influência de características específicas das lesões, bem como a resposta do sistema imunológico, na determinação das perspectivas de sobrevivência dos pacientes.

Por fim, o objetivo central do artigo foi explorar as abordagens terapêuticas no tratamento do melanoma. Analisou-se a evolução dos protocolos de tratamento, desde

intervenções cirúrgicas até terapias farmacológicas inovadoras, incluindo a imunoterapia e a terapia-alvo. O enfoque foi oferecer uma visão abrangente das opções terapêuticas disponíveis e suas implicações na gestão clínica dessa condição complexa.

Dessa forma, o presente trabalho buscou contribuir para o conhecimento atualizado sobre o melanoma, abordando suas múltiplas facetas, desde o diagnóstico até o tratamento, proporcionando uma visão integrada e contextualizada do estado da arte nesse campo da oncologia cutânea.

## **METODOLOGIA**

A metodologia adotada neste artigo de revisão sobre melanoma foi delineada com o intuito de realizar uma análise abrangente da literatura médica disponível até o ponto temporal da pesquisa. A escolha das palavras-chave seguiu critérios rigorosos, utilizando o vocabulário controlado da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), mediante o uso de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). As palavras-chave selecionadas visaram abranger amplamente os aspectos clínicos, diagnósticos, fatores de risco, prognóstico e tratamento associados ao melanoma.

A pesquisa foi conduzida em bases de dados indexadas, garantindo uma abordagem sistemática e abrangente na identificação de artigos relevantes. A BVS, incluindo PubMed/MEDLINE e Scopus, foi a principal fonte utilizada, proporcionando acesso a uma ampla gama de periódicos médicos e de pesquisa em oncologia cutânea.

O processo de busca foi conduzido utilizando combinações adequadas de DeCS, contemplando termos específicos relacionados ao melanoma e suas diversas dimensões. A seleção de artigos baseou-se em critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, visando assegurar a qualidade e a relevância das publicações revisadas.

A estratégia de busca foi iterativa, incorporando novos termos e refinando os critérios conforme novas informações eram obtidas. A busca manual por artigos complementares foi realizada a partir das listas de referências dos estudos identificados, contribuindo para a abrangência e profundidade da revisão.

A análise dos artigos selecionados foi conduzida de forma crítica, considerando a metodologia utilizada nos estudos primários, a qualidade das evidências apresentadas

e a relevância para os objetivos específicos do artigo. A síntese das informações foi estruturada de maneira a proporcionar uma narrativa coesa e integrada, abordando os diversos aspectos do melanoma conforme delineado nos objetivos do estudo.

Essa abordagem metodológica visou assegurar um panorama abrangente, atualizado e cientificamente embasado sobre o melanoma, contribuindo para a compreensão mais aprofundada dessa neoplasia cutânea complexa.

## **RESULTADOS**

A literatura médica referente ao melanoma é vasta e intrincada, proporcionando insights fundamentais em relação aos diversos aspectos que cercam essa neoplasia cutânea. No que diz respeito aos fatores de risco, estudos convergentes destacam a exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV) como um dos principais impulsionadores do desenvolvimento do melanoma (Gandini et al., 2005; Miller et al., 2012). A associação entre a incidência da doença e a presença de nevos atípicos é outra dimensão relevante (Whiteman et al., 2016). Além disso, a carga genética, evidenciada por histórico familiar de melanoma, emerge como um indicador crítico de predisposição (Bishop et al., 2002).

O diagnóstico do melanoma envolve a aplicação de diversas técnicas que visam identificar precocemente lesões suspeitas e confirmar a presença da neoplasia cutânea. Entre as principais técnicas utilizadas, destaca-se a dermatoscopia, uma ferramenta não invasiva que permite uma avaliação ampliada da morfologia das lesões pigmentadas. A dermatoscopia é fundamental na análise de características específicas, como bordas irregulares, variações na coloração e presença de estruturas vasculares anômalas (Argenziano et al., 2018).

A biópsia cutânea é outra técnica crucial no diagnóstico do melanoma, permitindo a obtenção de amostras de tecido para análise histopatológica. A biópsia incisional ou excisional é realizada com base nas características clínicas e dermatoscópicas da lesão, sendo essencial para confirmar a presença do melanoma e determinar seu estadiamento (Balch et al., 2009).

Além disso, a técnica de mapeamento corporal total, que envolve o registro fotográfico de todas as lesões cutâneas do paciente, tem se destacado como uma

abordagem complementar no diagnóstico do melanoma, permitindo o acompanhamento longitudinal de lesões suspeitas (Menzies et al., 2008).

A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) é uma ferramenta de imagem utilizada para avaliar a extensão do melanoma e identificar possíveis metástases. Essa técnica é particularmente útil em pacientes com melanoma avançado, auxiliando na definição do estadiamento e orientando a estratégia terapêutica (Xing et al., 2011).

Em casos de melanomas metastáticos, a biópsia de linfonodo sentinela é uma técnica aplicada para determinar a presença de células tumorais nos linfonodos regionais, influenciando diretamente o prognóstico e o planejamento terapêutico (Morton et al., 2006).

Essas técnicas integradas fornecem abordagens complementares para o diagnóstico do melanoma, permitindo uma análise abrangente das características clínicas, histopatológicas e de imagem das lesões cutâneas, contribuindo para uma identificação precoce e um manejo eficaz da neoplasia.

No contexto das repercussões clínicas, estudos clínicos longitudinais indicam que a disseminação metastática do melanoma, particularmente para o sistema linfático e órgãos distantes, implica em desafios significativos no tratamento e prognóstico (Eggermont et al., 2016). Impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes são evidentes, destacando a necessidade de intervenções clínicas abrangentes para mitigar tais efeitos adversos (DiFronzo et al., 2002).

Quanto ao tratamento, avanços notáveis têm sido observados. A imunoterapia, notadamente inibidores de checkpoint como o ipilimumabe e o pembrolizumabe, emergem como opções promissoras, revelando taxas de resposta duradouras em pacientes com melanoma metastático (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2015). Adicionalmente, terapias-alvo, como inibidores de BRAF e MEK, demonstraram eficácia em subgrupos de pacientes com mutações específicas (Long et al., 2017).

O tratamento pode desenvolver diversas modalidades terapêuticas que visam controlar a progressão da doença. As opções terapêuticas podem variar conforme o estágio do melanoma, sua localização e características genéticas específicas. Abaixo estão algumas das principais modalidades de tratamento para o melanoma.

A cirurgia é frequentemente o tratamento primário para melanomas localizados. Envolve a remoção do tumor, juntamente com uma margem de tecido saudável ao redor. Em casos de melanomas mais avançados, pode ser necessária a remoção de linfonodos regionais (Balch et al., 2009).

Imunoterapia que são terapias que estimulam o sistema imunológico a reconhecer e atacar as células cancerígenas têm se destacado. Inibidores de checkpoint imunológico, como ipilimumabe e pembrolizumabe, têm mostrado eficácia em melanomas avançados (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2015).

Terapia-Alvo ideal para melanomas com mutações específicas, como as mutações em BRAF, terapias-alvo direcionadas estão disponíveis. Inibidores de BRAF, como vemurafenibe, e inibidores de MEK, como trametinibe, são exemplos dessa abordagem (Long et al., 2017).

Embora menos comum, a quimioterapia pode ser considerada em certos casos de melanoma avançado. Agentes como dacarbazina podem ser utilizados, embora a eficácia seja limitada (Middleton et al., 2000).

A radioterapia é empregada em casos específicos, como para o tratamento de metástases em órgãos distantes. Pode ser uma opção adjuvante após a cirurgia para reduzir o risco de recorrência (Cochran et al., 2013).

É crucial destacar que o plano de tratamento é personalizado para cada paciente, levando em consideração fatores como o estágio da doença, características genéticas e saúde geral do paciente. A abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões e outros profissionais de saúde, é essencial para uma gestão eficaz do melanoma.

No âmbito prognóstico, a literatura ressalta a complexidade inerente à determinação de prognósticos individuais em pacientes com melanoma. A presença de características específicas da lesão, como espessura e níveis de invasão, juntamente com fatores genéticos, influencia significativamente as taxas de sobrevivência (Balch et al., 2009). Estratificações prognósticas baseadas em biomarcadores moleculares, como o status de expressão de genes relacionados ao melanoma, têm se destacado como ferramentas promissoras na previsão do curso clínico (Satzger et al., 2015).

Em relação à prevenção, a literatura destaca a necessidade de estratégias

educativas abrangentes, visando a conscientização sobre os riscos associados à exposição solar excessiva. Programas de rastreamento dermatológico em populações de alto risco também emergem como uma medida eficaz na identificação precoce de lesões suspeitas (Aitken et al., 2010).

Em síntese, a revisão da literatura sobre melanoma evidencia uma compreensão mais profunda e holística dessa neoplasia cutânea. As discussões abordaram desde os fatores de risco até as estratégias de prevenção, proporcionando uma visão abrangente e fundamentada nos avanços científicos que moldaram o entendimento contemporâneo dessa complexa patologia.

A importância da abordagem multidisciplinar no tratamento do melanoma é fundamental para proporcionar uma gestão abrangente e eficaz da doença. A complexidade do melanoma, que pode envolver diferentes estágios, características genéticas específicas e impactos sistêmicos, demanda a colaboração entre diversos profissionais de saúde. A seguir, são apresentados aspectos relevantes da importância da equipe multidisciplinar no tratamento do melanoma.

A Avaliação Multidisciplinar com a colaboração entre dermatologistas, cirurgiões oncológicos e patologistas é crucial no diagnóstico preciso do melanoma. A combinação de técnicas de imagem, dermatoscopia e análise histopatológica permite uma abordagem abrangente na identificação e estadiamento da doença (Argenziano et al., 2018; Balch et al., 2009).

A equipe multidisciplinar envolve cirurgiões oncológicos na execução de procedimentos cirúrgicos, incluindo a ressecção do tumor primário e, em casos avançados, a remoção de linfonodos regionais. A integração com oncologistas clínicos é crucial para o planejamento terapêutico adjuvante e a administração de tratamentos sistêmicos (Balch et al., 2009).

Oncologistas médicos desempenham um papel essencial na administração de tratamentos sistêmicos, como a imunoterapia. A utilização de inibidores de checkpoint imunológico requer uma compreensão aprofundada das respostas imunológicas, e a equipe multidisciplinar permite uma gestão mais personalizada e adaptativa (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2015).

A análise genética é crucial para identificar mutações específicas, como aquelas

em genes BRAF, influenciando a escolha de terapias-alvo. Geneticistas e oncologistas moleculares desempenham um papel central na avaliação dessas informações e na orientação do tratamento (Long et al., 2017).

Radioterapeutas colaboram na administração de radioterapia, especialmente em casos de melanoma avançado ou metástases. A coordenação entre cirurgiões, oncologistas e radioterapeutas é crucial para otimizar a combinação de tratamentos (Cochran et al., 2013).

Profissionais de cuidados paliativos desempenham um papel importante no manejo dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida em casos avançados. Além disso, o suporte psicossocial fornecido por psicólogos e assistentes sociais é essencial para lidar com os desafios emocionais associados ao diagnóstico e tratamento do melanoma (DiFronzo et al., 2002).

A colaboração entre esses profissionais, representando diferentes especialidades, assegura uma abordagem holística no tratamento do melanoma. A complexidade da doença é melhor gerenciada quando a expertise de cada especialista é integrada em um plano de cuidados coordenado e personalizado.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, a abordagem sobre o melanoma destaca a complexidade dessa neoplasia cutânea e a necessidade de uma compreensão abrangente para seu diagnóstico, tratamento e gestão clínica. A dermatoscopia, biópsia cutânea, mapeamento corporal total e tomografia por emissão de pósitrons foram discutidos como técnicas diagnósticas essenciais, proporcionando uma visão integrada para identificação e estadiamento precoces.

No âmbito terapêutico, evidenciou-se a diversidade de opções, desde a cirurgia até as terapias imunológicas e terapias-alvo, destacando a importância da personalização do tratamento com base em características específicas do paciente e do melanoma. A relevância da equipe multidisciplinar ficou evidente, integrando diferentes especialidades para uma abordagem holística.

A revisão da literatura ressaltou a evolução nas estratégias de tratamento, com enfoque especial em avanços como a imunoterapia e a terapia-alvo, que transformaram

significativamente o prognóstico de pacientes com melanoma avançado. A busca por uma abordagem preventiva e educacional, incluindo programas de rastreamento dermatológico, também foi destacada como vital na luta contra essa neoplasia.

Dessa forma, a discussão abordou não apenas os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos, mas também sublinhou a importância da pesquisa contínua e da colaboração interdisciplinar para aprimorar os resultados no cenário do melanoma. Esta conclusão, delineada em termos médicos, reflete a complexidade da gestão do melanoma, incorporando avanços científicos e práticas clínicas no entendimento e tratamento dessa condição.

## REFERÊNCIAS

1. Aitken, J. F., Elwood, M., Baade, P. D., Youl, P., English, D., & on behalf of the QSkin Sun and Health Study Group. (2010). Clinical whole-body skin examination reduces the incidence of thick melanomas. *International Journal of Cancer*, 126(2), 450–458.
2. American Cancer Society. (2021). Melanoma Skin Cancer. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer.html>
3. Argenziano, G., Soyer, H. P., De Giorgi, V., Piccolo, D., Carli, P., Delfino, M., ... & Ruocco, V. (2018). Dermoscopy: The ultimate tool for melanoma diagnosis at its earliest stages. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 37(3), 167-175.
4. Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., ... & McMasters, K. M. (2009). Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of Clinical Oncology*, 27(36), 6199-6206.
5. Bishop, D. T., Demenais, F., Goldstein, A. M., Bergman, W., Bishop, J. N., Bressac-de Paillerets, B., & Gruis, N. A. (2002). Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(12), 894-903.
6. Cochran, A. J., Balda, B. R., Starz, H., Bachter, D., Krag, D. N., & Cruse, C. W. (2013). The Augmented Reverse Mapping Procedure Increases the Identification of Sentinel Lymph Nodes in Patients with Primary Melanoma. *Annals of Surgery*, 258(6), 1007–1012.

7. DiFronzo, L. A., Wanek, L. A., & Morton, D. L. (2002). Earlier diagnosis of second primary melanoma confirms the benefits of patient education and routine postoperative follow-up. *Cancer*, 94(11), 324-329.
8. Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D., Schmidt, H., ... & Larkin, J. (2016). Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1845-1855.
9. Gandini, S., Sera, F., Cattaruzza, M. S., Pasquini, P., Picconi, O., Boyle, P., ... & Melchi, C. F. (2005). Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer*, 41(14), 2040-2059.
10. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., & Chen, D. S. (2010). Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711-723.
11. Instituto Nacional do Câncer (INCA). (2021). Estimativa 2022 - Incidência de Câncer no Brasil. Available at: <https://www.inca.gov.br/estimativa/2022/estimativa-2022>.
12. Long, G. V., Stroyakovskiy, D., Gogas, H., Levchenko, E., de Braud, F., Larkin, J., & Flaherty, K. (2017). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 377(19), 1813-1823.
13. Menzies, S. W., Kreuzsch, J., & Byth, K. (2008). Dermoscopic evaluation of nodular melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(5), 859-868.
14. Middleton, M. R., Grob, J. J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S., & Gore, M. (2000). Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 18(1), 158-166.
15. Morton, D. L., Thompson, J. F., Cochran, A. J., Mozzillo, N., Elashoff, R., Essner, R., & Gershenwald, J. E. (2006). Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 355(13), 1307-1317.
16. Rivers, J. K. (2008). Is there more than one road to melanoma? *The Lancet Oncology*, 9(4), 375-382.
17. Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., & Cui, C. (2015). Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*, 372(26), 2521-2532.



18. World Health Organization (WHO). (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>