



Radiação ultravioleta e carcinogênese

Ultraviolet radiation and carcinogenesis

Flávia Celina SGARBI¹
Elaine Dias do CARMO¹
Luiz Eduardo Blumer ROSA¹

RESUMO

A radiação solar é inegavelmente o principal fator de risco para o aparecimento de câncer de pele, e os indivíduos de pele branca são mais predispostos ao desenvolvimento destas neoplasias. Exposição solar persistente é o fator ambiental que mais contribui para a ocorrência de alterações clínicas e histológicas na epiderme. A pele, quando exposta cronicamente à irradiação solar, sofre transformações que levam ao surgimento de rugas, aspereza, ressecamento, teleangectasias, pigmentação irregular e uma variedade de lesões que podem ser benignas, pré-malignas ou malignas. O processo da carcinogênese é composto por múltiplos fatores. O objetivo deste trabalho foi revisar estes fatores e reforçar a importância da prevenção do câncer de pele com o uso de bloqueadores solares e a não exposição prolongada aos raios ultravioleta.

Termos de indexação: Carcinógenos ambientais. Neoplasias cutâneas. Radiação solar.

ABSTRACT

The basic causative factor of skin cancer is sunlight and fair-skinned people are more prone to develop this neoplasm. Repeated solar exposure is the major environmental

¹ Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal. Av. Eng. Francisco José Longo, 777, Jd. São Dimas, 12245-000, São José dos Campos, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: F.C. SGARBI. E-mail: <blumer@fosjc.unesp.br>.

insult that contributes to clinical and histological epidermal changes. Chronic exposure to sunlight results in skin damages with the onset of wrinkles, harshness, dryness, telangiectases, irregular pigmentation and a variety of lesions that can be benign, precancerous or malignant. The carcinogenic process consists of multiple factors. The purpose of this paper was to review these factors and reinforce the importance of preventing skin cancer by using sunscreens and avoiding prolonged exposure to ultraviolet light.

Indexing terms: Carcinogens, environmental. Skin neoplasms. Solar radiation.

INTRODUÇÃO

Os carcinomas de pele são os tipos de câncer mais comuns em populações brancas em todo o mundo¹ e sua incidência aumenta rapidamente a cada ano devido à excessiva exposição à radiação ultravioleta (UV) solar²⁻³.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCa), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, a neoplasia maligna mais freqüente na população brasileira é o carcinoma cutâneo, correspondendo a cerca de 25% de todas as lesões malignas registradas no País⁴.

Uma função importante da epiderme é promover uma barreira protetora contra as agressões do ambiente, incluindo a radiação UV⁵.

A ação dos raios UV sobre a pele é um processo complexo que está associado com reações químicas e morfológicas. As alterações na epiderme envolvem espessamento da camada espinhosa e retificação da junção dermo-epidérmica. Os queratinócitos começam a demonstrar resistência à apoptose e podem sobreviver por um tempo maior, possibilitando dessa maneira o acúmulo de alterações no DNA e alterações em proteínas, o que facilita o processo da carcinogênese⁶.

A radiação UV, particularmente a UV-B, é um potente carcinógeno, que provoca dano ao ácido desoxirribonucléico (DNA) diretamente ou por meio da formação de radicais livres. Embora reações do tecido como a apoptose e o processo inflamatório protejam a epiderme contra a propagação de células potencialmente cancerígenas, após altas doses de irradiação UV esses eventos agudos podem prejudicar

a arquitetura e a integridade tecidual, levando a uma resposta inflamatória intensa que culmina na ulceração da epiderme e, conseqüentemente, perda da barreira de proteção⁵.

Todos os indivíduos expostos aos raios solares devem se proteger das queimaduras, particularmente as crianças e aquelas pessoas que se queimam facilmente. As precauções incluem: exposição solar somente por curtos períodos e gradualmente, para promover a pigmentação da pele, que age como uma barreira protetora contra a radiação UV; sempre que possível, a pele deve ser protegida da exposição direta por roupas e lugares sombreados, além do uso obrigatório de loções sobre a pele contendo substâncias que bloqueiam a passagem da radiação UV. É importante lembrar que os lábios também são sensíveis à radiação, devendo ser protegidos com protetor solar específico para a área⁷.

O rápido crescimento da incidência do carcinoma de pele está relacionado à combinação dos seguintes fatores: ação da luz UV solar agravada pela depleção da camada de ozônio, aumento da longevidade e mudanças no estilo de vida do homem moderno^{1,3,7}. Os fatores fenotípicos (tipo de pele, cor dos olhos e cabelo, tendência a bronzeamento, queimaduras e sardas), a história pessoal e/ou familiar de câncer de pele e a diminuição da capacidade de reparo do DNA também são fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia⁸⁻⁹.

Câncer de pele

O câncer de pele é classificado em dois grandes grupos: os melanomas e os não-melanomas.

Os não-melanomas incluem o carcinoma de células escamosas e o carcinoma basocelular.

O melanoma é uma neoplasia maligna originada a partir dos melanócitos da pele¹⁰ ou de uma lesão melanocítica benigna pré-existente¹¹. O dano agudo causado pela radiação UV solar tem uma importância etiológica muito maior que a exposição crônica¹¹. A incidência e a mortalidade por melanoma cutâneo vêm aumentando em todo o mundo¹². É uma lesão que deve ser diagnosticada precocemente devido à elevada letalidade, cujo prognóstico é considerado bom quando detectado nos estágios iniciais da lesão⁴.

A incidência de carcinoma é cerca de vinte vezes maior do que a de melanoma, e essa proporção aumenta em países localizados próximos à linha do equador, já que esta população está mais exposta aos efeitos da ação da luz UV solar¹. A região cérvico-facial é a mais acometida pelos cânceres cutâneos, com aproximadamente 20% de melanomas e 80% de carcinomas não-melanomas¹³, principalmente nas áreas funcionais da face como lábios, pálpebras e asa do nariz¹⁴. O dorso das mãos também é uma região freqüentemente acometida, já que é exposto aos raios solares, principalmente em pessoas que trabalham ao ar livre⁷.

O carcinoma de células escamosas pode causar uma destruição local extensa, com potencial para recidivas locais, porém com pouco risco de metástase¹⁵. Quando ocorre está relacionado aos casos recidivantes¹⁶ ou com pacientes imunossuprimidos e irradiados¹⁵. Contudo, realizado o diagnóstico precoce de pequenas lesões, seguido pelo tratamento imediato, a morbidade da doença diminui e o prognóstico torna-se extremamente favorável¹⁷.

Cerca de 80% dos casos de carcinoma basocelular ocorrem na região da cabeça e do pescoço^{9,18}. É uma lesão localmente invasiva e de expansão lenta, que se origina a partir das células basais da pele e seus apêndices. Ocorre principalmente em pacientes do sexo masculino, idosos e leucodermas^{11,18}.

Radiação ultravioleta

A radiação solar consiste em luz de diferentes comprimentos de onda. Quanto menor o comprimento de onda, maior a energia da radiação. Os raios UV estão na faixa de 200nm a 400nm. A radiação UV estimula reações fotoquímicas que têm efeitos importantes sobre a pele humana, dependendo do comprimento de onda e da quantidade de energia⁷. O espectro eletromagnético solar pode ser subdividido em três regiões: UV-A 320-400nm, UV-B 290-320nm e UV-C 200-290nm².

A radiação UV-A, que corresponde a mais de 90% da radiação solar², tem o maior comprimento de onda e uma baixa quantidade de energia UV, e provoca pigmentação próxima à superfície da pele, tendo como principais efeitos o ressecamento e o envelhecimento precoce. A radiação UV-B tem um comprimento de onda menor e uma quantidade de energia maior que a radiação UV-A, causando pigmentação profunda, ressecamento, envelhecimento precoce e câncer de pele. Seus efeitos são mais marcantes do que os da radiação UV-A. A radiação UV-C tem maior potencial de dano à pele, porém não atravessa a camada de ozônio⁷.

Quando a luz UV alcança as células da pele, os diferentes comprimentos de onda começam a exercer seus efeitos: a luz UV-A (UVA-1 e UVA-2) atua principalmente gerando radicais livres que irão posteriormente ser responsáveis pela peroxidação lipídica. Se houver deficiência de vitamina E intracelular, o radical livre irá se combinar com a molécula lipídica e liberar um átomo de oxigênio, iniciando uma peroxidação do lipídeo poliinsaturado que produz moléculas não ativas de peróxido. Estas moléculas de peróxido podem causar dano celular considerável¹⁹. Já a radiação UV-B, embora possa também gerar radicais livres, tem como principal mecanismo de ação a interação direta com o DNA, causando a sua destruição²⁰.

Carcinogênese

O mecanismo envolvido no desenvolvimento de carcinoma pela radiação UV é multifacetado²¹. A

radiação solar pode provocar danos irreversíveis aos melanócitos e queratinócitos muito antes do aparecimento da degeneração do tecido conjuntivo e do câncer de pele². O aumento na produção de melanina e espessamento da camada córnea protege a pele, reduzindo a penetração dos raios UV⁷.

Mutações do DNA mitocondrial induzidas pelos raios UVA provocam uma diminuição na habilidade dessas mitocôndrias em produzir adenosina trifosfato (ATP), levando a um menor fornecimento de energia para a célula²⁰. Acredita-se que as alterações oxidativas no DNA e os efeitos imunossupressores da radiação UV-A contribuam para o desenvolvimento do câncer de pele²², e que a exposição crônica aos raios solares UV-B, em baixas doses, pode resultar em uma predisposição significativa para o desenvolvimento da carcinogênese²³.

A mutação é o principal agente da carcinogênese. Alguns padrões seqüenciais do DNA são mais susceptíveis a sofrerem danos pela radiação UV, como é o caso das bases pirimídicas citosina e timina. Em câncer de pele, a citosina (C) é habitualmente substituída pela timina (T), mas essa mutação só ocorre quando C está próxima de T ou outra C. Algumas vezes, duas citosinas adjacentes (CC) são substituídas por duas timinas (TT). Essa formação de dímeros de timina ocorre quase exclusivamente como resultado da exposição aos raios UV e só é considerada mutação se as bases substituídas na célula-mãe encontram-se também substituídas nas células-filhas²⁴.

Os raios UV provocam o rompimento da dupla hélice do DNA, bloqueando a replicação e a transcrição, causando mutações e desenvolvimento de câncer. Esse tipo de dano provavelmente ocorre o tempo todo. A proliferação das células que sofreram dano em seu DNA pode seguir alguns caminhos: ou o dano é reparado e a célula assume a sua função normal, ou a divisão celular prossegue com o modelo de DNA alterado, ou a célula sofre apoptose e é eliminada do tecido²³.

Os mecanismos de reparo ocorrem devido à ação de enzimas chamadas de endonucleases, que

excisionam as distorções ocorridas na dupla hélice do DNA, promovendo o reparo do defeito por meio das enzimas polimerases e ligases⁷. O xeroderma pigmentoso é uma condição hereditária rara causada por um defeito nos mecanismos de reparo de excisão e/ou no reparo de pós-replicação do DNA, resultando na inabilidade das células epiteliais em reparar os danos induzidos pela luz UV solar, levando ao desenvolvimento precoce do câncer de pele¹¹. A identificação de mutações específicas nos oncogenes e genes supressores de tumor em câncer de pele proporciona evidências da importância da radiação UV na carcinogênese na pele².

Defeito no gene p53 é a forma mais comum de alteração genética em neoplasias humanas²⁵. O gene supressor de tumor TP53 codifica a proteína p53, que funciona como fator de transcrição. Esta proteína regula alguns genes que, eventualmente, podem levar a duas conseqüências: regulação do ciclo celular e apoptose²⁶.

A indução da proteína p53 pode ser vista logo nos primeiros trinta minutos de exposição aos raios UV²⁷. Se ocorrer mutação no gene supressor de tumor TP53, a célula que apresenta dano pelos raios solares não sofre apoptose e adquire uma vantagem proliferativa sobre as células normais, podendo desenvolver queratose actínica. Persistindo a agressão solar, ocorre a formação do carcinoma de células escamosas por causa da instabilidade genética adquirida. Nesse caso, não há reversibilidade da lesão²⁴.

O controle do ciclo celular é feito principalmente por duas classes de proteínas: as quinases dependentes de ciclina (cdk) e as ciclinas, que se ligam às cdk e controlam a taxa de fosforilação das proteínas responsáveis por inúmeros fenômenos que ocorrem na divisão celular. As ciclinas são de dois tipos: ciclinas G₁ e ciclinas M. Esta última se liga à cdk formando um complexo chamado fator promotor da mitose (MPF). Quando aumenta a quantidade de MPF, a célula entra em mitose²⁵.

Exposições agudas à radiação UV podem levar a um dano tecidual devido a apoptose exacerbada, inflamação e necrose²⁸. A proteína

quinase ativadora de mitose p38 é estimulada pela radiação UV. Hildesheim et al.²⁹ estudaram o efeito de um inibidor da proteína p38 (chamado por eles de SB202190) administrado após aplicação aguda de radiação UV-B em ratos. Concluíram que a inibição da ativação da p38 protege significativamente os queratócitos epidérmicos das respostas agudas provocadas pela queimadura solar, que leva à inflamação e hiperproliferação celular.

A proteína p38 tem também um papel importante na ativação da proteína p53. A mediação da apoptose e do processo inflamatório pela proteína p53 é crucial na proteção da integridade da epiderme contra os efeitos cancerígenos da radiação UV²⁸. Os efeitos da inibição da proteína p38 em longo prazo devem ser considerados, pois comprometem a habilidade do organismo em monitorar a integridade das células e eliminar aquelas potencialmente cancerígenas²⁹.

A indução de imunossupressão parece contribuir para os efeitos carcinogênicos da radiação UV^{2,28}, por meio da alteração na capacidade das células de Langherhas irradiadas de apresentarem antígenos aos linfócitos T e pelo aumento na produção de citocinas pelos queratinócitos, que induzem a liberação de fatores imunossupressores e podem levar ao progressivo desenvolvimento de infecções e/ou processos neoplásicos na pele³⁰.

Prevenção

A alta prevalência do câncer de pele e o fato de ele ser passível de prevenção com atitudes simples aumenta a necessidade de realizações de campanhas de prevenção, aos moldes do que é feito para o câncer de mama e contra o tabagismo.

Uma conduta bem estabelecida na prevenção dos danos causados pela radiação solar sobre a pele consiste na aplicação de filtros solares. As novas fórmulas promovem proteção contra a radiação UV-A e UV-B. A eficácia dessas substâncias em prevenir o desenvolvimento de câncer de pele e o envelhecimento precoce foi comprovada por vários estudos encontrados na literatura²⁰.

Contudo, deve-se ter cuidado com o “efeito paradoxal”, ou seja, os usuários de filtro solar com fator de proteção mais alto podem apresentar queimaduras mais graves por sentirem-se mais seguros³¹. É importante lembrar que o filtro solar protege a pele dos raios solares, no entanto, não apresenta efetividade quando prolongada a exposição à radiação UV, devendo ser constantemente reaplicado⁴.

Determinados tipos de roupa podem servir como filtro solar contra a penetração da radiação UV. Chapéu e guarda-sol ajudam a minimizar o dano à pele, ao lábio e ao couro cabeludo. O uso de óculos de sol também é muito importante⁴. Os raios solares entre 10 e 15 horas devem ser evitados, pois a intensidade dos raios UVA e UVB do sol que atingem a Terra é maior nesse intervalo³⁰.

CONCLUSÃO

A incidência de câncer de pele vem aumentando nas últimas décadas; a radiação UV é a causa principal do desenvolvimento dessa doença; a identificação de mutações específicas em oncogenes e genes supressores de tumor confirmam a ação mutagênica da radiação UV sobre o câncer de pele; a indução de imunossupressão parece contribuir para a progressão da doença; o uso de protetor solar contra os raios UV é o meio mais efetivo para prevenir o câncer de pele.

REFERÊNCIAS

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol Suppl.* 2002; 146(61):1-6.
2. Quinn AG. Ultraviolet radiation and skin carcinogenesis. *Br J Hosp Med.* 1997; 58(6):261-4.
3. Bäckvall H, Wolf O, Hermelin H, Weitzberg E, Pontén F. The density of epidermal p53 clones is higher adjacent to squamous cell carcinoma in comparison with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2004; 150(2):259-66.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativas de incidência e mortalidade de câncer no Brasil [acesso 2006 abr 1]. Disponível em:

- http://www.inca.gov.br/estimativas/2006/tbregioes_consolidado.asp
5. Hildesheim J, Awwad RT, Fornace, AJJ. p38 mitogen activated protein kinase inhibitor protects the epidermis against the acute damaging effects of ultraviolet irradiation by blocking apoptosis and inflammatory responses. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004; 122(2):497-502.
 6. Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, Gniadecki R. Skin aging and natural photoprotection. *Micron.* 2004; 35(3):185-91.
 7. Thornhil MH. The sun, the ozone layer and the skin: the role of ultraviolet light in lip and skin cancer. *Dental Update.* 1993; 20(6):236-40.
 8. Nora AB, Panarotto D, Lovatto L, Boniatti MM. Frequência de aconselhamento para prevenção de câncer da pele entre as diversas especialidades médicas em Caxias do Sul. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(1):45-51.
 9. Rawashdeh MA, Matalka I. Basal cell carcinoma of the maxillofacial region: site distribution and incidence rates in Arab/Jordanians, 1991 to 2000. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(2):145-49.
 10. Carvalho CA, Cunha ME, Giugliani R, Bakos L, Ashton-Prolla P. Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do Brasil. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(1):53-60.
 11. Neville BW, Damm DD, Allen CM. Doenças dermatológicas. In: Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editores. *Patologia oral e maxilofacial.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p.528-78.
 12. Fernandes NC, Cuzzi T, Calmon R, Silva CSC, Maceira JP. Melanoma cutâneo: estudo prospectivo de 65 casos. *An Bras Dermatol.* 2005; 80(1):25-34.
 13. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol.* 2003; 149(6):1200-6.
 14. Rhee JS, Loberiza FR, Matthews BA, Neuburg M, Smith TL, Burzynski M. Quality of life assessment in nonmelanoma cervicofacial skin cancer. *Laryngoscope.* 2003; 113(2):215-20.
 15. Rinker MH, Fenske NA, Scalf LA, Glass LF. Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Control.* 2001; 8(4):354-63.
 16. Lohmann CM, Solomon AR. Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2001; 8(1):27-36.
 17. Graells J. The risk and risk factors of a second non-melanoma skin cancer: a study in a Mediterranean population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18(2):142-7.
 18. Vries E, van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruij FR, Coebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol.* 2005; 152(3):481-8.
 19. Salgado JM. Nutrição na terceira idade. In: Brunetti R, Montenegro LF, editores. *Odontogeriatría-noções de interesse clínico.* São Paulo: Artes Médicas; 2002. p.61-70.
 20. Benenburg M, Plettenberg H, Krutmann J. Photoaging of human skin. *Photodermathol Photoimmunol Photomed.* 2000; 16(6):239-44.
 21. Rudolph R, Zelac D. Squamous cell carcinoma of the skin. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114(6):82-94.
 22. Berking C, Takemoto R, Binder RL, Hartman SM, Ruitter DJ, Gallagher PM, et al. Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. *Carcinogenesis.* 2002; 23(1):181-7.
 23. Mitchell DL, Greinert R, Gruij FR, Guikers KLH, Breitbart EW, Byrom M. et al. Effects of chronic low-dose ultraviolet B radiation on DNA damage and repair in mouse skin. *Cancer Res.* 1999; 59(15):2875-84.
 24. Wikonkal NM, Brash DE. Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999 ; 4(1):6-10.
 25. Brasileiro Filho G, Guimarães RC, Bogliolo L. Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular. In: Brasileiro Filho G, editor. *Patologia geral.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1998. p.148-92.
 26. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992; 358(6381):15-6.
 27. Maltzman W, Czyzyk L. UV irradiation stimulates levels of p53 cellular tumor antigen in nontransformed mouse cells. *Mol Cell Biol.* 1984; 4(9):1689-94.
 28. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. *Immunol Cell Biol.* 2001; 79(6):547-68.
 29. Hildesheim J, Bulavin DV, Anver MR, Alvord WG, Hollander C, Vardanian L, et al. Gadd45a protects against UV irradiation-induced skin tumors, and promotes apoptosis and stress signaling via MAPK and p53. *Cancer Res.* 2002; 62(24):7305-15.
 30. Juchem PP, Hochberg J, Winogron A, Ardenghy M, English R. Riscos à saúde da radiação ultravioleta. *Rev Bras Cir Plast [periódico online];* 1998 [acesso 2005 abr 14]; 13(2). Disponível em: http://cirurgiaplastica.org.br/revista/indice/vol13_n2/ultravioleta
 31. Souza SRP, Fischer FM, Souza JMP. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. *Rev Saúde Pública.* 2004; 38(4):588-98.

Recebido em: 24/11/2006

Versão final reapresentada em: 13/9/2007

Aprovado em: 10/10/2007