



Úlcera de Marjolin: a importância do diagnóstico e excisão precoces

Marjolin ulcer: the importance of early diagnosis and excision

NATHÁLIA NUNES
RODOVALHO^{1*}

LARISSA ROCHA ALÍPIO
DUARTE¹

ISADORA SENNA
GUIMARÃES²

INGRID HOVSEPIAN DE
SOUZA²

LUANA OLIVEIRA
MAGALHÃES³

MANOEL PEREIRA DA SILVA
NETO⁴

■ RESUMO

Introdução: A úlcera de Marjolin é uma doença rara, caracterizada pela malignização de feridas crônicas que apresentaram distúrbios cicatriciais, muitas vezes devido à irritação crônica e a traumas repetitivos nesta área. O diagnóstico é realizado sobretudo através da história clínica e de exame histopatológico. Os diagnósticos diferenciais de outras doenças que cursam com úlceras devem sempre ser pesquisados e afastados. **Método:** O presente trabalho apresenta uma revisão bibliográfica, a fim de elucidar a relevância do tema para acadêmicos de medicina, médicos e enfermeiros, com o propósito de auxiliar no diagnóstico precoce. **Resultados:** Foram selecionados 9 estudos observacionais para compor a discussão. **Conclusão:** O tratamento mais eficaz desta condição é o cirúrgico, e o esvaziamento linfonodal é sugerido em alguns casos. A quimioterapia não demonstrou resultados satisfatórios, enquanto a radioterapia é utilizada em casos selecionados. O diagnóstico e a excisão devem ser feitos precocemente para melhor desfecho clínico, visto a rapidez da evolução, o prejuízo tecidual e pior prognóstico.

Descritores: Carcinoma de células escamosas; Úlcera cutânea; Procedimentos cirúrgicos reconstrutivos; Diagnóstico precoce; Ferimentos e lesões; Queimaduras.

■ ABSTRACT

Introduction: Marjolin's ulcer is a rare disease characterized by the malignancy of chronic wounds that present healing disorders, often due to chronic irritation and repetitive trauma in this area. The diagnosis is made mainly through clinical history and histopathological examination. The differential diagnoses of other diseases that course with ulcers must always be researched and ruled out. **Method:** The present work presents a bibliographic review to elucidate the subject's relevance for medical students, physicians and nurses, to assist in early diagnosis. **Results:** Nine observational studies were selected to compose the discussion. **Conclusion:** The most effective treatment for this condition is surgery, and lymph node dissection is suggested in some cases. Chemotherapy has not shown satisfactory results, while radiotherapy is used in selected cases. Given the rapid evolution, tissue damage, and worse prognosis, diagnosis, and excision should be performed early for a better clinical outcome.

Keywords: Carcinoma, squamous cell; Skin ulcer; Reconstructive surgical procedures; Early diagnosis; Wounds and injuries; Burns.

Instituição: Centro
Universitário de Belo Horizonte,
Belo Horizonte, MG, Brasil.

Artigo submetido: 27/10/2021.
Artigo aceito: 7/4/2022.

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.5935/2177-1235.2023RBCP0654-PT

INTRODUÇÃO

A úlcera de Marjolin (UM), também denominada carcinoma cicatricial, é uma lesão primariamente descrita em 1928 pelo cirurgião francês Jean Nicholas Marjolin, após a observação de lesões tumorais originadas a partir

de cicatrizes de queimaduras. A incidência é de 0,77 a 2%^{1,2}. Quanto ao tempo de progressão, considera-se uma forma crônica quando o tempo de evolução da lesão é superior a 12 meses. A média de tempo de transformação maligna é, em geral, superior a 30 anos³⁻⁵. Apesar de a evolução, na maioria dos casos, ser lenta, o diagnóstico

¹ Centro Universitário de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brasil.

³ Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.



precoce é essencial, visto que, nos estágios iniciais, o tumor maligno é passível de excisão com reconstruções menos complexas⁶.

O diagnóstico da úlcera de Marjolin é feito através da história clínica do paciente, da apresentação da lesão e da histopatologia. Apesar da história prévia de queimaduras ser a causa mais frequente, outros fatores como úlceras por pressão, úlceras por afecções dermatológicas, lesões por insuficiência vascular, úlceras por diabetes, entre outros, são indicativos preditores³.

Histopatologicamente, pode ser classificada em carcinoma espinocelular (CEC), este desenvolvido em populações brancas sobretudo após exposição a raios ultravioleta, carcinoma basocelular (CBC), melanoma, sarcoma e outros tipos celulares raros⁷. Possui amplo espectro de diagnósticos diferenciais, tais como doenças infecciosas ulcerativas como sífilis em estágio terciário, leishmaniose tegumentar americana, esporotricose e hanseníase.

O tratamento da úlcera de Marjolin é um processo que requer conhecimento e preparo. O tratamento mais específico é o cirúrgico, já a radioterapia é recomendada em casos particulares e a quimioterapia demonstrou pouca eficácia^{1,8}.

OBJETIVO

O propósito do presente trabalho é fazer uma revisão desta condição, destacando a história, o exame físico, os cuidados locais, o tratamento clínico e cirúrgico e sua repercussão no prognóstico e na qualidade de vida.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão da literatura, baseada em estudos originais e *trials*, com ou sem sistematização, publicados entre os anos de 2005 e 2020, em inglês e português. A busca se deu nas bases de dados Medline e SciELO, valendo-se dos descritores “*Squamous Cell Carcinoma*”; “*Marjolin’s Ulcer*”; “*Post-burn Wounds*”. Foram selecionados 9 artigos, dos quais 8 referentes à base Medline e 1 à base SciELO, por se adequarem aos requisitos e por serem relevantes para a análise e a discussão. Ademais, dados divulgados pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, Ministério da Saúde, além de protocolos e diretrizes, foram consultados a fim de enriquecer a discussão do presente artigo.

RESULTADOS

No total, foram encontrados 382 artigos científicos publicados abordando o tema da úlcera de Marjolin. Após a leitura dos resumos e das informações contidas em cada estudo, selecionamos 21 artigos para compor

e embasar a nossa revisão bibliográfica. Destes 21, 9 artigos se adequam aos requisitos de serem estudos observacionais, analíticos ou descritivos, sendo então analisados e apresentados na nossa tabela de resultados (Quadro 1).

Os artigos selecionados para compor nossos resultados foram publicados entre os anos de 2005 e 2019, originários dos países China, Estados Unidos da América, Coreia do Sul, Turquia, Portugal e Brasil.

DISCUSSÃO

A úlcera de Marjolin é uma doença rara e constantemente agressiva. Desenvolve-se em áreas previamente danificadas e afetadas cronicamente e sofre degeneração maligna em 0,77 a 2% das feridas e cicatrizes, sobretudo, após queimadura^{2,5}. De acordo com Serras et al.⁹, o tempo médio de latência é de 23 a 37 anos, não há distribuição por raça ou idade, mas ocorre, preferencialmente, na quinta década de vida. Apresenta maior prevalência em homens e ocorre principalmente nas extremidades inferiores, em torno de 40%, seguidas pelas extremidades superiores, cabeça, pescoço e tronco^{9,10}.

A fisiopatologia inclui vários fatores etiológicos responsáveis pela transformação maligna. A diminuição da vascularização, combinada a um epitélio enfraquecido, cria uma suscetibilidade para cronificação das feridas, sendo este um dos principais mecanismos sugeridos desde a década de 1930³.

A UM pode ser diagnosticada precocemente através de vigilância rigorosa durante o período de latência^{3,11}. Quando o período de cicatrização da ferida se prolonga devido à falta de tratamento adequado, pode levar à perda de células do sistema imune e a eventos fisiológicos de modo a prejudicar a vigilância imunológica, resultando na incapacidade de reconhecer a não automalignidade nos estágios iniciais, podendo levar a quadro agressivo e propenso a metástases^{3,5}.

Irritação crônica e traumas repetitivos nessa área desnutrida atuam como promotores de alterações degenerativas, onde há falta de organização do colágeno e comprometimento do suprimento vascular devido à fibrose, contribuindo para o enfraquecimento do novo epitélio que estará sendo formado e comprometendo o sistema imunológico vigente¹².

Toxinas liberadas pelo tecido em necrose podem acarretar diretamente em mutações celulares^{5,9}. Além disso, mutações nos genes responsáveis pela divisão celular e apoptose são a causa do aumento da incidência de carcinoma em pacientes com a UM⁵. No entanto, uma vez que a ulceração ocorre, o fator irritante torna-se indiferente devido à rapidez com que

Quadro 1. Estudos observacionais sobre úlcera de Marjolin (UM).

Autores	Título	Ano	Resultados	Tipo de Estudo
Xiang et al. ¹	Clinical features and treatment of 140 cases of Marjolin's ulcer at a major burn center in southwest China	2019	A UM ocorreu principalmente em homens e decorrente de carcinoma de cicatriz após queimadura. O tipo patológico foi principalmente carcinoma de células escamosas. Enxerto de pele autólogo e reparo de retalho cutâneo local foram os principais métodos de reparo utilizados. O osso do crânio foi o local mais suscetível à invasão.	Estudo Retrospectivo
Bang & Woo ²	The Fate of Chronic Burn Wounds Suspected as Marjolin's Ulcers	2018	Histologicamente, úlcera crônica e hiperplasia pseudoepiteliomatosa foram 21%, respectivamente, e malignidade, incluindo carcinoma de células escamosas e leiomiossarcoma, foi 58%. O período de latência médio foi de 31,6±13,0 anos, e a maioria das lesões ocorreu nas extremidades.	Estudo Retrospectivo
Kerr-Valentic et al. ³	Marjolin's Ulcer: modern analysis of an ancient problem	2009	Embora a cicatriz de queimadura represente 76,5% dos pacientes na revisão dos autores, úlceras de estase venosa, feridas traumáticas, osteomielite e úlceras de pressão também são representadas como tipos de feridas que podem sofrer degeneração maligna.	Estudo Transversal com Revisão Bibliográfica
Choi et al. ⁴	Impact of Disturbed Wound Healing after Surgery on the Prognosis of Marjolin's Ulcer	2013	A proporção de recorrência aumenta em pacientes com baixo grau histológico ou metástases em linfonodos no momento do diagnóstico. A proporção de recorrência é ainda maior quando o problema ocorre durante o processo de cicatrização da ferida após a cirurgia.	Estudo Retrospectivo
Calikapan et al. ⁶	Marjolin ulcer of the scalp: intruder of a burn scar	2008	Consistente com a literatura, a histopatologia dos tumores foi carcinoma de células escamosas na maioria dos pacientes. Embora raro, o tumor mesenquimal está envolvido em 2 de 9 pacientes. O período de latência do tumor é inversamente proporcional à idade no momento da queimadura.	Estudo Transversal
Serras et al. ⁹	Melanoma Marjolin's ulcer in the hand: a case report	2019	Mulher, 74 anos, com melanoma maligno decorrente de cicatriz de queimadura em eminência tenar direita 14 anos após a lesão inicial. A lesão foi excisada e o defeito coberto por enxerto de pele de espessura total. Aos 6 meses de pós-operatório, não há sinais de recorrência local ou disseminação sistêmica.	Relato de caso
Xiao et al. ¹¹	A review of 31 cases of Marjolin's ulcer on scalp: Is it necessary to preventively remove the scar?	2019	Dos 31 pacientes com UM no couro cabeludo, o período médio de latência e pós-ulceração foi de 42,9 anos e 37,5 meses, respectivamente. Entre eles, 30 pacientes foram diagnosticados com câncer 5 anos após a lesão inicial, e 25 experimentaram um período de pré-ulceração superior a 20 anos. Foi identificada correlação negativa entre o período de pós-ulceração da UM do couro cabeludo e seu período de pré-ulceração.	

continua...

...continuação

Quadro 1. Estudos observacionais sobre úlcera de Marjolin (UM).

Autores	Título	Ano	Resultados	Tipo de Estudo
Shen et al. ¹²	Clinical characteristics and therapeutic analysis of 51 patients with Marjolin's ulcer	2015	Entre os pacientes com carcinoma espinocelular, 30,23% apresentaram metástase para linfonodo sentinela e 11,63%, metástase à distância. Entre os pacientes com melanoma, 66,67% apresentaram metástases em linfonodo sentinela e 33,33%, metástases à distância.	Estudo Retrospectivo
Costa et al. ¹⁰	Epidemiologia e tratamento das úlceras de pressão: experiência de 77 casos	2005	45 pacientes com 77 úlceras foram avaliados neste período. Em relação ao sexo, foi encontrada uma predominância masculina 4:1. 32,47% das úlceras tiveram sua localização em região sacral, 32,47% trocantérica e 15,58% isquiáticas. Na maioria jovem (média de 34,78 anos), com lesão medular (100% dos pacientes), vítimas de lesões por arma de fogo (60% dos pacientes), de caráter crônico (93,3%) e lesão grau IV (67,53%).	Estudo Prospectivo

a malignidade progride, levando a doenças em estágios avançados enfrentadas por cirurgias¹¹.

O diagnóstico se inicia com a história e a suspeita clínica fundamentada nas características da úlcera: bordas elevadas, endurecidas, odor fétido, aspecto vegetante, ocasional descarga purulenta associadas a úlceras de pressão ou venosas e cicatrizes por queimadura. Recomenda-se a coleta de amostras do centro e das bordas da úlcera para posterior análise histopatológica e confirmação diagnóstica⁵.

Outrossim, é fundamental aprofundar a história pregressa do paciente, devido ao fato de que queimaduras mal cicatrizadas durante a infância podem ser o fator causal da lesão atual^{12,13}. Existe risco de metástases para os linfonodos regionais e, em caso de suspeição clínica de acometimento linfonodal, estes devem ser qualificados para cirurgia. A biópsia do linfonodo sentinela é altamente sensível e é recomendada para identificar metástases⁵.

Com a possibilidade do envolvimento de estruturas nobres, da recorrência da lesão e de metástases, é de suma importância o diagnóstico precoce¹⁴. A demora na procura e no atendimento médico, além do tratamento inadequado pelo erro no diagnóstico da ferida, adiam a abordagem terapêutica, essenciais ao bom prognóstico⁹.

O CEC lidera como o tipo histológico mais encontrado e é formado por células que imitam as da epiderme normal, porém com arquitetura desorganizada, atípicas nucleares e mitoses típicas e atípicas^{8,15}. É comum identificar pérolas córneas, onde ocorre condensação de queratina no centro dos agrupamentos celulares, indício de boa diferenciação do carcinoma epidermoide⁸. O CBC é a segunda neoplasia mais comum⁷. Surge nas células basais que

se encontram na camada mais profunda da epiderme. O melanoma, que ocupa o terceiro lugar na incidência de UM, é um tumor altamente maligno que se origina de melanócitos na camada basal da epiderme e infiltra a derme^{15,16}.

Outro diagnóstico diferencial de importância é a hiperplasia pseudoepiteliomatosa ou pseudocarcinomatosa¹⁷. Trata-se de uma doença benigna, caracterizada por hiperplasia da epiderme e epitélio anexial, que simula CCE¹⁷. Pode ser encontrada em várias clínicas de doenças heterogêneas^{2,18}. Também conhecida como "acantose invasiva" e "hiperplasia epidérmica verrucoide", pode ser mal interpretada como CCE, especialmente nos casos em que o processo primário localizado na derme não é facilmente visto, ou quando a biópsia é superficial e não inclui porção suficiente da derme¹⁸.

A utilização de terapêuticas não cirúrgicas ainda é controversa. O uso de cisplatina, 5-fluorouracil e bleomicina mostrou remissões parciais ou completas². Porém, os efeitos da quimioterapia e da radioterapia citotóxica ainda são duvidosos e possuem divergências na literatura^{1,6}. Questionam-se os efeitos radioterápicos devido à pouca vascularização ao redor do tecido ulcerado⁶, porém, a radioterapia é frequentemente indicada em pacientes inoperáveis ou como tratamento de consolidação pós-cirúrgico^{1,6}. Dentre as indicações para radioterapia, tem-se:

- (1) metástase de linfonodos regionais inoperantes;
- (2) lesões grau 3 com linfonodos positivos após dissecação nodal;
- (3) tumores com diâmetro superior a 10cm e com linfonodos positivos após dissecação regional de linfonodos;

- (4) lesões grau 3 com diâmetro tumoral superior a 10cm e linfonodos negativos após dissecação linfática regional; e
- (5) lesões de cabeça e pescoço com linfonodos positivos após dissecação regional de linfonodos⁵.

Atualmente, o tratamento mais eficaz e utilizado é o cirúrgico¹. A dissecação linfonodal profilática é sugerida por diversos autores devido ao perfil de progressão agressivo^{1,2}. Esta baseia-se no grau histológico do tumor ou na indicação da dissecação do linfonodo sentinela e, segundo recomendações, é realizada apenas nas cadeias linfonodais clinicamente positivas ou em casos de linfonodos histologicamente positivos após punção aspirativa por agulha fina². Debate-se, muito correntemente, que os achados da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) em combinação com biópsia guiada por ultrassom têm uma boa taxa de acurácia para pesquisa de metástases nos linfonodos¹².

A intervenção cirúrgica requer extensa excisão tecidual com margens de 2cm⁴. Em alguns casos, recomenda-se extensão a 5cm da borda da ferida¹, capaz de melhorar o prognóstico através da diminuição de recorrência pós-cirúrgica¹⁹. A excisão radical faz-se necessária devido à transformação maligna ocorrer principalmente nas bordas das úlceras durante a cicatrização por segunda intenção. A chance de biópsia falso-negativa, devido à natureza focal da alteração maligna, também sugere depuração oncológica excisional da lesão primária, com margens de segurança horizontais de 2 a 4cm e margens verticais próximas às estruturas de barreira não envolvidas².

A profundidade da ressecção depende do nível de invasão das células tumorais. A camada superficial da fáscia profunda, o tecido muscular e periósteo são estruturas possivelmente acometidas por células neoplásicas¹. O desbridamento a nível facial, na maioria dos casos, é requisito mínimo e ressecções insuficientes podem cursar com comprometimento da cicatrização e recidiva^{2,19}.

No entanto, invasões teciduais profundas e/ou invasões ósseas dificultam a ressecção radical da lesão. A amputação é indicada em casos de ressecções muito extensas^{2,19}. O acometimento muscular profundo demanda maiores excisões, podendo acometer periósteo e o osso cortical^{2,19}. A excisão das estruturas também é indicada, de modo a evitar recorrência devido a tumores residuais¹. Considera-se, também, a amputação em casos de inviabilidade articular.

Após a ressecção da úlcera, reparação e reconstrução funcional adequadas devem ser instituídas com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente, por meio de opções como enxerto de pele e

retalhos²⁰. Os enxertos são indicados em situações que demandam acompanhamento de possíveis recidivas. Os retalhos, para cobertura de estruturas nobres e manutenção da função^{1,2}. O retalho microcirúrgico tem sua indicação para casos em que a área de ressecção é extensa, com possibilidade de radioterapia pós-operatória²⁰.

Reconhecer rapidamente os sinais de recorrência do câncer após a excisão cirúrgica é de suma importância para melhor prognóstico. Um diagnóstico ativo através de exames físicos adicionais, radiografias gerais, tomografia computadorizada, ressonância magnética, entre outros, pode ser necessário para obter a confirmação precoce da recorrência.

Os fatores desencadeantes de recidiva ainda são pouco elucidados, porém, o grau histológico pré-cirúrgico do carcinoma, distúrbios de cicatrização e metástases linfonodais são fatores que sugerem relação com possível recorrência. A taxa de recorrência ainda vem sendo pesquisada. Alguns estudos demonstraram recorrência em 8 de 12 pacientes, 4 a 5 meses após a cirurgia, com média de 3 a 10 meses⁴.

CONCLUSÃO

Em suma, a UM é uma neoplasia maligna rara, mas altamente agressiva, que precisa ser melhor estudada e assistida. Possui amplo diagnóstico diferencial, que deve ser conhecido para que outras hipóteses sejam descartadas. O tratamento mais eficaz é o cirúrgico. Radioterapia pode ser indicada em casos específicos pré-operatórios ou como terapia coadjuvante pós-operatória, e a quimioterapia não demonstrou bons resultados. Nos estágios iniciais, o tumor maligno é passível de excisão simples e em casos tardios a ressecção, por ser ampla, pode acarretar grande morbidade. Isto posto, o diagnóstico precoce e tratamento adequados são a chave para a boa evolução da UM.

COLABORAÇÕES

- NNR** Análise e/ou interpretação dos dados, Aprovação final do manuscrito, Coleta de Dados, Conceitualização, Gerenciamento do Projeto, Redação - Revisão e Edição, Supervisão.
- LRAD** Análise e/ou interpretação dos dados, Investigação, Redação - Revisão e Edição.
- ISG** Análise e/ou interpretação dos dados, Conceitualização, Redação - Revisão e Edição.
- IHS** Análise e/ou interpretação dos dados, Investigação, Redação - Revisão e Edição.

LOM Análise e/ou interpretação dos dados, Gerenciamento do Projeto, Investigação, Redação - Revisão e Edição.

MPSN Aprovação final do manuscrito, Gerenciamento do Projeto, Supervisão.

REFERÊNCIAS

1. Xiang F, Song HP, Huang YS. Clinical features and treatment of 140 cases of Marjolin's ulcer at a major burn center in southwest China. *Exp Ther Med.* 2019;17(5):3403-10.
2. Bang CY, Woo S. The Fate of Chronic Burn Wounds Suspected as Marjolin's Ulcers. *J Burn Care Res.* 2018;39(1):148-53.
3. Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, Agarwal JP, Rockwell WB. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):184-91.
4. Choi JY, Bae YC, Nam SB, Bae SH. Impact of Disturbed Wound Healing after Surgery on the Prognosis of Marjolin's Ulcer. *Arch Plast Surg.* 2013;40(3):198-202.
5. Bazaliński D, Przybek-Mita J, Barańska B, Więch P. Marjolin's ulcer in chronic wounds - review of available literature. *Contemp Oncol (Pozn).* 2017;21(3):197-202.
6. Calikapan GT, Akan M, Karaca M, Aköz T. Marjolin ulcer of the scalp: intruder of a burn scar. *J Craniofac Surg.* 2008;19(4):1020-5.
7. Site didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem. Carcinoma basocelular da pele. *Lam. A. 90* [Internet]. Unicamp. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lamneo10.html>
8. Site didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem. Carcinoma epidermóide da pele. *Lam. A. 83* [Internet]. Unicamp. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lampele10.html>
9. Serras RP, Rasteiro DC, Mendes MM, Mouzinho MM. Melanoma Marjolin's ulcer in the hand: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;60:345-7.
10. Costa MP, Sturtz G, Costa FPP, Ferreira MC, Barros Filho TEP. Epidemiologia e tratamento das úlceras de pressão: experiência de 77 casos. *Acta Ortop Bras.* 2005;13(3):124-32.
11. Xiao H, Deng K, Liu R, Chen Z, Lin Y, Gao Y, et al. A review of 31 cases of Marjolin's ulcer on scalp: Is it necessary to preventively remove the scar? *Int Wound J.* 2019;16(2):479-85.
12. Shen R, Zhang J, Zhang F, DU Y, Liang W, Xu L, et al. Clinical characteristics and therapeutic analysis of 51 patients with Marjolin's ulcers. *Exp Ther Med.* 2015;10(4):1364-74.
13. Valente TM, Arrais MPFF, Borges BMC, Carneiro SL, Albuquerque MCF, Oliveira NGS. Lesões por queimaduras com evolução para neoplasia: úlceras de Marjolin. *Rev Bras Cir Plást.* 2019;34(3):399-404.
14. Colenci R, Abbade LPP. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):859-70.
15. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Câncer da pele. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/cancer-da-pele/64/>
16. Site didático de Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem. Melanoma maligno; *Lam. A. 91* [Internet]. Unicamp. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/lamdegn17.html>
17. Velnar T, Gradisnik L. Tissue Augmentation in Wound Healing: the Role of Endothelial and Epithelial Cells. *Med Arch.* 2018;72(6):444-8.
18. Zayour M, Lazova R. Pseudoepitheliomatous hyperplasia: a review. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(2):112-22. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181fcb47
19. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):607-25.
20. Jones RE, Foster DS, Longaker MT. Management of Chronic Wounds-2018. *JAMA.* 2018;320(14):1481-2.

*Autor correspondente: **Nathália Nunes Rodvalho**
Alameda do Ingá, 785, apto 403, Vila da Serra, Nova Lima, MG, Brasil
CEP: 34006-042
E-mail: nathalia_nr@hotmail.com