




## CAPÍTULO 3

# SISTEMA PURINÉRGICO EM TUMORES CUTÂNEOS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.486162606013>

### **Betina Drehmer da Rosa**

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil. CV: <https://lattes.cnpq.br/3609048396401649>.

### **Carlos Sérgio Praça Consalter**

Médico, departamento de Cirurgia Plástica, Chapecó-SC, Brasil.  
CV: <http://lattes.cnpq.br/3987058510891459>.

### **Luiza de Oliveira**

Discente do Curso Técnico em Informática Integrado ao Ensino Médio do Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), Chapecó-SC, Brasil. CV: <https://lattes.cnpq.br/0651914208946139>.

### **Adinei Abadio Soares**

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Enfermeiro especialista em oncologia. Chapecó-SC, Brasil. CV: <http://lattes.cnpq.br/8546489496709575>.

### **Yenidis Teilor Scheibel**

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil. CV: <http://lattes.cnpq.br/8382161505977437>.

### **Emeline Moraes de Oliveira**

Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil. CV: <http://lattes.cnpq.br/5968019078060823>.

### **Ivo Andrey Santin**

Médico, departamento de Clínica Médica, preceptor do curso de medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Maravilha-SC, Brasil. CV: <http://lattes.cnpq.br/7500963278737839>.

### **Débora Tavares de Resende e Silva**

Docente na Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó-SC, Brasil. CV: <http://lattes.cnpq.br/6093255618062496>.

**RESUMO:** É reconhecido pela comunidade científica que a pele é um órgão importante do corpo humano e que, dentre outras finalidades, tem a função de atuar como uma barreira indispensável para a proteção contra infecções e agressões dos fatores externos ao organismo. O sistema purinérgico está diretamente associado ao desenvolvimento das Neoplasias Cutâneas (NC), as quais podem comprometer a função do tecido epitelial e a integralidade do organismo ou afetar outras regiões do corpo pelo processo de metástase. **Objetivo:** Este estudo busca analisar a atuação e os efeitos das enzimas, moléculas e receptores purinérgicos no contexto das NC. **Metodologia:** A seleção dos artigos foi realizada nos bancos de dados PubMed, SCOPUS (Elsevier) e SciELO, na busca foi associado os descritores previamente definidos. **Resultados:** A integralidade da pele pode ser comprometida por lesões provocadas pelas Neoplasias Cutâneas (NC), isso porque o câncer de pele pode invadir tecidos epiteliais, lesar as camadas da pele e assim afetar a integridade da derme e epiderme. Igualmente, as NC malignas podem proporcionar outros danos ao organismo pela capacidade de invadir tecidos adjacentes ou prejudicar órgãos distantes pela metástase de células epiteliais cancerígenas. Nesse contexto, o sistema purinérgico é um fator importante, pois ele está diretamente associado à progressão das NC, principalmente devido a capacidade de estimular a divisão de células neoplásica, inflamação no tecido tumoral ou adjacente à neoplasia, promoção de fatores pró-tumoral e metástase comprometendo órgão, como cérebro e fígado. **Conclusão:** A melhor compreensão das funções do sistema purinérgico e do efeito dele nas NC pode resultar em métodos capazes de potencializar o tratamento contra o câncer e melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados.

## Purinergic System in Cutaneous Tumors

**ABSTRACT:** It is recognized by the scientific community that the skin is an important organ of the human body and that, among other purposes, it acts as an indispensable barrier for protection against infections and aggressions from external factors to the organism. The purinergic system is directly associated with the development of Cutaneous Neoplasms (CN), which can compromise the function of epithelial tissue and the integrity of the organism or affect other regions of the body through the process of metastasis. **Objective:** This study seeks to analyze the action and effects of purinergic enzymes, molecules, and receptors in the context of CN. **Methodology:** The selection of articles was carried out in the PubMed, SCOPUS (Elsevier), and SciELO databases, using previously defined descriptors. **Results:** The integrity of the skin can be compromised by lesions caused by Cutaneous Neoplasms (CN), because skin cancer can invade epithelial tissues, damage the skin layers, and thus affect the integrity of the dermis and epidermis. Similarly, malignant neoplasms can cause further damage to the body through their ability to invade adjacent

tissues or harm distant organs through metastasis of cancerous epithelial cells. In this context, the purinergic system is an important factor, as it is directly associated with the progression of neoplasms, mainly due to its ability to stimulate neoplastic cell division, inflammation in the tumor tissue or tissue adjacent to the neoplasm, promotion of pro-tumor factors, and metastasis affecting organs such as the brain and liver. Conclusion: A better understanding of the functions of the purinergic system and its effect on neoplasms may result in methods capable of enhancing cancer treatment and improving the quality of life of affected patients.

**PALAVRAS-CHAVE:** derme; epiderme; neoplasias; câncer; sistema purinérgico.

## INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano com aproximadamente 2 metros quadrados e corresponde a cerca de 15% do tecido corporal. Ela é composta por várias camadas que atua como uma barreira que protege o organismo contra as agressões e intempéries presentes no meio ambiente externo ao corpo. Além disso, o tecido cutâneo contribui para a regulação adequada da temperatura corporal, manutenção da hidratação e outras funções vitais, como proteção contra lesões mecânicas, radiações, substâncias tóxicas e infecções (Dąbrowska *et al.*, 2024).

Os tumores de pele se tratam das neoplasias mais comum em seres humanos, constituídos por uma diversidade de tipos histológicos, principalmente os tipos não-melanoma, como os carcinomas basocelulares e os carcinomas espinocelulares, que raramente se disseminam. Por outro lado, os melanomas são os cânceres de pele mais agressivos, que derivam de melanócitos. A patogênese dos diversos subtipos histológicos já foi associada a mutações de diferentes genes e vias de transcrição, que também variam de acordo com o sítio anatômico (Wild; Weiderpass; Stewart, 2020; INCA, 2021).

Os diferentes tipos de câncer de pele compartilham do mesmo fator de risco principal, que é a exposição à radiação ultravioleta (RUV), especialmente o subtipo UVB, que está associado à mutação genética direta e à criação de um microambiente tumoral (TME) imunossupressor, que favorece a carcinogênese. Embora o efeito cumulativo pela exposição crônica esteja associado ao desenvolvimento dos diversos subtipos histológicos, é relacionado principalmente ao câncer espinocelular, enquanto o histórico de uma ou mais queimaduras durante a infância está mais associado aos tipos basocelulares e melanomas. Outros fatores de risco associados à exposição solar incluem menor capacidade de pigmentação da pele, cabelo ruivo e presença de sardas, idade avançada, imunossupressão, aspectos laborais e culturais. O fator laboral também inclui exposição a elementos, como arsênico, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e radiação ionizante (Wild; Weiderpass; Stewart, 2020; INCA, 2021).

A investigação das principais mutações relacionadas aos cânceres de pele, em especial, aos melanomas, tem possibilitado o avanço no desenvolvimento de terapias adjuvantes e neoadjuvantes para o tratamento de casos avançados. Nesse sentido, em relação aos melanomas, a base científica cresce progressivamente em busca das melhores indicações de imunoterapia, com melhores resultados e menores frequências de efeitos adversos. Contudo, embora haja clareza de um futuro promissor, com muitas terapias já aprovadas, ainda são necessários ajustes, como padronizar parâmetros terapêuticos, definir critérios para seleção de pacientes, precisar eventos adversos e avaliar a real necessidade de tratamento adjuvante (Junior *et al.*, 2024).

Os cânceres de pele não melanoma também têm sido investigados, mesmo que apenas uma parcela reduzida apresente agressividade e recorrência. Para os carcinomas basocelulares, existe potencial para as terapias neoadjuvantes, principalmente alvejando a via Sonic Hedgehog. Entretanto, os espinocelulares apresentam mais desafios, por sua alta carga mutacional, devido a exposições acumuladas à RUV (Junior *et al.*, 2024).

Em meio ao cenário oncológico, torna-se relevante investigar a carcinogênese, o microambiente e os mecanismos tumorais, em vista de compreender possíveis mecanismos de evolução e resistência, além de buscar potenciais marcadores biológicos relevantes. Os estudos das diferentes vias de sinalização celular têm possibilitado o avanço na terapêutica e no diagnóstico dos diversos tipos de câncer. Um dos sistemas que tem sido progressivamente explorado é o da sinalização purinérgica, que funciona a partir da interação entre nucleotídeos ou nucleosídeos extracelulares, seus receptores específicos e as enzimas que os catabolizam, gerando a cascata da via purinérgica. Seu papel nos tumores é diverso e está associado a diferentes características tumorais (Di Virgilio *et al.*, 2024).

No contexto da identificação precoce de lesões que contém características compatíveis com o melanoma pode ser empregado a regra do ABCD, que foi proposta pela primeira vez no ano de 1985 por Robert Friedman e aprimorada posteriormente com a inclusão do (E). Esse método considera que o profissional de saúde deve verificar a assimetria da lesão (A), irregularidade na borda da lesão (B), variação de cor da lesão (C), diâmetro da lesão que normalmente é maior que 6 mm (D) e evolução da lesão (E). Evidências apontam que o maior número de sinais identificados na regra do ABCDE corresponde à maior suspeita clínica de que a lesão seja realmente um melanoma maligno. Porém, essa regra isolada não é suficiente para diagnosticar os melanomas, principalmente porque muitos casos de melanomas malignos em estágios iniciais não são identificados pela regra do ABCDE, por exemplo, o melanoma maligno *in situ*. Para mais, os sinais dessa regra do ABCDE também podem ser identificados em lesões benignas, como a ceratose seborréica e o lentigo solar (Duarte *et al.*, 2021).

## TUMORES CUTÂNEOS

### Tipos de tumores cutâneos no Brasil:

Tumores cutâneos são manifestações de crescimento anormal das células da pele, podendo ser malignos ou benignos (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2025). Em relação aos tumores malignos, tais crescimentos anormais se dividem em não-melanomas e melanomas. Os não-melanomas, expressivamente mais comuns no Brasil, são menos agressivos e frequentemente curados mediante tratamento precoce. Dois tipos representam a maioria dos casos de não melanomas, são eles carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular (Ministério Da Saúde, 2025).

O carcinoma basocelular (CBC) representa 80% dos casos de câncer de pele não melanoma, e corresponde a uma lesão formada nas células basais, na camada mais profunda da epiderme. Ocorre principalmente em áreas expostas frequentemente ao sol, sendo 64% dos casos na região da cabeça. Seu tipo mais comum é o nódulo ulcerativo, uma pápula vermelha, brilhosa, com uma crosta central, que pode sangrar facilmente. É dividido em seis subgrupos: superficial e nodular, considerados de risco baixo, e pigmentado, esclerodermiforme, infiltrativo, micronodular e basoescamoso, de mais alto risco (Gruber *et al*, 2024).

Já o carcinoma espinocelular (CEC), se desenvolve nas células escamosas da epiderme. É considerado de maior gravidade que o CBC devido à possibilidade de metástase. Frequentemente, se apresenta como uma ferida espessa e descamativa, que sangra eventualmente e não cicatriza (Gruber *et al*, 2024; Ministério Da Saúde, 2025).

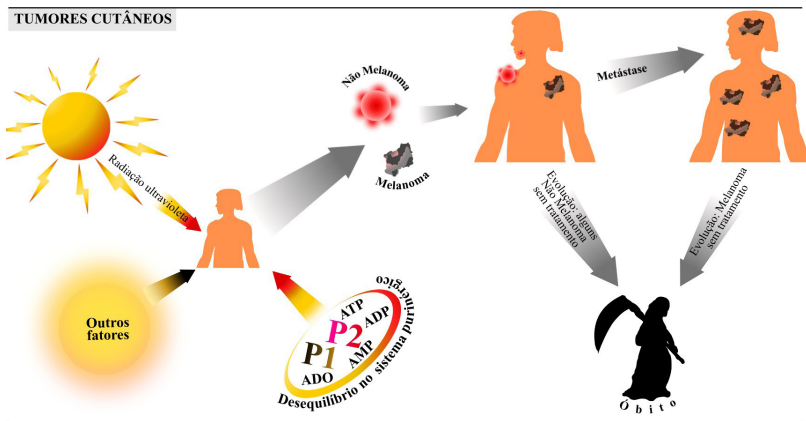
Os melanomas, por sua vez, correspondem a apenas 3% dos casos de neoplasia cutânea maligna diagnosticados no Brasil (Ministério Da Saúde, 2025). Embora apresentem o pior prognóstico devido ao alto potencial metastático, as chances de cura chegam a 90% quando o diagnóstico é realizado precocemente (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2025). São tumores que se desenvolvem nos melanócitos, células responsáveis pela produção de pigmento (Barcala *et al*, 2023). Assemelham-se a nevos acastanhados e podem ser identificados, também, pela mudança de cor e tamanho em pintas ou sinais já existentes (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2025). Os melanomas são subdivididos em quatro subtipos principais: melanoma cutâneo, melanoma acral, melanoma mucoso e melanoma uveal (Rabbie *et al*, 2019).

### Epidemiologia no Brasil e no Mundo

No Brasil, o câncer de pele é a neoplasia maligna de maior incidência, representando aproximadamente 30% de todos os tumores malignos diagnosticados

no país (Ministério Da Saúde, 2025). A maior frequência da doença é observada entre indivíduos de pele clara, especialmente a partir da quarta década de vida, o que reflete os efeitos da exposição solar cumulativa ao longo dos anos (Ministério Da Saúde, s.d.; INCA, 2023). Embora os carcinomas basocelular e espinocelular apresentem baixa letalidade quando diagnosticados precocemente, estudos indicam aumento da morbimortalidade por câncer de pele na última década, com tendências heterogêneas entre as regiões brasileiras e maior impacto observado na população idosa (Nascimento *et al.*, 2021)

Padrões epidemiológicos semelhantes aos observados no Brasil são descritos globalmente, com o câncer de pele figurando entre as neoplasias mais frequentes. Estimativas internacionais indicam mais de 1,5 milhão de novos casos diagnosticados em 2022, com acentuada heterogeneidade na distribuição geográfica, refletindo diferenças ambientais, fenotípicas e comportamentais entre as regiões (OMS/IARC, 2024). Dados do GLOBOCAN 2022 apontam que o melanoma cutâneo foi responsável por aproximadamente 331.722 novos diagnósticos e 58.667 óbitos no mesmo período, enquanto os cânceres de pele não melanoma concentraram mais de um milhão de novos casos em escala mundial (Wang *et al.*, 2025). As maiores taxas de incidência são observadas em países com elevada exposição à radiação ultravioleta e predominância de indivíduos de pele clara, como Austrália, Nova Zelândia, Estados Unidos e regiões da Europa, reforçando o papel da radiação ultravioleta como principal fator de risco ambiental associado ao desenvolvimento do câncer de pele (Figura 1). Diante desse cenário, a compreensão dos mecanismos celulares e moleculares que modulam o comportamento tumoral, incluindo sistemas de sinalização envolvidos na inflamação, proliferação e progressão tumoral, como o sistema purinérgico, torna-se essencial para explicar a heterogeneidade biológica dos tumores cutâneos (OMS/IARC, 2024).



**Figura 1** - O desequilíbrio no sistema purinérgico juntamente com outros fatores oncogênicos promovem o desenvolvimento dos tumores cutâneos. Em tumores mais agressivos é necessário iniciar o tratamento precocemente para evitar desfechos desfavoráveis para o paciente.

## EXPRESSÃO E ATIVIDADE PURINÉRGICA NOS TUMORES CUTÂNEOS

A sinalização purinérgica é uma rede complexa de comunicação celular, em que as purinas - principalmente o ATP (trifosfato de adenosina) e a ADO (adenosina) - atuam em diversos processos fisiológicos. Normalmente, o ATP é intracelular, entretanto, quando há algum estresse no organismo, tal como inflamação, isquemia e malignidade, essa molécula vai para o ambiente extracelular por meio de exocitose ou por canais de junção comunicante, e, com isso, promove sinais pró- inflamatórios, ativando células do sistema imune inato e adaptativo (Allard *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2021). A partir disso, para evitar danos teciduais por inflamação excessiva, as enzimas CD39 (NTPDase1) e CD73 (ecto-5'-nucleotidase) regulam o organismo. A enzima CD39 hidrolisa o ATP/ADP em AMP e a CD73 converte o AMP em adenosina, que possui efeitos predominantemente imunossupressores e protetores (Allard *et al.*, 2017; Gardani *et al.*, 2024).

Entretanto, no microambiente tumoral, há uma exaustão metabólica das células de defesa, facilitando a sobrevivência do tumor devido a alta expressão de CD39 e CD73. Com a grande quantidade dessas enzimas, há uma alta taxa de transformação do ATP celular em adenosina, gerando uma inibição da atividade de células T efetoras e células NK no microambiente tumoral, promovendo a imunossupressão e, dessa forma, facilitando o crescimento dos tumores. Ademais, a hipóxia tumoral favorece essa rede metabólica, propiciando a formação de tumores fenotipicamente mais agressivos e angiogênicos (Allard *et al.*, 2017; Gardani *et al.*, 2024; Huang *et al.*, 2021).

Os tumores CEC (carcinoma espinocelular cutâneo) são um grande exemplo do aumento da expressão dos níveis dessas enzimas. Em humanos, comparando uma pele saudável e uma com CEC, a que apresenta esse tipo de tumor expressa níveis elevados de CD39 (Whitley *et al.*, 2021). Entretanto, a pele exposta cronicamente a luz solar, e por consequência à RUV (radiação ultravioleta), demonstra também um aumento da expressão de CD39, sugerindo que a RUV tem uma correlação com a expressão dessa enzima (Whitley *et al.*, 2021).

Portanto, a concentração de ATP extracelular e seus metabólitos, incluindo a ADO, é maior em peles expostas a RUV e peles com CEC, devido a ação do CD39 nas células T da pele. Com isso, o aumento da ADO extracelular regula negativamente a expressão de NAP1L2 - proteína de montagem de nucleossomos que demonstra ser importante no reparo de danos da RUV no DNA - em queratinócitos, levando ao acúmulo de danos do DNA devido à baixa expressão desta proteína supressora, induzindo à oncogênese (Whitley *et al.*, 2021).

Estudos científicos recentes indicam que o bloqueio das enzimas do CD39 e CD73 do sistema purinérgico é um mecanismo promissor para combater o crescimento

das neoplasias cutâneas e evitar a ocorrência de metástases. Esse bloqueio evita que o ATP seja convertido em ADP, AMP e ADO de forma que isso aumenta a atividade das células NK e células CD8+ para combater as metástases e o crescimento dos tumores (Braga *et al.*, 2024).

Além da ação das enzimas, outro ponto de destaque do sistema purinérgico são os receptores purinérgicos do tipo 2 (P2), entre eles estão o P2XR, que são os receptores de canais iônicos controlados por ligantes, e o P2YR, que são os receptores acoplados à proteína

G. Desses, existem sete P2XR e oito P2YR, que praticamente expressam-se em todas as células de mamíferos. Quando o ATP está extracelular ele é capaz de se ligar a esses receptores e desencadear efeitos inflamatórios (Allard *et al.*, 2017). Nesse sentido, a ativação do receptor purinérgico P2X7 demonstrou ter um papel importante na promoção da metástase ao estimular a liberação de exossomos pró-metastáticos e microvesículas com miRNAs que favorecem o desenvolvimento dos melanomas (Pegoraro *et al.* 2021).

Especificamente, ainda em tumores cutâneos do tipo CEC, o receptor P2RY6 demonstra um importante papel na proteção da pele. Já foi descrito que a deleção do P2RY6 levou a inflamação aguda, acúmulo de danos ao DNA e proliferação acelerada de tumores de pele, devido a ativação da via de sinalização PI3K/AKT, o que desencadeou hiperplasia cutânea e carcinogênese induzidas por RUV do tipo B. Já quando expresso, o receptor P2RY6 regula positivamente o Reparo por Excisão de Nucleotídeos (NER), influenciando a ubiquitinação e a expressão da proteína Xeroderma Pigmentosum (XPC), facilitando a eliminação de danos ao DNA. Com isso, pode-se haver novas abordagens terapêuticas, utilizando a seletividade desse receptor em tumores cutâneos (Xu *et al.*, 2025).

## CONCLUSÃO

Os tumores cutâneos afetam milhões de pessoas todos os anos no mundo e muitos pacientes morrem em decorrência do agravamento da doença, como comprometimento das estruturas epiteliais e metástases para órgãos e estruturas vitais. O desenvolvimento dessas neoplasias está associado a causas multifatoriais, como ambientais, comportamentais, moleculares e genéticos.

Igualmente, o sistema purinérgico tem relação direta com a oncogênese, pois sabe-se que o ATP, ADP e AMP ou ADO, ativam diversos receptores da família P2 e P1 respectivamente para promover a invasão tumoral, crescimento e metástase dos tumores cutâneas. Apesar dos recentes e promissores avanços do conhecimento científico sobre os receptores purinérgicos no campo da progressão tumoral, ainda faz-se necessário desenvolver pesquisas clínicas intervencionistas, medicamentos e/ou métodos científicos capazes de manipular os receptores purinérgicos no tratamento contra as metástases e o desenvolvimento dos tumores cutâneos em benefício do paciente.



## REFERÊNCIAS

ALLARD, B. *et al.* The ectonucleotidases CD 39 and CD 73: Novel checkpoint inhibitor targets. **Immunological Reviews**, v. 276, n. 1, p. 121–144, mar. 2017.

BARCALA, A. *et al.* MELANOMA: UMA ANÁLISE ABRANGENTE. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 4856–4869, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n5p4856-4869.

BRAGA G. *et al.* Cutaneous melanoma and purinergic modulation by phenolic compounds. **Purinergic Signal**. 2024 Dec;20(6):581-593. doi: 10.1007/s11302-024-10002-5.

BRASIL. Ministério da Saúde. Câncer de pele representa 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Brasília, fev. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-com-ciencia/noticias/2025/fevereiro/cancer-de-pele-representa-30-de-todos-os-tumores-malignos-registrados-no-pais>. Acesso em: 03 dez. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Câncer de pele. Brasília: **Ministério da Saúde**, s.d. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-pele>. Acesso em: 03 dez. 2025.

DĄBROWSKA A. K. *et al.* The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. **Skin Res Technol**. 2018 May;24(2):165-174. doi: 10.1111/srt.12424.

DI VIRGILIO, F. *et al.* Overview of the role of purinergic signaling and insights into its role in cancer therapy. **Pharmacology & therapeutics**, v. n. 262, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108700>. Acesso em: 02 jan 2026.

DUARTE A. F. *et al.* Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. **Eur J Dermatol**. 2021 Dec 1;31(6):771-778. doi: 10.1684/ejd.2021.4171.

GARDANI, Carla Fernanda Furtado *et al.* The potential role of purinergic signaling in cancer therapy: perspectives on anti-CD73 strategies for prostate cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1455469, 17 set. 2024.

GRUBER, C. R. *et al.* Câncer de pele não melanoma: revisão integrativa. **SciELO Preprints**, 2024. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.7766

HUANG, Zhao *et al.* From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, n. 1, p. 162, 28 abr. 2021.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2025.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Deteção Precoce do Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer>. Acesso em 01 jan 2026.

JUNIOR, D. S. R. L. *et al.* Emerging Indications for Neoadjuvant Systemic Therapies in Cutaneous Malignancies. **Medical sciences** (Basel, Switzerland) v. 12, n. 3, p. 35, jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medsci12030035>. Acesso em: 02 jan 2026.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – OMS/IARC. Skin cancer: global estimates 2022. Lyon: **WHO/IARC**, 2024. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/en> Acesso em: 10 dez. 2025.

PEGORARO A. *et al.* P2X7 promotes metastatic spreading and triggers release of miRNA-containing exosomes and microvesicles from melanoma cells. **Cell Death Dis.** 2021Nov 16;12(12):1088. doi: 10.1038/s41419-021-04378-0.

RABBIE, R. *et al.* Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities. **Journal of Pathology**, [s. l.], v. 247, n. 5, p. 539-551, abr. 2019. DOI: 10.1002/path.5213. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/path.5213>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. Câncer da pele. Rio de Janeiro: SBD, 2025. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/doencas/cancer-da-pele/>. Acesso em: 2 jan.2026.

NASCIMENTO, M. I. do; MORAES, J. R. F. C. de.; SILVA, E. R. C. .; MOTA, M. G. G.; GUIMARÃES, R. M. . Tendências na Mortalidade por Câncer de Pele não Melanoma no Brasil e suas Macrorregiões. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. l.], v. 68, n. 1, p. e-022083, 2021. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.2083. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/2083>. Acesso em: 12 dez. 2025.

WANG, M. *et al.* Recent global patterns in skin cancer incidence, mortality, and prevalence: **GLOBOCAN** 2022 analysis, 2025. PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39682020/>. Acesso em: 12 dez. 2025.

WHITLEY, M. J. *et al.* ENTPD1 (CD39) Expression Inhibits UVR-Induced DNA Damage Repair through Purinergic Signaling and Is Associated with Metastasis in Human Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 141, n. 10, p. 2509–2520, out. 2021.

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. (ed.) World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: **International Agency for Research on Cancer**, 2020. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Acesso em: 19 set. 2022.

XU, P. *et al.* *P2RY6* deletion promotes UVB -induced skin carcinogenesis by activating the PI3K / AKT signal pathway. **Cancer Science**, v. 116, n. 1, p. 56–66, jan. 2025.