

**APLICAÇÃO DA MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VIVO*
COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO COMPLEMENTAR AO
EXAME DE DERMATOSCOPIA DIGITAL: UM ESTUDO
LONGITUDINAL RETROSPECTIVO**

TANIA MUNHOZ

**Tese apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Doutor em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Juliana Casagrande Tavoloni
Braga**

Co-Orientadora: Dra. Gisele Gargantini Rezze

**São Paulo
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Munhoz, Tania

Aplicação da microscopia confocal *in vivo* como método diagnóstico complementar ao exame de dermatoscopia digital: um estudo longitudinal retrospectivo / Tania Munhoz – São Paulo, 2019.
116p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração:
Oncologia.

Orientadora: Juliana Tavoloni Casagrande Braga

Descritores: 1. Microscopia Confocal/Microscopy, Confocal. 2. Dermoscopia/Dermoscopy. 3. Números Necessários para Tratar/Numbers Needed To Treat. 4. Melanoma/Melanoma. 5. Nevo/Nevus. 6. Histologia/Histology

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Dorival e Angela, por sempre me inspirarem no amor e no incentivo incansável aos estudos.

Ao meu marido José Mateus, pelo apoio incondicional e suporte emocional nesse longo trajeto.

À minha filha Maria Clara, que há 8 meses me dá a força necessária para conclusão desse projeto.

“Sem vocês, eu nada seria”

AGRADECIMENTOS

Este estudo não seria possível se não fosse pela confiança despositada em mim pela Dra Gisele Gargantini Rezze, acreditando no meu potencial. Eu era recém-chegada de Botucatu e ela abriu as portas para que eu pudesse ingressar no Programa de Doutorado no A.C.Camargo Cancer Center, confiando-me o desenvolvimento de um projeto idealizado por ela. Que sorte a minha em conhecê-la melhor e ter tido o privilégio de trabalhar alguns anos ao seu lado, exemplo de pesquisadora e profissional inspiradora.

À minha co-orientadora, que quando da mudança de nível do meu projeto - querida Dra Juliana Casagrande – passou a ser minha orientadora. Não podia deixar de agradecê-la- pelo apoio e pela amizade, por estar ao meu lado e me incentivar sempre a buscar o meu crescimento profissional e estimular o trabalho em equipe.

Agradeço toda minha família, pais, sogros, Fátima e José Donizeti, irmãs, Tatiana e Thaís, cunhados, Adriano, Juninho, Fábio e Sarita, avós, Ondina, Leonilda e Elza, afilhada, Anna, por entenderem minha ausência em tantos finais de semana, compreendendo a importância deste trabalho em minha vida.

Agradeço a todos os colegas e funcionários do grupo de Oncologia Cutânea em orgulho muito em fazer parte dele: Adriana Mendes, André Molina, Ana Carolina Porto, Ana Flávia Aque de Moraes, Bianca Sá, Eduard Brechtbuhl, Eduardo Bertolli, Fernanda Mendes, Fernando Parro, Ivana Lameiras, Juliana Areas, Marco Antônio de Oliveira, Mariane Campagnari, Raquel R. Castro Carvalhal Ribas, Tatiana Blumetti, chefiados pelo Dr. João Duprat. Às secretárias da equipe Jennifer Souza e Jenifer Cordeiro.

Aos colegas patologistas do A.C.Camargo Cancer Center, em especial ao Dr. Clóvis A. Lopes Pinto, que se dedicou e muito me ajudou com as imagens das lâminas desta tese.

Um carinho e agradecimento especial à amiga Ana Cláudia Urvaneja, que esteve ao meu lado, participando do meu projeto a cada desafio. À

querida Jennifer Souza, que tanto me ajudou nas coletas e organização das imagens. À querida Ana Carolina Scintini Herbst por todo apoio na coleta, organização e formatação final da tese. À bibliotecária Suely Francisco, sempre tão organizada e colaborativa. Um agradecimento especial ao Dr. Vinícius Calsavara, estatístico exímio e dedicado, que participou ativamente de todo processo final da minha tese.

Um agradecimento aos meus mestres da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial ao Dr. Vinícius de Sousa, que me ensinou a paixão pela dermatoscopia, sempre com muita dedicação. À Dra. Mariângela Esther Alencar Marques, membro da Comissão Julgadora que avaliou e acompanhou todo o projeto, desde o início. Ao Dr. Hélio Amante Miot e Dra. Luciana Patrícia F. Abbade, que me introduziram na vida profissional de São Paulo, confiando sempre em meu trabalho e na minha formação.

RESUMO

Munhoz T. **Aplicação da microscopia confocal *in vivo* como método diagnóstico complementar ao exame de dermatoscopia digital: um estudo longitudinal retrospectivo**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: O melanoma cutâneo é uma neoplasia que apresenta comportamento agressivo quando em estágio de evolução avançado, de forma que o sucesso no tratamento depende do diagnóstico precoce. A utilização da microscopia confocal *in vivo* (MC) como técnica complementar à dermatoscopia digital tem se mostrado útil para aumentar a acurácia diagnóstica dessa neoplasia. Semelhante à dermatoscopia, a MC revela detalhes morfológicos da arquitetura tecidual no plano paralelo à pele e, além disso, fornece imagens instantâneas com alta magnificação e resolução celular. **Objetivo:** Determinar como a utilização da microscopia confocal *in vivo* como técnica complementar à dermatoscopia digital pode melhorar a acurácia no diagnóstico do melanoma e reduzir o número de excisões cirúrgicas desnecessárias em um hospital referência de oncologia cutânea. Demonstrar por meio do cálculo do Número necessário para tratar (NNT), o impacto da associação dos métodos de imagem na rotina de um hospital referência em oncologia cutânea. **Material e método:** Trata-se de um estudo, retrospectivo observacional a ser realizado no Departamento de Oncologia Cutânea do A.C.Camargo Cancer Center. Foram incluídas 209 lesões melanocíticas duvidosas, divididas em dois grupos de análise: as lesões que sofreram modificações no seguimento dermatoscópico, sugestivas de melanoma, encaminhadas para excisão cirúrgica, após realização da MC (Grupo de lesões excisadas) e outro grupo em que os achados de benignidade da MC indicaram o seguimento da lesão (Grupo de lesões em seguimento). Todos os casos foram analisados em 3 etapas distintas: dermatoscopia isolada da lesão a ser analisada antes do exame de MC,

utilizando-se o método de Análise de Padrão; dermatoscopia digital comparativa: análise das mudanças que levaram a indicação da MC; análise da Microscopia confocal, utilizando protocolo do Departamento. Para o cálculo do NNT da dermatoscopia de seguimento, foram analisadas mais 300 lesões melanocíticas de pacientes que estavam em acompanhamento digital.

Resultados: Por meio da regressão logística simples e múltipla, foram criados dois nomogramas de análise para prever a chance de uma dada lesão ser um melanoma. Posteriormente, de forma inédita, foi calculado valores de NNT em 3 cenários distintos. Os valores obtidos foram de 7,89 para dermatoscopia digital de seguimento, 5,8 para MC e um NNT hipotético de 3,09 quando aplicado aos nomogramas criados, aplicados na amostra.

Conclusão: O presente estudo comprova a importância da MC como método de avaliação complementar no seguimento dos nevos melanocíticos em pacientes com alto risco para câncer de pele, aumentando a detecção do melanoma no seu estágio inicial, por meio da criação de dois nomogramas e a criação de um aplicativo para a sua aplicabilidade. Comprovou-se a redução significativa do NNT quando associado o exame de microscopia confocal à dermatoscopia digital na rotina ambulatorial de seguimento dos pacientes de alto risco num hospital oncológico de referência.

Descritores: Microscopia Confocal. Dermoscopia. Números Necessários para Tratar. Melanoma. Nevo. Histologia.

SUMMARY

Munhoz. T. **[Application of in vivo confocal microscopy as a complementary diagnostic method to digital dermatoscopy examination: a longitudinal retrospective study]**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Cutaneous melanoma is a neoplasm that presents aggressive behavior when in advanced stage of evolution, so success in treatment depends on early diagnosis. The use of in vivo confocal microscopy (CM) as a complementary technique to digital dermatoscopy has been shown to be useful to increase the diagnostic accuracy of this neoplasm. Similar to dermatoscopy, CM reveals morphological details of tissue architecture in the plane parallel to the skin and, in addition, provides instant images with high magnification and cellular resolution. **Objective:** To determine how the use of in vivo confocal microscopy as a complementary technique to digital dermatoscopy can improve the accuracy of melanoma diagnosis and reduce the number of unnecessary surgical excisions in a cutaneous oncology referral hospital. Demonstrate by calculating the Number Needed to Treat (NNT) the impact of combining imaging methods on the routine of a referral cutaneous oncology hospital. **Material and method:** This is a retrospective observational study to be performed at the Department of Cutaneous Oncology, Hospital A.C.Camargo Cancer Center. We included 209 dubious melanocytic lesions divided into two groups of analysis: lesions that underwent changes in the dermoscopic follow-up, suggestive of melanoma, which were referred for surgical excision after MC (Excised lesions group) and another group in which the findings of benignity of the MC indicated follow-up of the lesion (Group of injuries in follow-up). All cases were analyzed in 3 distinct stages: isolated dermatoscopy of the lesion to be analyzed before the MC examination, using the Pattern Analysis method; Comparative digital dermatoscopy: analysis of changes that led to the indication of MC, analysis of confocal microscopy,

using MC protocol of the Department. For the NNT calculation of the follow up dermatoscopy, it was analysed more than 300 melanocytic lesions from patients that were under digital follow up. **Results:** Through simple and multiple logistic regression, two analysis nomograms were created to predict the chance of a given lesion being a melanoma. Subsequently, unpublished, NNT values were calculated in 3 different scenarios. The values obtained were 7.89 for follow-up digital dermatoscopy, 5.8 for MC and a hypothetical NNT of 3.09 when applying the nomograms applied to the sample. **Conclusion:** The current study proves the importance of the MC as complementar evaluation method in the follow up of the melanocytic nevi in patients with high risk for skin cancer, increasing the melanoma detection in its early stage. Through the creation of two new nomograms and its applicability by the creation of an app, it was proven a significative reduction of the NNT when the confocal microscopy examination is associate to the digital dermoscopic in the ambulatory routine of high risk patients follow up in an oncologic reference hospital.

Key-words: Microscopy, Confocal. Dermoscopy. Números Necessários para Tratar. Melanoma. Nevus. Histology

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens dermatoscópicas de algumas características encontradas nos melanomas cutâneos	6
Figura 2	Imagens dermatoscópicas em um aumento de 20x , por meio do Fotofinder, de casos de melanomas finos identificados em seguimento dermatoscópico digital	9
Figura 3	Imagens dermatoscópicas em um aumento de 20x, obtidas por meio do Fotofinder, de casos de melanomas <i>in situ</i> identificados em seguimento dermatoscópico digital de longo prazo	11
Figura 4	Ilustração esquemática dos princípios físicos do microscópio confocal.....	13
Figura 5	Exemplo de síndrome do nevo atípico em paciente masculino sem história pessoal ou familiar de melanoma.....	15
Figura 6	Imagem dermatoscópica da lesão melanocítica	16
Figura 7	Exemplo de síndrome do nevo atípico em paciente masculino com história pessoal ou familiar de melanoma.....	18
Figura 8	Imagens MC mosaico (1,5X1,5mm e 1x1 mm, respectivamente) na JDE: presença de meshwork atípico	19
Figura 9	Fotofinder dermoscope®	25
Figura 10	Imagem do aparelho de microscopia confocal Vivascope® 1500	26

Figura 11	Imagens VivaCam®Dermoscope®.....	26
Figura 12	Preparo para realização do exame de microscopia confocal...	27
Figura 13	Imagens MC no nível da epiderme.....	28
Figura 14	Imagens MC intraepidérmica.....	29
Figura 15	Imagens de MC no nível da camada suprabasal	29
Figura 16	Imagens MC no nível da Junção dermo-epidérmica	30
Figura 17	Imagens MC no nível da JDE/ derme papilar	31
Figura 18	Imagens MC no nível da JDE/derme.....	32
Figura 19	Imagens MC no nível da JDE	33
Figura 20	Imagens MC no nível da JDE- <i>sheet of cells</i>	34
Figura 21	Imagem MC no nível da junção dermo-epidérmica/ derme papilar	35
Figura 22	Imagens MC no nível da derme.....	35
Figura 23	Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica	49
Figura 24	Imagem da MC imagens individuais.....	50
Figura 25	Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica	51

Figura 26	Imagem MC	52
Figura 27	Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica	53
Figura 28	Imagem dermatoscópica da lesão analisada	54
Figura 29	Imagem de um paciente masculino com síndrome do nevo atípico	55
Figura 30	Lesão benigna em imagem dermatoscópica.....	56
Figura 31	Foto dermatoscópica de lesão localizada no dorso de um paciente com múltiplos nevos, em seguimento dermatoscópico digital.....	57
Figura 32	Imagem de microscopia confocal	58
Figura 33	Curva ROC do modelo de mudanças dermatoscópicas	82
Figura 34	Calibração do modelo de mudanças dermatoscópicas.....	83
Figura 35	Curva Roc do modelo de MC	85
Figura 36	Calibração do modelo de MC	85
Figura 37	Nomograma da probabilidade de lesão ser melanoma, considerando os dois critérios dos achados de mudanças demartoscópicas.....	87
Figura 38	Nomograma da probabilidade da lesão ser um melanoma, considerando os três critérios dos achados de MC.....	88

Figura 39	Aplicativo criado para os critérios independentes encontrados nas mudanças dermatoscópicas de seguimento	90
Figura 40	Aplicativo criado para os critérios independentes encontrados na MC	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Caracterização da população do estudo	39
Tabela 2	Comparação das mudanças dermatoscópicas apresentadas entre Grupo Caso	43
Tabela 3	Comparação dos achados de Microscopia confocal apresentadas entre Grupo Caso	44-5
Tabela 4	Diagnóstico histopatológico	49
Tabela 5	Análise bidimensional do resultado da dermatoscopia versus histopatologia	60-1
Tabela 6	Análise bidimensional das mudanças dermatoscópicas de seguimento versus histopatologia	62-3
Tabela 7	Análise bidimensional da MC versus histopatologia.....	65-7
Tabela 8	Análise bidimensional dos achados da dermatoscopia com desfecho Melanoma e não melanoma.....	68-9
Tabela 9	Análise bidimensional dos achados das mudanças dermatoscópicas de seguimento com desfecho Melanoma e não melanoma	70
Tabela 10	Análise bidimensional dos achados da MC com desfecho Melanoma e não melanoma	71-3
Tabela 11	Fatores independentes para o diagnóstico de melanoma na dermatoscopia	75-6

Tabela 12	Fatores independentes para o diagnóstico de melanoma nas mudanças dermatoscópicas de seguimento.....	76-7
Tabela 13	Fatores independentes para o diagnóstico de melanoma na MC.....	78-80
Tabela 14	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística múltipla das Mudanças dermatoscópicas ajustado aos dados.....	82
Tabela 15	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística múltipla da Microscopia confoca ajustado aos dados	84
Tabela 16	Probabilidade predita da lesão ser melanoma de acordo com as variáveis independentes encontradas nas mudanças dermatoscópicas de seguimento	87
Tabela 17	Probabilidade predita da lesão ser melanoma de acordo com as variáveis independentes encontradas na MC	89
Tabela 18	Número Necessário para tratar (NNT) do estudo.....	94

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Características dermatoscópicas do melanoma cutâneo.....	5
Quadro 2	Características do Melanoma na microscopia confocal.....	14
Quadro 3	Alterações dermatoscópicas valorizadas durante seguimento na dermatoscopia digital.....	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AF	antecedente familiar
AP	antecedente pessoal
AMMM	<i>familial atypical multiple mole melanoma syndrome</i>
H&FE	hematoxilina e eosina
IC	intervalo de confiança
JDE	junção dermoepidérmica
MC	microscopia confocal <i>in vivo</i>
NA	não aplicável
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NNE	número necessário para excisar
NNT	número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>odds ratios</i>
SNA	síndrome do nevo atípico

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O número necessário para tratar (NNT)	3
1.2	Exame clínico a olho nu.....	3
1.3	Dermatoscopia	4
1.4	Dermatoscopia digital e fotografia corporal total.....	7
1.5	Microscopia confocal	12
2	OBJETIVOS	20
3	MATERIAIS E MÉTODOS	21
3.1	Material.....	21
3.1.1	Critérios de Inclusão	22
3.1.2	Critérios de Exclusão	22
3.1.3	População de Estudo	23
3.2	Método.....	25
3.2.1	Avaliação Dermatoscópica	25
3.2.2	Avaliação na Microscopia Confocal.....	25
3.2.3	Avaliação Histopatológica.....	36
3.2.4	Metodologia Estatística.....	36
4	RESULTADOS GERAL	38
4.1	Resultado geral da população estudada	38
4.2	Resultado dermatoscópico isolado da população estudada.....	40
4.3	Resultado dermatoscópico comparativo da população estudada.....	41
4.4	Resultado na microscopia confocal da população estudada	46
4.5	Resultados no exame histopatológico	48
5.6	Exemplos de casos analisados	49

5	ANÁLISE BIDIMENSIONAL FRENTE AOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO DE LESÕES EXCISADAS	59
5.1	Resultados da dermatoscopia versus histopatologia.....	59
5.2	Resultado das mudanças dermatoscópicas no seguimento versus histopatologia	61
5.3	Resultado no exame de microscopia confocal versus histopatologia	63
6	MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA SIMPLES.....	74
7	MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA.....	81
7.1	Modelo de regressão logística múltiplas das mudanças dermatoscópicas	81
7.2	Modelo de regressão logística múltiplas da microscopia confocal	83
8	CRIAÇÃO DO NOMOGRAMA.....	86
8.1	Criação do nomograma mudanças dermatoscópicas.....	86
8.2	Criação do nomograma da microscopia confocal.....	88
9	CRIAÇÃO DO APLICATIVO.....	90
10	CÁLCULO DO NNT	92
10.1	Cálculo do NNT da dermatoscopia digital.....	92
10.2	Cálculo do NNT da microscopia confocal	93
10.3	Cálculo do NNT da microscopia confocal, utilizando o nomograma construído.....	93
11	DISCUSSÃO	95
12	CONCLUSÃO	104
13	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	105

14	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	106
-----------	---	------------

ANEXOS

Anexo 1 Classificação do fototipo por Fitzpatrick

Anexo 2 Protocolo de identificação dos pacientes de dermatoscopia

Anexo 3 Protocolo de microscopia confocal

APÊNDICE

Apêndice 1 Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões
em seguimento

1 INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo (MC) é uma neoplasia que se origina dos melanócitos localizados na camada basal da epiderme e predomina em adultos jovens e brancos. A incidência desta neoplasia tem aumentado drasticamente na maior parte do mundo nas últimas quatro décadas, com um crescimento entre 3-7% ao ano na população caucasiana (NIKOLAOU et al. 2014; SIEGEL et al. 2015; GLAZER et al 2017). Apresenta comportamento agressivo, mostrando-se refratário aos tratamentos atuais quando tardiamente diagnosticado e já com metástases identificadas (REZZE et al. 2006a e b; MACKIE et al. 2009).

Embora o câncer de pele seja o mais frequente no Brasil, correspondendo a 30% de todos os tumores malignos registrados no país, o melanoma representa apenas 3,6% dos tumores cutâneos, apesar de ser o mais grave devido à sua alta possibilidade de metástase, representando aproximadamente 75% das mortes por câncer de pele. Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) revelaram 6260 novos casos de melanoma, com 1547 mortes relacionadas em 2018. Dos casos novos, 3440 em mulheres e 2920 em homens. A maior taxa de incidência encontrada está no Estado de Santa Catarina, com 5,33 casos para cada 100 mil mulheres e 6,14 casos para cada 100 mil homens (Ministério da Saúde 2018).

Dados obtidos da população americana, publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (NCI), estimaram mais de 91.270 novos casos de melanoma nos Estados Unidos em 2018 (National Cancer Institute-NCI 2019), com 9320 mortes pela doença no mesmo ano. Observa-se, também, crescimento da mortalidade, porém essa variável não aumenta na mesma velocidade em relação à incidência de melanoma (WELCH et al. 2005; DENNIS et al.1999). De fato, a sobrevida melanoma-específica está estável ou aumentada em alguns subgrupos, exceto em homens maiores do que 65

anos e pacientes com melanoma nodular ou subtipo lentiginoso acral (LINOS et al. 2009; JEMAL et al. 2011).

O Melanoma *in situ* (MIS) representa a grande porcentagem de aumento dos diagnósticos. Ele é definido histologicamente como um melanoma que está limitado à epiderme. Comparativamente, o melanoma invasivo representa o tumor que invade a derme. A combinação desses dois subtipos apresentou um aumento na incidência anual de 2,6%, com o MIS constituindo a maioria dos diagnósticos (AMIN et al. 2018; BAUER et al. 2005). Esse aumento anual isolado nos diagnósticos de MIS foi de 9,5%, principalmente na população mais jovem, com idade entre 20 e 49 anos (HIGGINS et al. 2015). O aperfeiçoamento nos exames de *screening*, aliados ao aumento dos registros diagnósticos e mudanças em critérios histológicos podem ser destacados e discutidos como responsáveis por esse aumento desproporcional nos diagnósticos do melanoma *in situ* (FRANGOS et al. 2012).

Entre os fatores etiológicos cruciais intrínsecos, envolvidos no aparecimento do melanoma destacam-se a cor da pele herdada (risco decrescente quanto maior a pigmentação) e, menos frequentemente, mutações germinativas que ocorrem em genes supressores tumorais, como CDKN2A e CDK4 (HANSSON 2010; PUIG et al. 2016). Como principal fator de risco extrínseco ambiental envolvido destaca-se a exposição à radiação ultravioleta. Além desses fatores mencionados, estudos definem que a presença de múltiplos nevos com características atípicas atuam como marcador fenotípico de risco aumentado para desenvolvimento do melanoma e sinalizam para avaliações dermatológicas frequentes (FUNG et al. 2003; LENS e DAWES 2004; REZZE e BLUMETTI 2014).

A sobrevida do melanoma está associada ao estadio da doença e depende basicamente da profundidade da lesão na pele. Sendo assim, a estratégia disponível para reduzir a mortalidade está relacionada à excisão completa do tumor em sua fase inicial de desenvolvimento e é bem estabelecida a necessidade do diagnóstico precoce (ARGENZIANO et al. 2008; RIGEL et al. 2010). De acordo com o *American Joint Committee on Cancer-AJCC* em sua

oitava edição, para um melanoma diagnosticado no estadio I, a sobrevida média em 10 anos é de 98% e decresce para 69%, quando diagnosticado no estágio III (GERSHENWALD et al. 2017; AMIN et al. 2018).

1.1 O NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR (NNT)

Um método efetivo para medir a acurácia no diagnóstico do Melanoma é o Número Necessário para tratar (NNT), calculado por meio do número de lesões pigmentadas excisadas para detecção de um melanoma (BAADE et al. 2008). É uma medida epidemiológica. Pode ser utilizado também o termo NNE, ou seja, o número de lesões necessárias para excisar para diagnóstico de um melanoma.

Esse valor apresenta variabilidade, de acordo com a prevalência da doença na população e da experiência do médico com a tecnologia em estudo. O NNT é um cálculo prático e eficiente para ser usado como indicador do uso dos recursos investidos em saúde, uma vez que procedimentos cirúrgicos e análises histopatológicas envolvem um custo relevante. Ele é calculado, por meio da soma de todas as lesões excisadas, incluindo os nevos benignos, os nevos atípicos e os melanomas, dividido pelo valor total dos melanomas comprovados histologicamente (ARGENZIANO et al. 2008; HANSEN et al. 2009).

1.2 EXAME CLÍNICO A OLHO NU

A importância da inspeção visual aliada a uma história clínica direcionada na identificação dos fatores de risco do paciente é de fundamental importância para o diagnóstico do câncer de pele. Na inspeção visual a olho nu, destaca-se a importância da análise individual da lesão, sempre comparada com as demais presentes no corpo (DINNES et al. 2019).

Um dos métodos iniciais descritos de diagnóstico do melanoma é baseado no exame clínico, por meio da regra do ABCD: A: assimetria, B: bordas irregulares, C: cores variadas, D: diâmetro > ou igual a 6 mm

(FRIEDMAN et al.1985; MCGOVERN et al.1992). A acurácia do diagnóstico clínico a olho nu foi estimada em aproximadamente 65 a 80%, dependendo da experiência do examinador (KITTLER et al. 2002; GERGER et al. 2005), sendo necessário métodos adicionais para aumentá-la (DAL POZZO et al. 1999). O NNT calculado para o diagnóstico de lesões pigmentadas, por meio do método clínico é estimado em 19,6. Esse número pode apresentar-se 3 vezes maior quando, no cenário analisado, o paciente deseja a retirada da lesão, sem a indicação clínica para tal procedimento (XIONG et al. 2017).

1.3 DERMATOSCOPIA

Entre os métodos de imagem em dermatologia adicionais estudados, a dermatoscopia já se destaca como uma técnica disseminada de baixo custo e não invasiva para a realização do diagnóstico precoce das lesões pigmentadas da pele (MAYES 1997; ARGENZIANO et al. 2003). É capaz de aumentar a acurácia diagnóstica do melanoma inicial em aproximadamente 10-20%.

Múltiplos estudos demonstram que a dermatoscopia aumenta a sensibilidade e especificidade na detecção do câncer de pele em comparação a avaliação a olho nu. O exame dermatoscópico ajuda a distinguir lesões benignas de malignas, por meio da identificação de cores, estruturas e padrões que não são visualizados ao olho nu (YÉLAMOS et al. 2019). Recente metanálise demonstrou que a dermatoscopia tem 4,7 vezes maior acurácia que a inspeção visual no diagnóstico do melanoma, além de aumentar a sensibilidade do diagnóstico em 16% (de 76% para 92%) e a especificidade em 20 % (de 75% para 95%) (DINNES et al. 2019).

Uma metanálise incluindo 8487 lesões cutâneas suspeitas mostrou que tanto a sensibilidade quanto a especificidade da dermatoscopia no diagnóstico do melanoma foi estimada em 90%. Esse mesmo estudo mostrou que a dermatoscopia foi superior ao exame a olho nu na detecção do melanoma, com sensibilidades de 90% e 71%, respectivamente, e

especificidades de 90% e 81%, respectivamente (VESTERGAARD et al. 2008; ARGENZIANO et al. 2008).

A acurácia diagnóstica da dermatoscopia, quando comparada ao exame clínico a olho nu, demonstrou-se 4 vezes maior, podendo reduzir em até 42% o número de lesões benignas, referenciadas para excisão (VESTERGAARD et al. 2008). Um estudo retrospectivo demonstrou que a relação de lesões benignas e malignas excisadas diminuiu de 18:1, quando avaliada a olho nu para 4:1, quando usamos o dermatoscópio por especialistas treinados (CARLI et al. 2004a e b).

As estruturas dermatoscópicas dos melanomas cutâneos, descritas pelo método de Análise de Padrões, são: rede pigmentar atípica, glóbulos/pontos irregulares, estrias (estrias radiadas e pseudópodes), véu azul-esbranquiçado, blotch ou borrão, estruturas de regressão (granulosidade e área de despigmentação), hipopigmentação irregular, crisálidas, vasos atípicos e rede pigmentar negativa (NAEYAERT e BROCHEZ 2003; ARGENZIANO et al. 2003 HOFMANN-WELLENHOF e SOYER 2007; REZZE et al. 2006b; REZZE e SÁ 2008; SOARES et al. 2009); (Quadro 1 e Figura 1).

Quadro 1 - Características dermatoscópicas do melanoma cutâneo

1. Rede pigmentar atípica
2. Glóbulos/ pontos irregulares
3. Estrias radiadas/ pseudópodes
4. Véu azul-esbranquiçado
5. *Blotch* ou borrão
6. Estruturas de regressão (granulosidade e área de despigmentação)
7. Hipopigmentação irregular
8. Vasos atípicos
9. Rede pigmentar negativa
10. Crisálidas

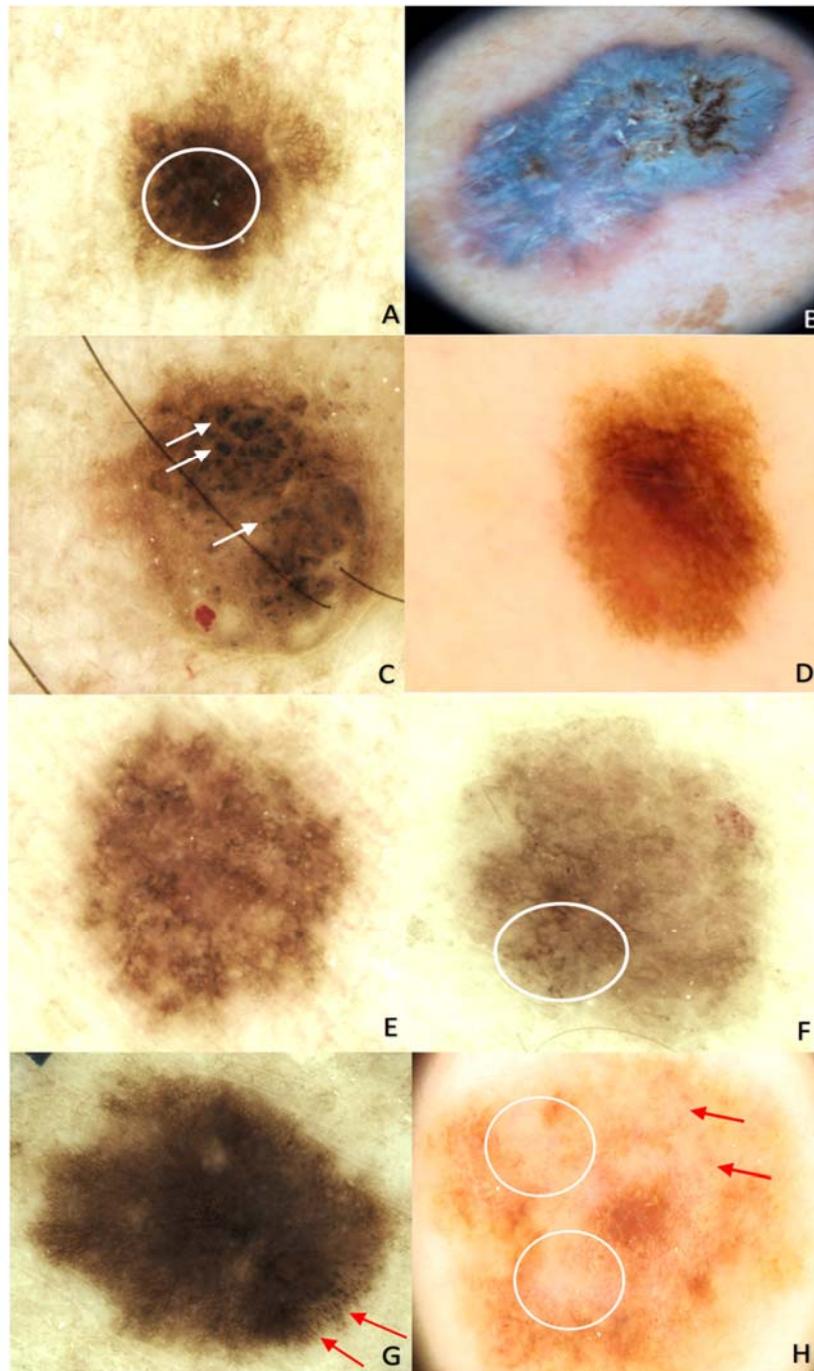


Figura 1 - Imagens dermatoscópicas de algumas características encontradas nos melanomas cutâneos (20x). A. Círculo branco sinaliza área de borrão. B. Véu azul-esbranquiçado. C. Setas brancas mostram glóbulos irregulares. D e E. Rede pigmentar atípica. F. A área contida no círculo branco representa granulosidade. G. Setas vermelhas mostram estrias radiadas. H. Setas vermelhas demonstram vasos polimorfos e círculos brancos mostram áreas de hipopigmentação irregular.

No entanto, casos de melanomas incipientes (melanoma *featureless*) podem apresentar características clínicas e dermatoscópicas indistinguíveis do nevo displásico, com padrões discretos de atipia, dificultando o diagnóstico preciso (MALVEHY et al. 2007; SALERNI et al. 2012a). A dermatoscopia isolada, não comparativa, pode aumentar a possibilidade de referirmos uma lesão maligna com características dermatoscópicas inespecíficas ao seguimento ambulatorial. Esses melanomas incipientes podem ser reconhecidos, por meio de mudanças sutis no seu seguimento dermatoscópico (ARGENZIANO et al. 2008, 2012; MENZIES et al. 2009).

1.4 DERMATOSCOPIA DIGITAL E FOTOGRAFIA CORPORAL TOTAL

A busca por instrumentos que permitissem maior acurácia diagnóstica e os avanços tecnológicos resultaram no desenvolvimento da dermatoscopia digital, no armazenamento das imagens digitalizadas, monitoramento de lesões pigmentadas ao longo do tempo e, ainda, a possibilidade de transferência das imagens de lesões duvidosas para avaliação ou discussão diagnóstica com profissionais de centros especializados (MENZIES et al. 2009; SALERNI et al. 2012b).

O exame de mapeamento corporal total e dermatoscopia digital é composto pela captura de imagens macroscópicas que englobam quase toda a superfície corporal do paciente. Posteriormente, lesões melanocíticas são selecionadas para seguimento e sua imagem dermatoscópica digital realizada e armazenada (HALPERN et al. 2003).

A monitorização adotada é o seguimento de curto-prazo (entre 3 a 6 meses) e longo-prazo (maior que 6 meses), objetivando acompanhar a evolução das lesões preexistentes, por meio da comparação das imagens dermatoscópicas, e o surgimento de novas. O intervalo é determinado pelo avaliador, de acordo com as mudanças encontradas e fatores de risco de cada paciente. Essa estratégia destaca-se no diagnóstico do melanoma incipiente

que não pode ainda ser diferenciado do nevo melanocítico atípico na análise dermatoscópica inicial (SALERNI et al. 2012).

Uma metanálise demonstrou que essa técnica permite o diagnóstico de melanomas iniciais, reconhecidos apenas pelas mudanças apresentadas durante o seguimento (ROMME et al. 2012; SALERNI et al. 2012a; LOVATTO et al. 2015) (Figura 2).

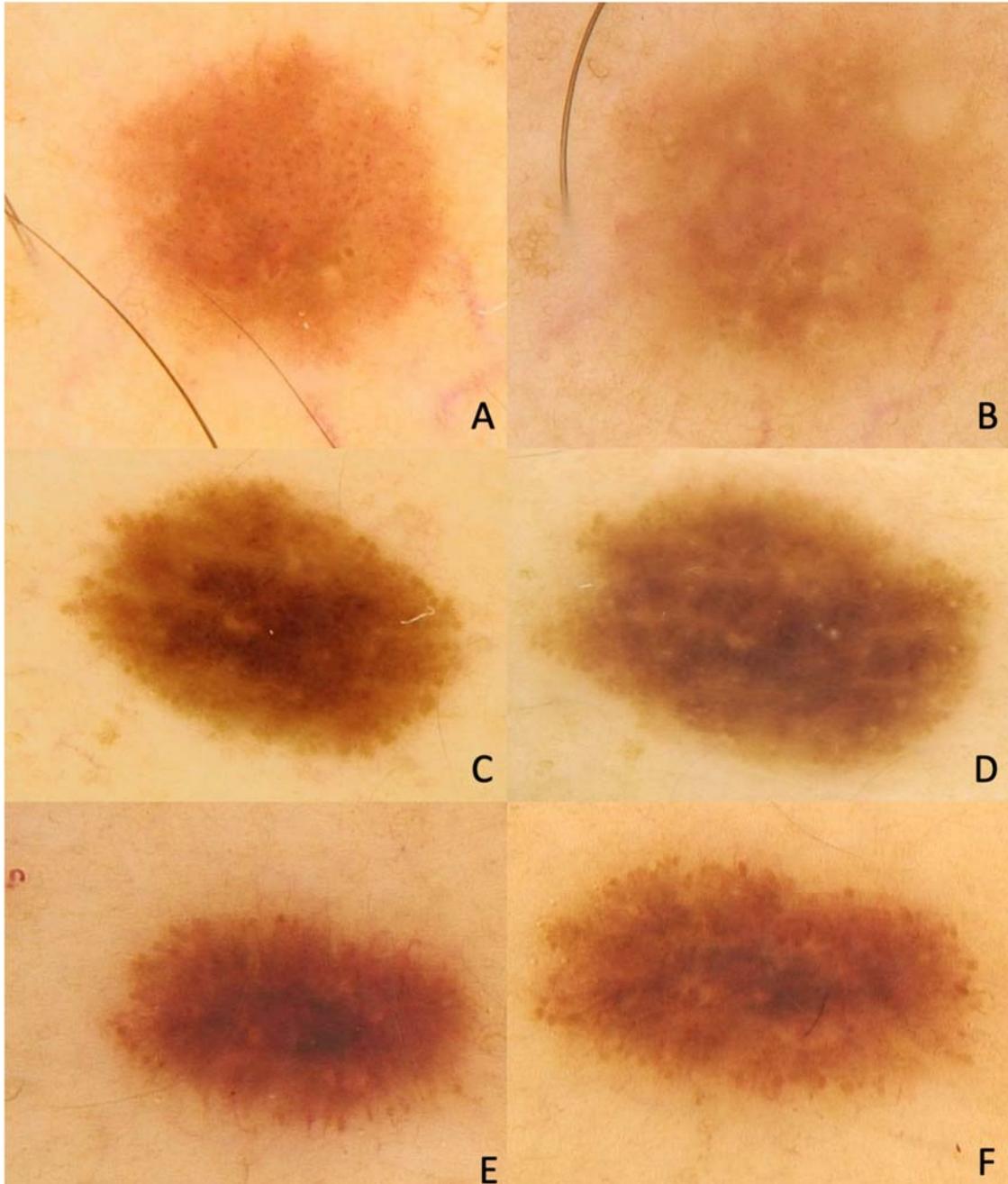


Figura 2 - Imagens dermatoscópicas em um aumento de 20x obtidas, por meio do Fotofinder, de casos de melanomas finos identificados em seguimento dermatoscópico digital. **A e B.** Evolução de uma lesão melanocítica localizado no tórax anterior de paciente com intervalo de seguimento de 7 meses: crescimento assimétrico, clareamento e vasos atípicos. **C e D.** Evolução de uma lesão melanocítica, localizada no abdome de um paciente em um intervalo de 7 meses de seguimento: aumento assimétrico da lesão. **E e F.** Evolução de uma lesão melanocítica, localizada no abdome de um paciente em um intervalo de 9 meses: crescimento assimétrico e ganho de glóbulos.

O uso do mapeamento corporal total, que é realizado no início do seguimento, facilita a detecção de novas lesões e mudanças macroscópicas em lesões preexistentes. A combinação da dermatoscopia digital com o mapeamento corporal total permite a detecção precoce de lesões malignas, com uma redução significativa do número de excisões de lesões benignas. Esse método é conhecido como seguimento em duas etapas (*two-step*) (HALPERN et al. 2003).

Como já mencionado anteriormente, o melanoma pode ser indistinguível do nevo melanocítico atípico, tanto clinicamente quanto dermatoscopicamente, se analisado de forma isolada, por isso o reconhecimento precoce de lesões incipientes malignas só é possível quando utilizamos métodos de documentação. Nesse contexto, o seguimento dermatoscópico digital de pacientes de risco destaca-se como um instrumento eficiente na detecção de melanomas iniciais, quando ainda as lesões não apresentam critérios específicos de melanoma na dermatoscopia e mudanças sutis são diagnosticadas no seguimento. Dessa maneira, o melanoma de crescimento lento (*slow growing*) muitas vezes é diagnosticado no seguimento de longo tempo, e quando excisado, ainda diagnosticado como não invasivo na análise histopatológica (KITTLER et al. 2006, FULLER et al. 2007) (Figura 3).

Um estudo demonstrou que 75% dos melanomas com mais de dois anos de seguimento em dermatoscopia digital, quando excisados, ainda eram *in situ*. Aproximadamente 65% dos melanomas nesse mesmo intervalo de seguimento, quando removidos, não demonstravam nevo preexistente no exame histopatológico. Esses achados corroboram a existência desse grupo de melanomas classificados como de crescimento lento (SALERNI et al. 2012b).

Apesar da melhora na sensibilidade e especificidade no diagnóstico do melanoma com esse método, mudanças relevantes no monitoramento levaram ainda a excisão de 8 % de lesões benignas (LOVATTO et al. 2015).

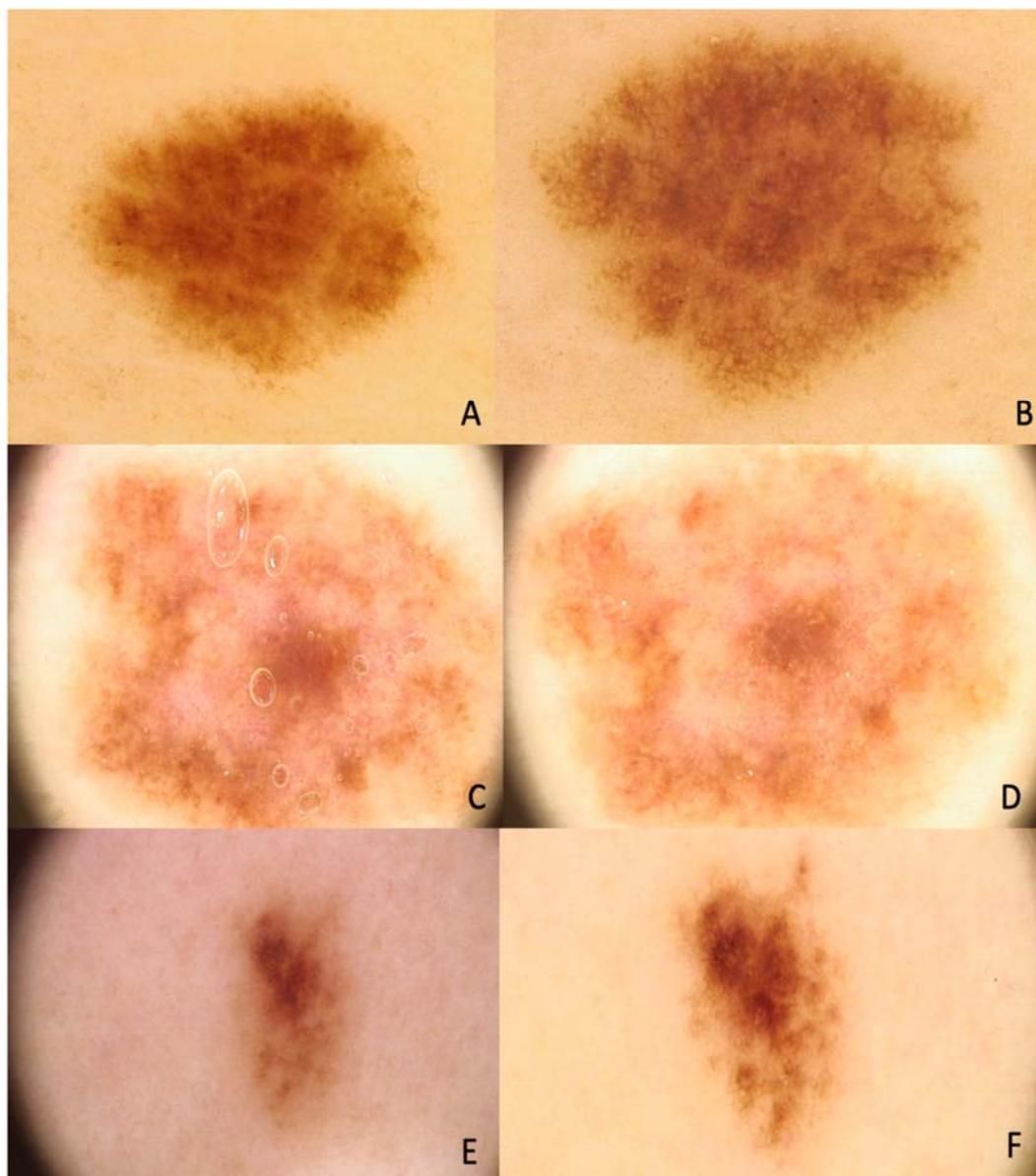


Figura 3 - Imagens dermatoscópicas em um aumento de 20x, obtidas por meio do Fotofinder, de casos de melanomas *in situ* identificados em seguimento dermatoscópico digital de longo prazo. **A e B.** Evolução de uma lesão melanocítica localizada no dorso: crescimento assimétrico. **C e D.** Evolução de uma lesão melanocítica localizada no glúteo: ganho de rede invertida central, ganho de vasos atípicos e hipopigmentação irregular. **E e F.** Evolução de uma lesão melanocítica localizada no dorso: crescimento assimétrico de rede pigmentar atípica excêntrica.

1.5 MICROSCOPIA CONFOCAL

Atualmente, diferentes tecnologias estão sendo desenvolvidas no sentido de fornecer informação microscópica cutânea dinâmica adicional, possibilitando tanto o diagnóstico *in vivo* quanto a avaliação da evolução da doença em tempo real. A microscopia confocal *in vivo* (MC) ou microscopia confocal de reflectância *in vivo* é, provavelmente, a mais promissora dessas tecnologias (RAJADHYAKSHA et al. 1995, 1999; PELLACANI et al. 2007, 2009; ALARCON et al. 2014).

Muitos estudos tem demonstrado que a MC pode melhorar a acurácia na diferenciação entre lesões melanocíticas benignas e malignas, como método complementar à dermatoscopia (PELLACANI et al. 2007b).

A microscopia confocal *in vivo* (MC) é realizada por meio de um feixe de luz, um laser diodo, com comprimento de onda de 830nm e tem a finalidade de fornecer imagens instantâneas, em tempo real, de alta resolução, *in vivo*, e permite a visualização das estruturas microanatômicas (células, núcleos e arquitetura tecidual) da pele em uma resolução próxima à histopatológica. As imagens obtidas por este método são em planos paralelos à pele, diferente dos cortes histológicos convencionais e, por esta razão, a correlação entre estes dois métodos é considerada um desafio (NEHAL et al. 2008; RAO et al. 2013; GILL et al. 2014) (Figura 4).

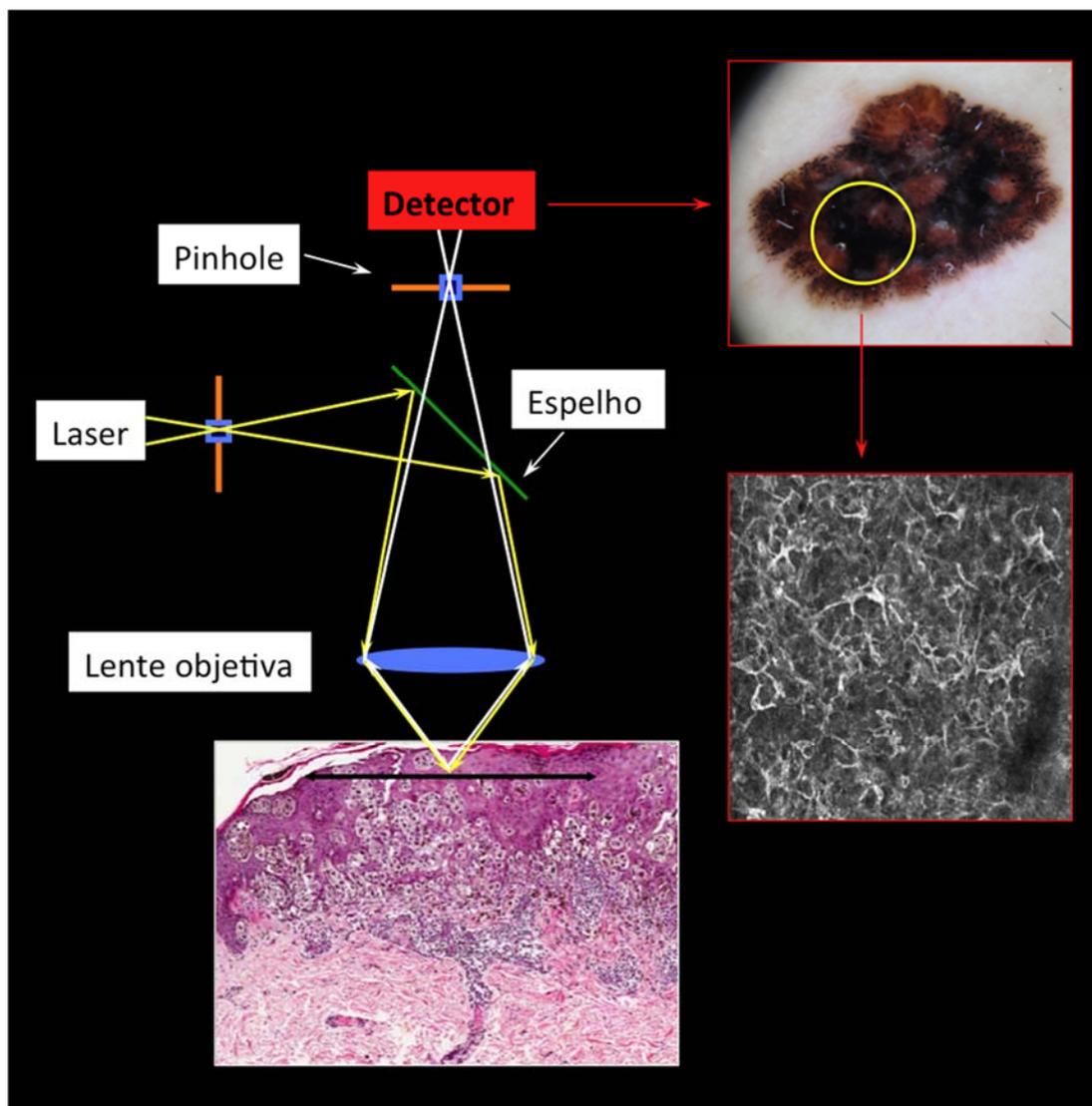


Figura 4 - Ilustração esquemática dos princípios físicos do microscópio confocal.

As imagens obtidas com o microscópio confocal permitem a visualização de detalhes celulares das diferentes camadas da pele no plano horizontal com resolução lateral de 0,5 a 1,0 μm , resolução axial entre 1 e 5 μm (espessurada secção óptica) e uma profundidade máxima de 200 a 300 μm (derme papilar) (MARGHOOB et al. 2003; RAJADHYAKSHA 2009). O microscópio confocal também pode produzir imagens verticais (*Z stacks*), com a captura desde a superfície até a profundidade de 200 μm .

Existem três principais algoritmos diagnósticos, desenvolvidos na MC para a avaliação complementar das lesões melanocíticas, resultando em alta acurácia diagnóstica para o melanoma cutâneo. Os achados mais relevantes são: atipia citológica na epiderme ou derme (células pagetóides arredondadas e células atípicas na derme) e atipia arquitetural (papilas não demarcadas e células basais atípicas na junção dermo-epidérmica) (PELLACANI et al. 2007b; SEGURA et al. 2009; GUITERA et al. 2009).

São achados do melanoma na Microscopia confocal (PELLACANI et al. 2005a) (Quadro 2):

Quadro 2 - Características do Melanoma na microscopia confocal

<p>Melanoma na Microscopia Confocal :</p> <p>EPIDERME:</p> <ul style="list-style-type: none"> . CÉLULAS REDONDAS NUCLEDAS E/OU CÉLULAS DENDRÍTICAS. . DESARRANJO EPIDÉRMICO NAS CAMADAS ESPINHOSAS E GRANULOSA. . <i>PADRÃO COBBLESTONE ATÍPICO</i>
<p>JUNÇÃO DERMO-EPIDÉRMICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> . PAPILAS NÃO DEMARCADAS. .INFILTRADO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS OU REDONDAS BRILHANTES. . NINHOS JUNCIONAIS COM TAMANHOS E FORMATOS IRREGULARES, DISTRIBUIDOS IRREGULARMENTE E COM BRILHO HETEROGÊNEO.
<p>DERME PAPILAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> . NINHOS COM BRILHO HETEROGÊNEO COM PERDA DE ADESÃO INTERCELULAR (NINHOS DENSOS E ESPARSOS).

A avaliação da microscopia confocal mostrou uma sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do melanoma de 93% e 76%, respectivamente (PELLACANI et al. 2014; LOVATTO et al. 2015). Recentemente tem sido demonstrado que a avaliação da microscopia

confocal como método complementar à dermatoscopia reduz excisões desnecessárias, aumentando, portanto, a acurácia diagnóstica e reduzindo consequentemente, o impacto econômico associado ao manejo do câncer de pele (ARGENZIANO et al. 2012; LOVATTO et al. 2015) (Figuras 5 e 6).

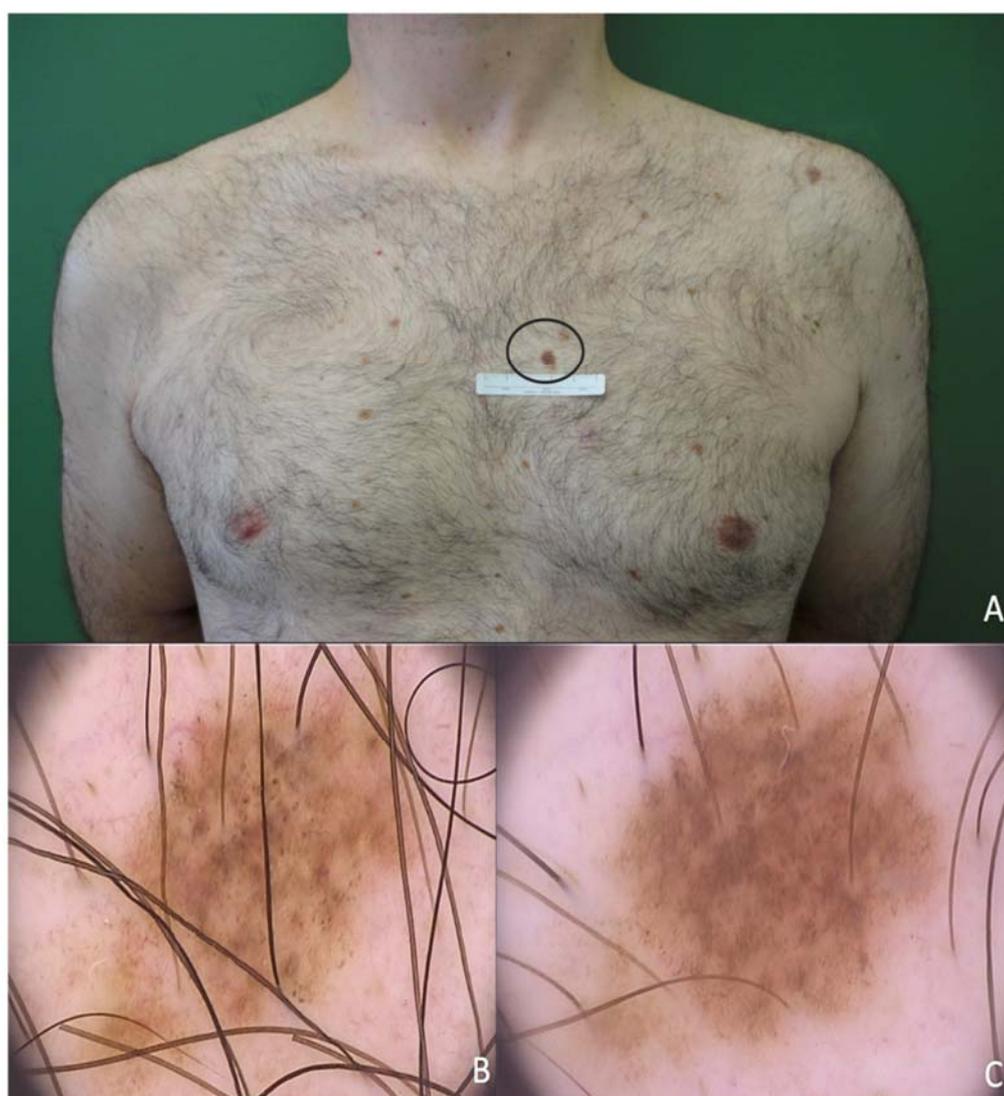


Figura 5 - Exemplo de síndrome do nevo atípico em paciente masculino sem história pessoal ou familiar de melanoma. A-Paciente masculino, 45 anos, fototipo III, olhos e cabelos castanhos, com Síndrome dos nevos atípicos, sem história pessoal ou familiar de melanoma, apresentando mácula acastanhada irregular no tórax anterior (círculo preto). B- Imagem dermatoscópica inicial demonstrando um padrão retículo-globular. C- Imagem dermatoscópica após 6 meses, demonstrando crescimento assimétrico da lesão, com hiperpigmentação.

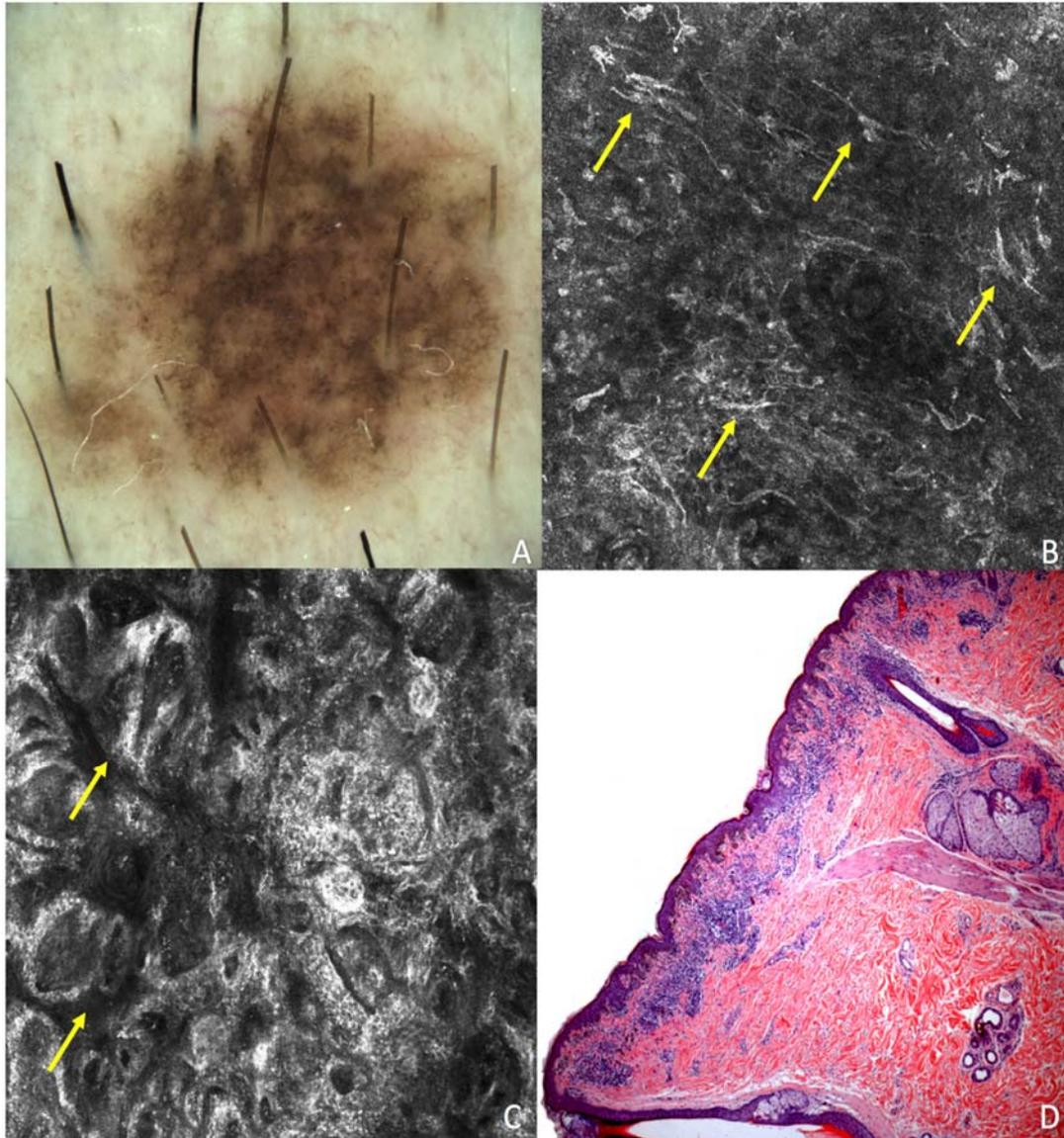


Figura 6 - Imagem dermatoscópica da lesão melanocítica. A-Imagem dermatoscópica da lesão melanocítica em análise (aumento de 20x). B- Exame de microscopia confocal: Imagem individual na epiderme ($500 \times 500 \mu\text{m}$) demonstrando células dendríticas pagetóides intraepidérmicas (setas amarelas). C-Imagem mosaico da camada suprabasal/JDE($1 \times 1 \text{mm}$): setas amarelas demonstrando padrão meshwork atípico e papilas não demarcadas. D-Exame histopatológico demonstrando um Melanoma extensivo superficial com Breslow de 0,25 mm.

Em recente estudo realizado por LOVATTO et al. (2015), a combinação da MC com o seguimento digital dermatoscópico evitou a excisão de 35 dos 51 nevos avaliados no estudo. PELLACANI et al. (2007a e b) demonstraram que a aplicação sistematizada dos métodos evitou 50% de retirada de lesões benignas. A combinação da MC com a dermatoscopia resultou em uma sensibilidade no diagnóstico do melanoma em aproximadamente 98% e uma redução de 23% no número de lesões benignas excisadas (GUITERA et al. 2009).

Alguns estudos importantes demonstraram por meio do cálculo do NNT, o impacto da associação de métodos diagnósticos. Em um deles, por meio de um cálculo hipotético, demonstrou-se que o NNT da dermatoscopia era de 3.73. Quando o exame de Microscopia confocal era associado, esse valor reduzia-se para 2.87 (ALARCON et al. 2014). Outro estudo demonstrou que o uso sistemático da MC, como método complementar à dermatoscopia, reduziu em 50% o número de lesões benignas excisadas. O NNT nesse presente estudo para a dermatoscopia isolada foi de 14.6. Após a associação da MC, o novo valor encontrado foi de 6.8 (PELLACANI et al. 2014). Posteriormente STANGANELLI et al. (2015) demonstraram a associação entre os métodos diagnósticos e o NNT da dermatoscopia digital que era de 4,8, apresentou redução para 2,6 após avaliação da MC.

O presente estudo objetiva demonstrar que o uso sistemático da microscopia confocal *in vivo* proporciona um aumento da acurácia diagnóstica de lesões melanocíticas que sofreram modificações no seguimento dermatoscópico. Por meio do cálculo do número necessário para tratar (NNT), objetiva-se quantificar a eficácia no seguimento dos pacientes com múltiplos nevos, em um hospital de referência oncológica (HANSEN et al. 2009; SIDHU et al. 2012). Com isso, espera-se reduzir o número de lesões benignas excisadas e minimizar a possibilidade de referir um melanoma para seguimento dermatoscópico digital (ALARCON et al. 2014; CARRERA e MARGHOOB 2016; FLORISTÁN MURUZÁB et al. 2017) (Figuras 7 e 8).

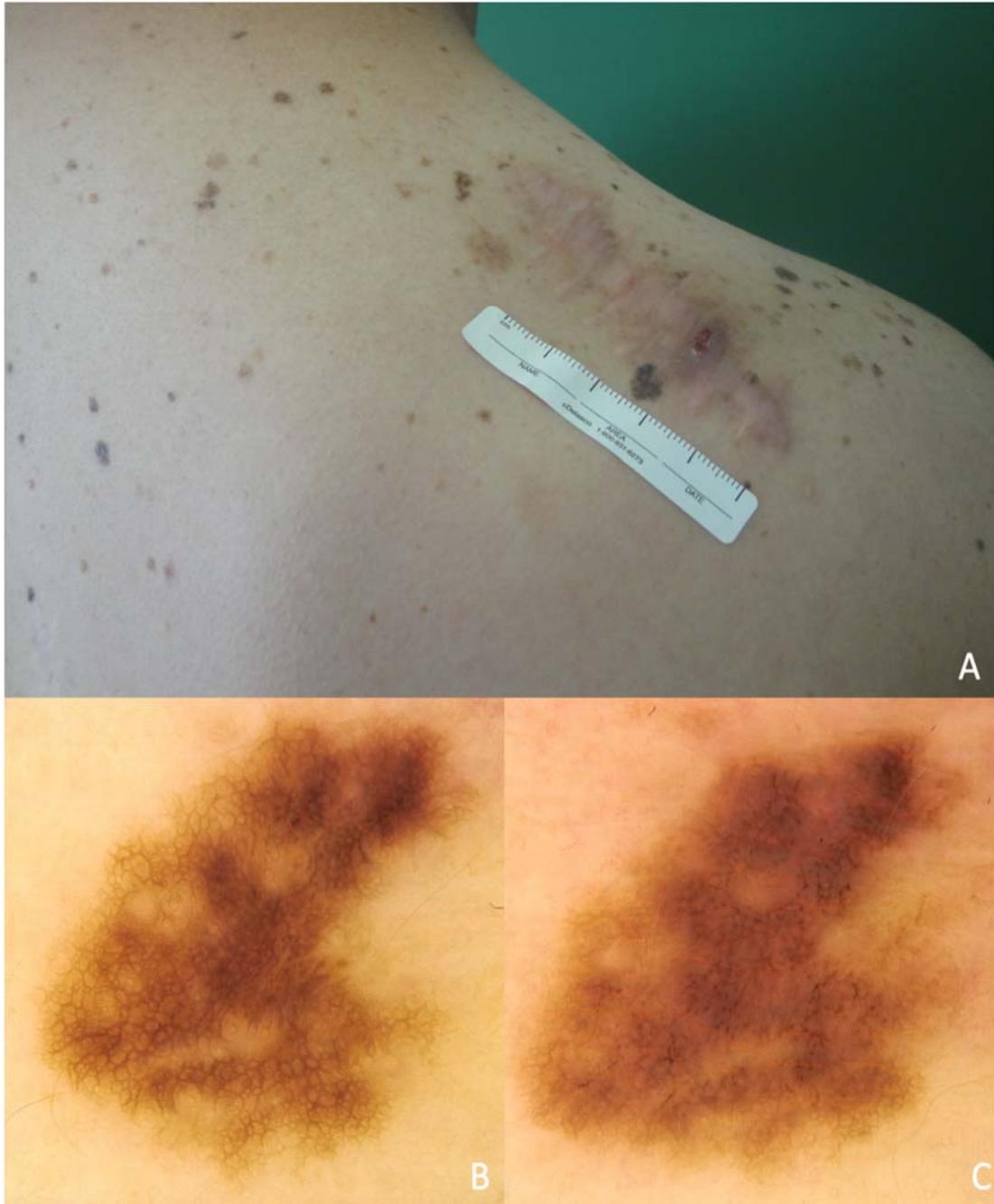


Figura 7 - Exemplo de síndrome do nevo atípico em paciente masculino com história pessoal ou familiar de melanoma. A-Paciente masculino, 38 anos, fototipo III, olhos verdes e cabelos claros, com Síndrome do nevo atípico, com história pessoal e familiar de melanoma, apresentando mácula acastanhada irregular no ombro, próximo a cicatriz prévia de melanoma. B- Imagem dermatoscópica inicial demonstrando um padrão reticular, com áreas de rede pigmentar atípica central e periférica. C- Imagem dermatoscópica após 12 meses, demonstrando crescimento assimétrico da lesão, com hiperpigmentação irregular.

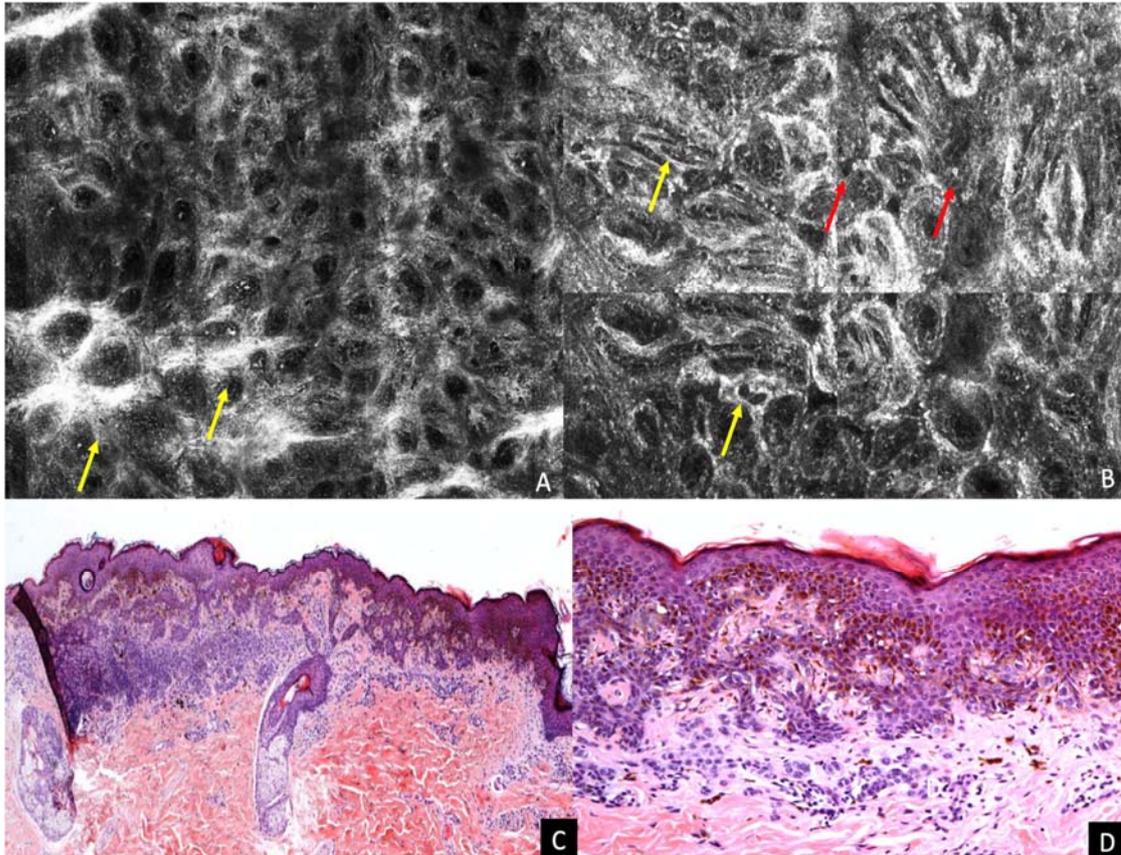


Figura 8 - Imagens MC mosaico (1,5X1,5mm e 1x1 mm, respectivamente) na JDE: presença de *meshwork* atípico. A e B- Imagens MC mosaico (1,5X1,5mm e 1x1 mm respectivamente) na JDE: presença de meshwork atípico (“malha” atípico) encontrado nos melanomas. Observa-se papilas mal demarcadas, irregulares, separadas por espaços interpapilares alargados pela presença de células atípicas dendríticas (setas amarelas) e presença de células atípicas nucleadas redondas (setas vermelhas). C e D- Exame histopatológico em aumento de 40x e 200x respectivamente, demonstrando Melanoma extensivo superficial *in situ* associado a nevo melanocítico intradérmico.

2 OBJETIVOS

- A. Estabelecer o específico valor da Microscopia confocal na análise de lesões melanocíticas, que sofreram mudanças, durante o seguimento na dermatoscopia digital. Por meio dos resultados obtidos, tentar estabelecer um algoritmo de diagnóstico da MC e o cálculo da acurácia diagnóstica, assim como sensibilidade e especificidade do método proposto.
- B. Estabelecer o Número Necessário para tratar (NNT), calculado como o número de lesões melanocíticas excisadas para cada melanoma confirmado no exame anatomo-patológico, quando utilizamos a combinação dos dois métodos estudados: Dermatoscopia digital e Microscopia Confocal. Será calculado o NNT do exame de Dermatoscopia Digital de pacientes em seguimento e do exame de Microscopia Confocal associado como método complementar.
- C. Estabelecer, dentre as lesões que apresentaram modificações dermatoscópicas, o diagnóstico histopatológico e a modificação predominante encontrada na Microscopia confocal, fazendo a comparação entre os métodos. Serão avaliadas as dermatoscopias isoladas, as mudanças dermatoscópicas de seguimento e as imagens de microscopia confocal, tanto de casos que sofreram posterior excisão quanto dos casos que foram referenciados novamente para seguimento de rotina de curto e longo prazo.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 MATERIAL

Trata-se de um estudo observacional, com coleta de dados de forma retrospectiva, realizado no Departamento de Oncologia Cutânea do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo, Brasil, durante o período de janeiro de 2014 até janeiro de 2019.

Os pacientes do estudo são aqueles que apresentam os fatores de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo (SCHNEIDER et al. 1994; MILLER e MIHM 2006):

- 1- Fototipo baixo da pele, utilizando-se a classificação de Fitzpatrick;
(Anexo 1)
- 2- Exposição solar;
- 3- Olhos claros;
- 4- Cabelos claros;
- 5- Queimadura solar na infância e/ou adolescência;
- 6- Presença de efélides;
- 7- Antecedente pessoal de melanoma cutâneo;
- 8- Antecedente familiar de melanoma cutâneo;
- 9- Antecedentes pessoais de câncer da pele não melanoma (Cbc/Cec);
- 10- Múltiplos nevos;
- 11- Múltiplos nevos atípicos;
- 12- Síndrome do nevo atípico: Segundo Clark, presença de 100 ou mais nevos, com pelo menos um nevo com diâmetro maior de 8mm e um nevo com característica clínica de atipia, e, pacientes com antecedente familiar de melanoma cutâneo (PEHAMBERGER et. al. 1987).
- 13- Síndrome do melanoma familiar: Aproximadamente 5 -10% de todos casos de melanoma são causados por mutações germinativas em genes de suscetibilidade. Mutações no gene CDKN2A ocorrem em

aproximadamente 20-40% dos afetados eno gene CDK4 em apenas 1%. (HANSSON 2010; PUIG et al. 2016).

3.1.1 Critérios de Inclusão

1. Pacientes portadores de lesões melanocíticas suspeitas que sofreram mudanças durante o seguimento de dermatoscopia digital.
2. Pacientes que passaram pela avaliação combinada da dermatoscopia digital e encaminhados, sequencialmente, para o ambulatório de microscopia confocal.
3. Os casos realizados com anel metálico, utilizando o Vivascope 1500.
4. Pacientes que foram submetidos à exérese da lesão após realização da MC e consequente análise histopatológica (Grupo de lesões excisadas ou pacientes que após a realização do exame, retornaram ao seguimento ambulatorial de dermatoscopia digital (Grupo de lesões em seguimento).
5. Pacientes que apresentaram pelo menos dois fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma cutâneo.

3.1.2 Critérios de Exclusão

1. Pacientes que não possuem avaliação combinada da Dermatoscopia digital seguida pela Microscopia confocal;
2. Pacientes com lesões na face, couro cabeludo e palmo-plantar, por apresentarem critérios na dermatoscopia, confocal e histopatológicos distintos de outras áreas do corpo.
3. Exames de MC que foram realizados com o microscópio *handheld* (Vivascope 3000);
4. Pacientes com idade menor do que 18 anos.
5. Pacientes que perderam seguimento dermatoscópico digital após alta do exame de MC.

3.1.3 População de Estudo

Os casos de interesse foram buscados através por meio da análise dos pacientes em seguimento no Ambulatório de Mapeamento Corporal e Dermatoscopia Digital = Departamento de Oncologia Cutânea do A.C.Camargo Cancer Center - durante o período de janeiro de 2014 até janeiro de 2019.

Neste projeto foram incluídas 209 lesões presentes em 176 pacientes, que sofreram modificações relevantes durante o seguimento dermatoscópico (Quadro 3) e que foram encaminhadas para a realização do exame de microscopia confocal. Das lesões analisadas, 121 foram encaminhadas para excisão cirúrgica após achados suspeitos na MC. As demais 88 lesões, por apresentarem critérios de benignidade ao exame, retornaram ao seguimento dermatoscópico digital de curto e longo prazo.

As 209 lesões já apresentavam imagens que estavam coletadas e armazenadas em unidades específicas (disco rígido externo) e a conduta foi decidida de acordo com a rotina do ambulatório de MC. As imagens foram revistas, porém sem alterar, prospectivamente, a conduta tomada em cada caso. As análises, portanto, foram feitas de forma retrospectiva e independentes, cegos ao diagnóstico histopatológico, em busca das características encontradas na MC que levaram à exérese da lesão e posterior comparação ao exame anatomo-patológico, assim como análise daquelas que não foram encaminhadas para cirurgia.

Quadro 3 - Alterações dermatoscópicas valorizadas durante seguimento na dermatoscopia digital.

1- Aumento do tamanho da lesão (classificar o aumento: simétrico ou assimétrico)
2- Aparecimento de novas estruturas (rede, pontos, glóbulos, estrias, pseudópodes, véu branco-azulado, novas cores, peperring, crisálidas);
3- Desaparecimento de estruturas;
4- Clareamento da lesão;
5- Escurecimento da lesão ou hiperpigmentação

As imagens dermatoscópicas e da microscopia confocal foram analisadas por dois observadores experientes (G.G.R e J.C.T.B.) em consenso, cegos ao diagnóstico histopatológico.

Todas as 121 lesões excisadas foram encaminhadas para o Departamento de Anatomia Patológica do mesmo serviço, onde foi realizado o diagnóstico histopatológico (considerado diagnóstico *GoldStandard*) por patologista especialista na área e utilizando o protocolo de lesões melanocíticas do departamento. As demais se mantiveram em seguimento de rotina, mantendo-se estáveis a curto e longo prazo.

Todos os pacientes foram avaliados de acordo com um protocolo de identificação adequado, objetivando caracterizar a população de estudo (Anexo 2).

Todos os casos foram analisados em três etapas distintas:

- 1) Dermatoscopia isolada da lesão a ser analisada antes do exame de MC, utilizando-se o método de Análise de Padrão (Anexo 2);
- 2) Dermatoscopia digital comparativa: análise das mudanças que levaram a indicação da MC;
- 3) Análise da Microscopia confocal, utilizando protocolo de MC do Departamento (Anexo 3).

Foram incluídas ainda nesse projeto 300 lesões presentes em 280 pacientes em seguimento dermatoscópico digital, objetivando-se calcular o NNT do exame. Essas lesões apresentaram mudanças dermatoscópicas relevantes e com indicação direta de exérese cirúrgica e não foram encaminhadas para a realização de avaliação complementar. Os laudos histopatológicos de cada lesão foram acessados e analisados.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Avaliação Dermatoscópica

Imagens dermatoscópicas foram obtidas utilizando-se o dermatoscópio digital denominado Fotofinder *dermoscope*® que apresenta uma câmera digital com autofoco (*Medcam 800*) para obtenção das fotos macroscópicas e microscópio com magnificação de 20 a 70x para as fotos dermatoscópicas (**Figura 9**).



Figura 9 - Fotofinder *dermoscope*®

As imagens são armazenadas em JPEG e convertidas para TIF em todos os casos. Este aparelho é utilizado para a realização do mapeamento corporal total por meio de uma câmera digital Canon® *PowershotG10* acoplada ao programa.

3.2.2 Avaliação da Microscopia Confocal

A microscopia confocal foi realizada com o microscópio confocal VivaScope® 1500 (**Figura 10**) e VivaCam® *Dermoscope*® (Lucid-Tech, Rochester, New York, EUA) (**Figura 11**). O exame é iniciado após a seleção

da lesão a ser analisada, e o correto preparo da pele para a fixação do anel metálico (**Figura 12**).



Figura 10 - Imagem do aparelho de microscopia confocal Vivascope®



Figura 11 - VivaCam® Dermoscope® 1500.

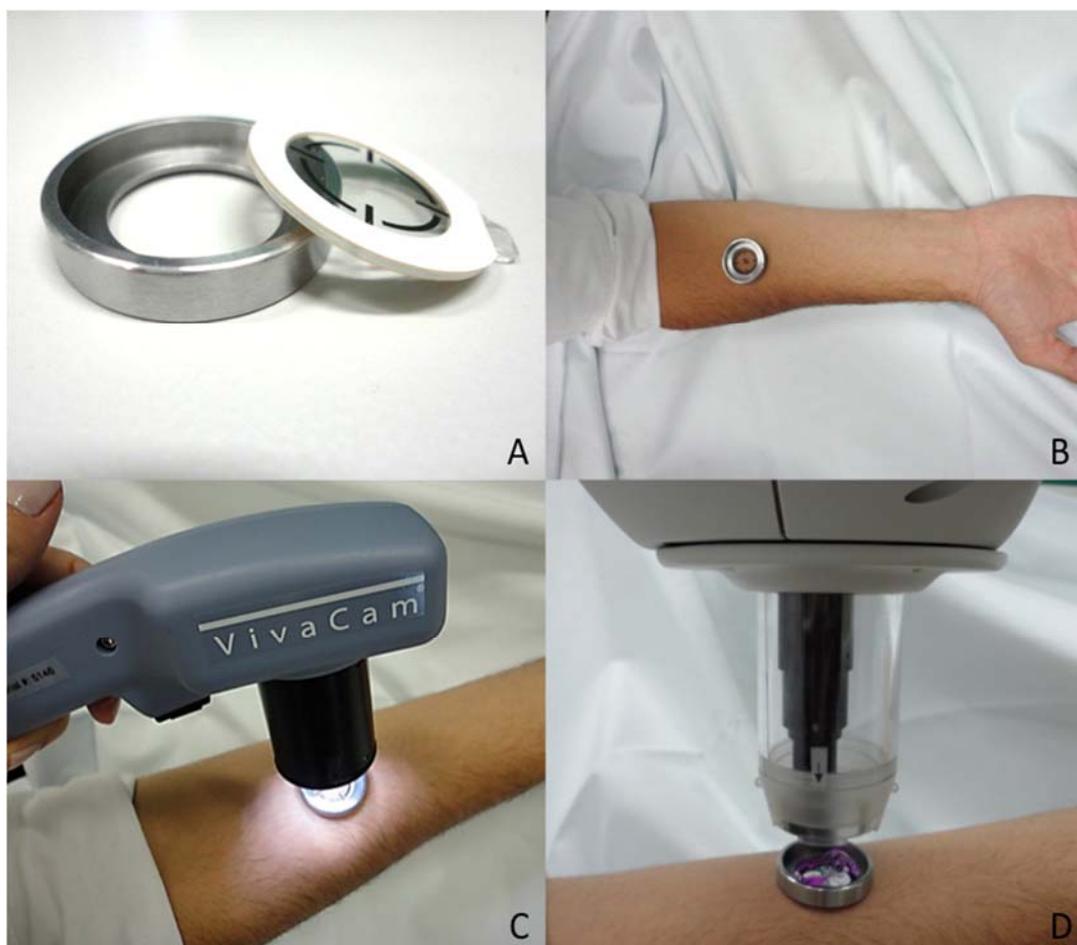


Figura 12 - Preparo para realização do exame de microscopia confocal. As imagens ilustram os passos mais importantes para a realização do exame com o aparelho Vivascope® 1500. **A.** Colar o anel plástico adesivo ao anel metálico. **B.** Após a aplicação do meio de imersão (geralmente óleo), fixar o anel à pele. **C.** Aquisição da imagem dermatoscópica. **D.** Adicionar gel de ultrassom ao anel metálico e acoplar a lente do microscópio.

No presente estudo, o exame de microscopia confocal foi realizado em todas as lesões selecionadas, e sua captação e análise das imagens foram baseadas no protocolo utilizado pelo ambulatório de Microscopia Confocal do hospital (Anexo 4).

Foram analisados individualmente três níveis da pele:

- 1 Epiderme (córnea, granulosa e espinhosa);
- 2 Junção dermo-epidérmica (JDE);

3 Derme superficial, com a documentação das imagens o mais completa possível. O exame foi realizado de forma metódica e a arquitetura tecidual foi avaliada em todos os níveis da lesão. Os critérios analisados foram: (PELLACANI et al. 2012; BRAGA et al. 2013).

1. Epiderme

1 a- Padrão favo de mel típico ou atípico: visualizado nas camadas granulosa e espinhosa (Figura 13).

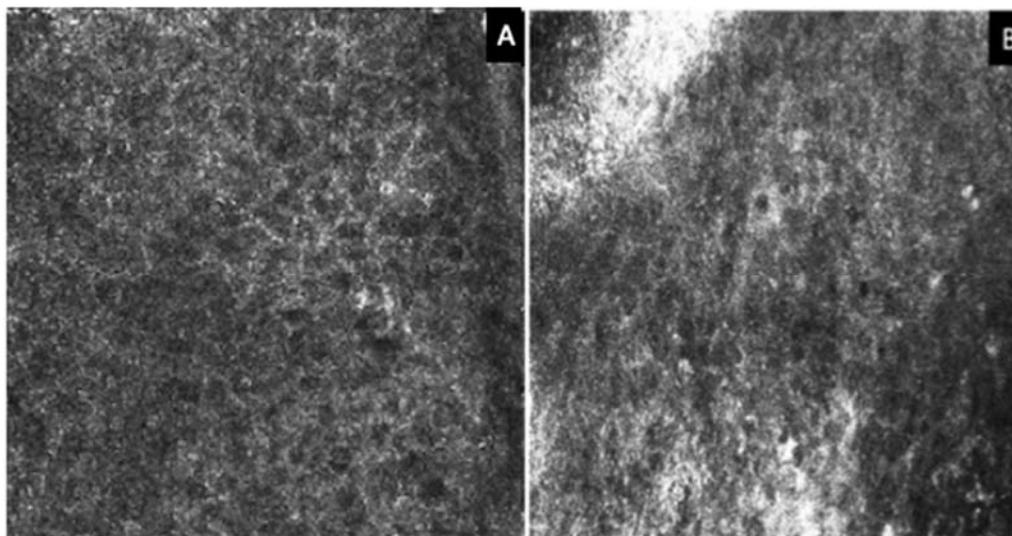


Figura 13 - Imagens MC no nível da epiderme. A) Imagem individual (0,5X0,5 mm) mostrando padrão favo de mel típico; B) Imagem individual (0,5X0,5 mm) mostrando padrão favo de mel atípico.

1b - Presença de células atípicas (epiderme): podem ser visualizadas como células dendríticas ou redondas. As células dendríticas são células que apresentam formato diferente (triangulares, em formato de estrela) e núcleo grande excêntrico, e podem corresponder a melanócitos atípicos ou células de Langerhans. As células atípicas redondas têm citoplasma brilhante e núcleo escuro, podendo corresponder a melanócitos atípicos, e são encontradas geralmente em melanomas (Figura 14). O encontro de células dendríticas e redondas na epiderme corresponde à disseminação pagetóide de melanócitos atípicos em lesões de melanoma.

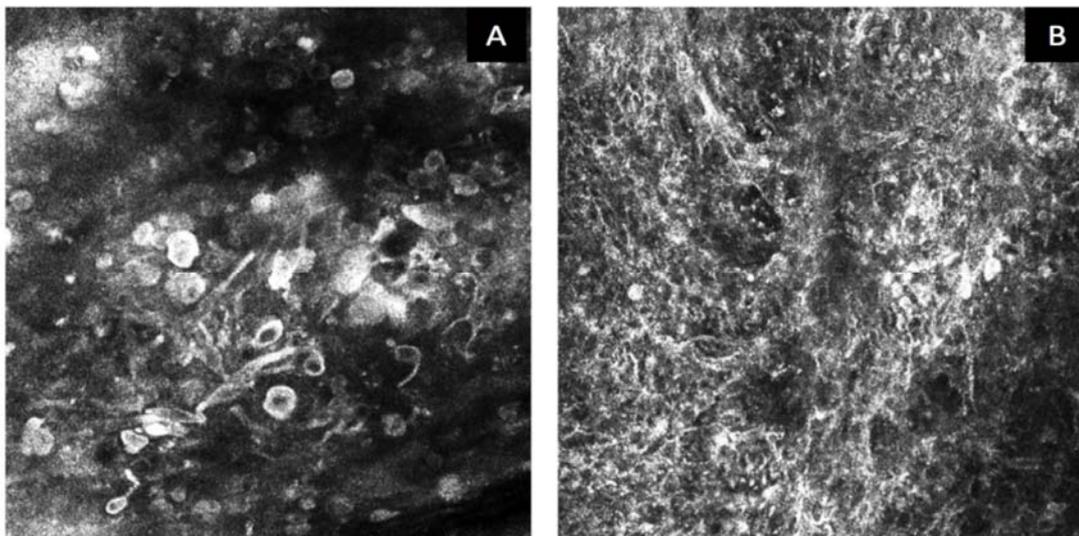


Figura 14 - Imagens MC intraepidérmica. A) Imagem individual (0,5x0,5 mm) mostrando um predomínio de infiltrado de células pagetóides redondas; B) Imagem individual (0,5x0,5 mm) mostrando um infiltrado com predomínio de células dendríticas.

2. Camada suprabasal

2.a- padrão em “pedra de calçamento” (*cobblestone*): queratinócitos na camada suprabasal que podem estar todos do mesmo tamanho (típico) ou com presença de células atípicas de tamanhos diferentes (atípico) (Figura 15).

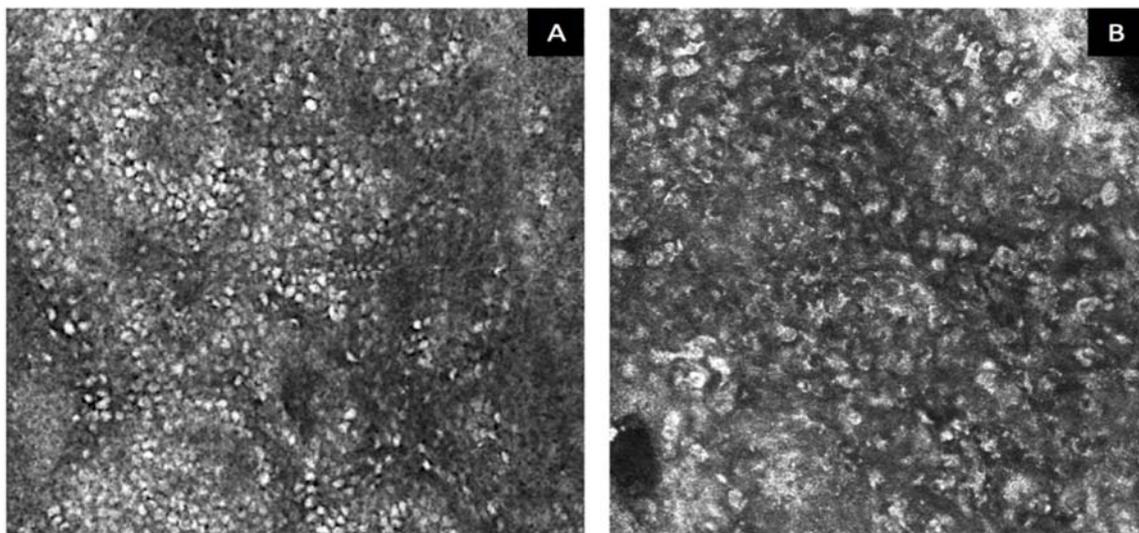


Figura 15 - Imagens de MC no nível da camada suprabasal. A) Imagem individual (0,5X0,5 mm) mostrando padrão *cobblestone* típico; B) Imagem individual (0,5X0,5 mm) mostrando padrão *cobblestone* atípico.

3. Junção dermo-epidérmica

3.a - Avaliação das papilas (anéis de queratinócitos brilhantes): podem ser demarcadas ou não demarcadas (Figura 16).

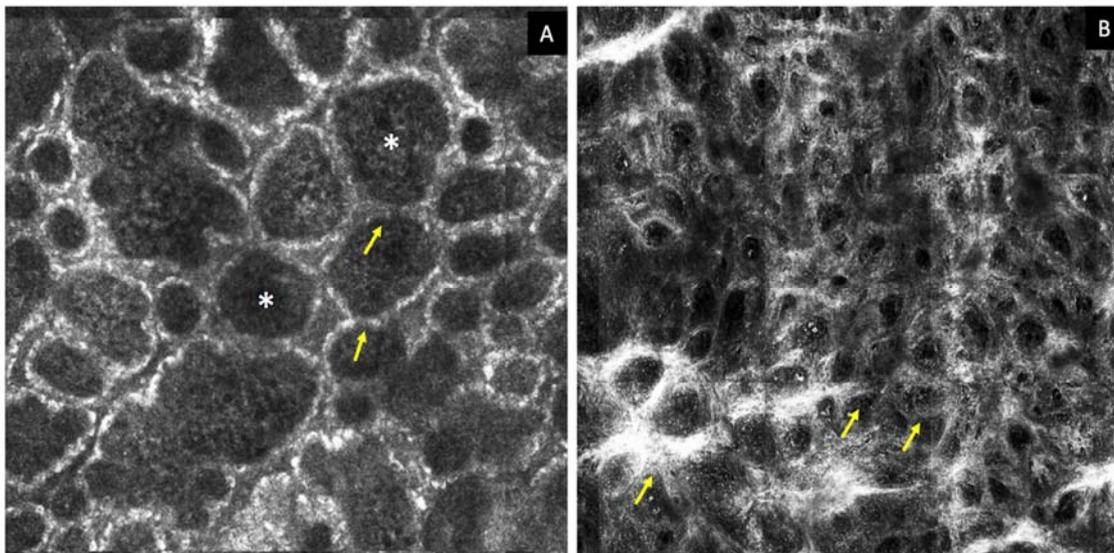


Figura 16 - Imagens MC no nível da Junção dermo-epidérmica (JDE). A) Imagem em mosaico (1X1 mm) mostrando papilas demarcadas em nevo melanocítico juncional: anel brilhante de queratinócitos basais (setas amarelas) e centro escuro, correspondendo à derme papilar (asterisco branco); B) Imagem em mosaico (2x2 mm) mostrando as papilas não demarcadas em melanoma in situ (setas amarelas) sem o anel brilhante de queratinócitos basais.

3.b- Padrão *meshwork* (“padrão em malha”): se presente, pode ser típico ou atípico (Figura 17).

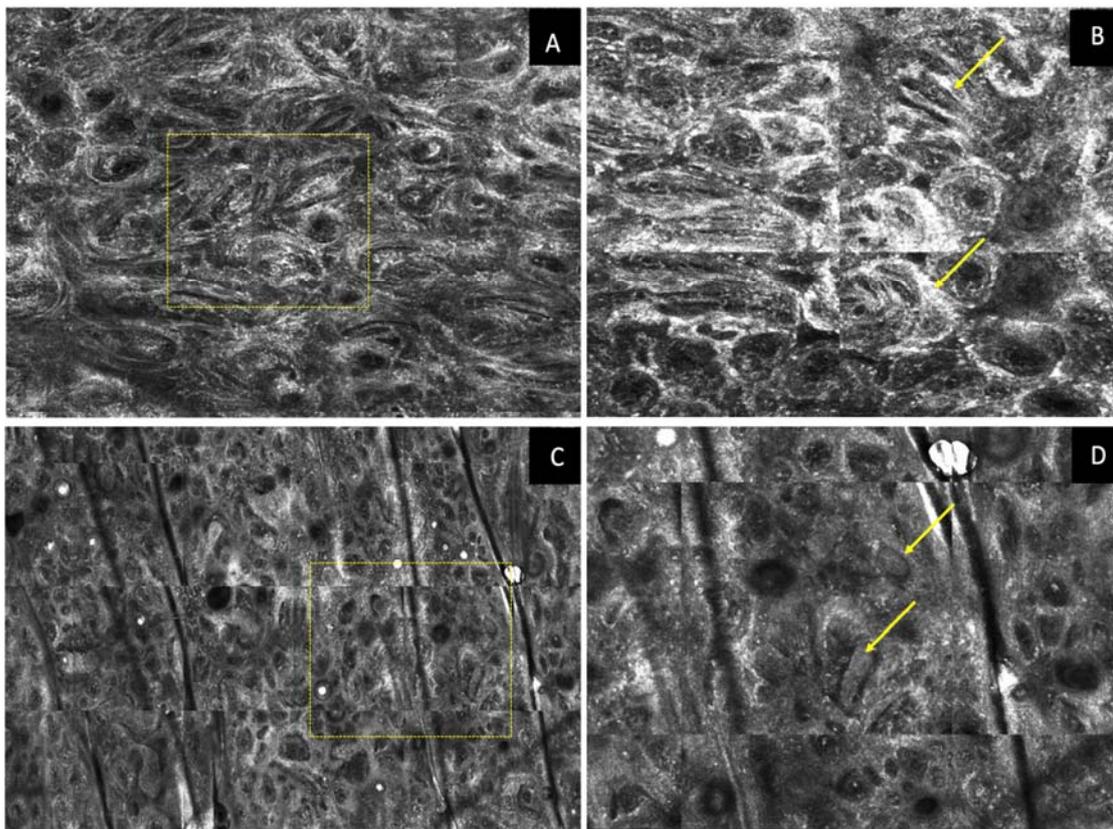


Figura 17 - Imagens MC no nível da JDE/ derme papilar. A) Imagem em mosaico (3,5X3,5 mm) mostrando padrão *meshwork* atípico; a área contida no quadrado amarelo está representando na figura B. B) Imagem em mosaico (1,0X1,5 mm) mostrando padrão *meshwork* atípico com presença células dendríticas (seta amarela); C) Imagem em mosaico (3,0X3,0 mm) mostrando padrão de *meshwork* típico; a área contida no quadrado amarelo está representado na figura D. D) Imagem em mosaico (1,5X1,5 mm) mostrando padrão *meshwork* típico com ninhos homogêneos (setas amarelas).

3.c- Ninhos celulares podem ser densos e homogêneos ou denso e esparsos, com atipias (Figura 18).

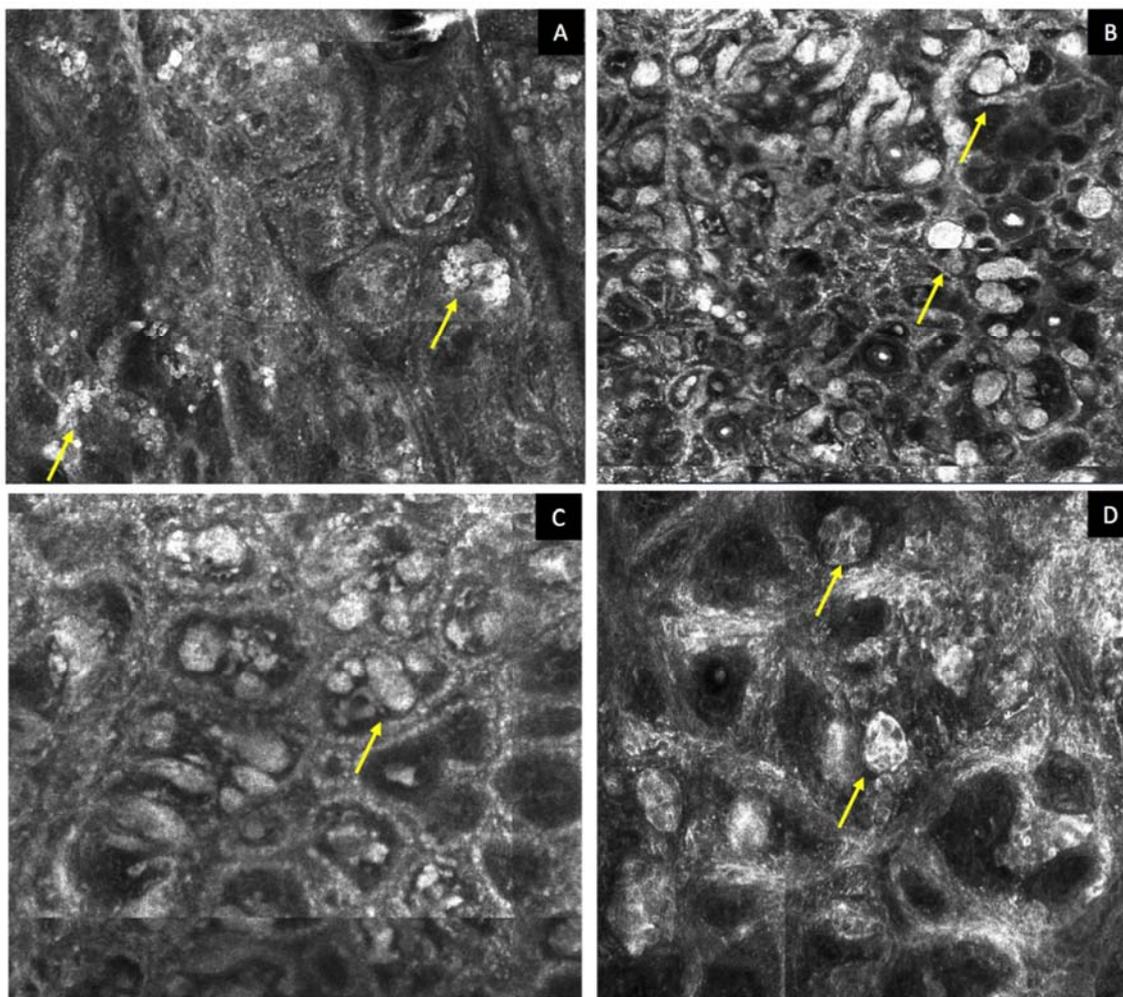


Figura 18 - Imagens MC no nível da JDE/derme. A) Imagem individual (0,5X0,5 mm) mostrando ninhos densos e esparsos (setas amarelas); B e C) Imagem em mosaico (1x1 mm) mostrando ninhos densos com células típicas (setas amarelas). D) Imagem em mosaico (1x1 mm) mostrando ninhos densos com células atípicas (setas amarelas).

3.d- Papilas em mitocôndria, que representam as células atípicas dendríticas projetando-se na epiderme em direção à derme, formando pontes. (Figura 19 A).

3.e- interconexões curtas (“bananas”), fusões de ninhos, que podem estar presentes ou ausentes (Figura 19 B).

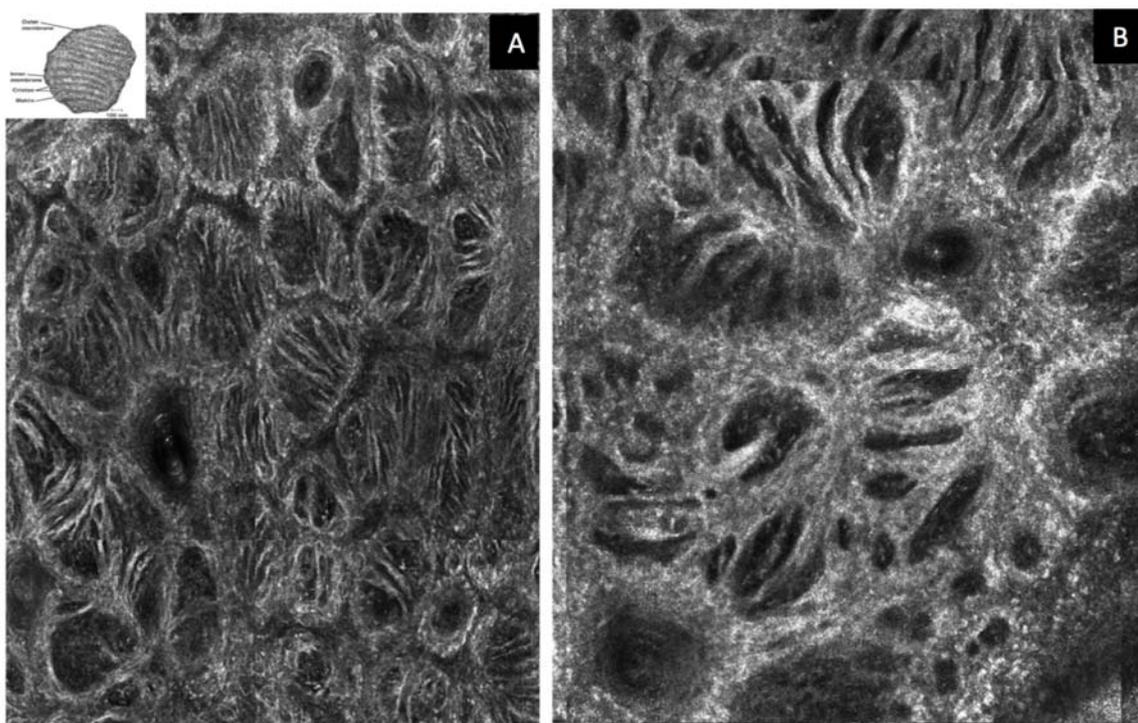


Figura 19 - Imagens MC no nível da JDE. A) Imagem em mosaico (1,0 x1,0 mm) mostrando papilas em mitocôndria; B) Imagem em mosaico (1,0x1,0 mm) mostrando as interconexões curtas (“bananas”).

3.f- presença de *sheet of cells*: caracterizadas por células nucleadas redondas e/ou dendríticas não agregadas, infiltrando a JDE com perda da arquitetura das papilas dérmicas. (Figura 20).

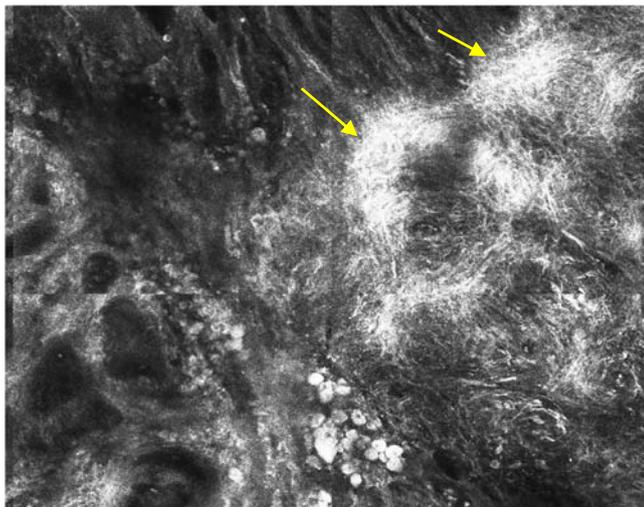


Figura 20 - Imagens MC no nível da JDE-*sheet of cells*. A) Imagem em mosaico (1,0x1,0 mm) mostrando infiltrado com predomínio de células dendríticas (*Sheet of cells*) representadas pelas setas amarelas.

4. derme papilar e reticular

4.a-Vasos de calibre usual ou dilatados.

4.b-Melanóforos, células ovais brilhantes (*plump cells*) e alongadas que geralmente se agrupam formando grumos (Figura 21).

4.c- Células inflamatórias (*bright particles*), células nucleadas na derme e isoladas (Figura 21).

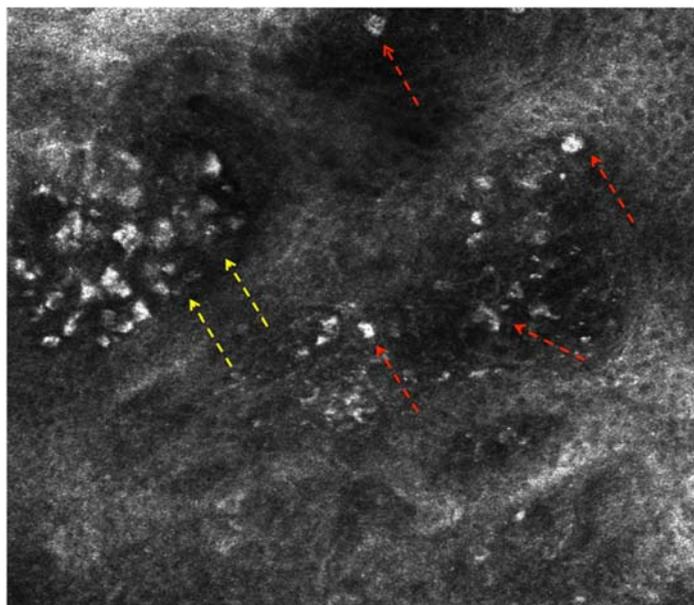


Figura 21 - Imagem MC no nível da junção dermo-epidérmica/derme papilar: imagem individual (0,5X0,5 mm) mostrando melanófagos (setas amarelas) e células inflamatórias (setas vermelhas).

4.d- fibras colágenas, que podem ser reticuladas ou em feixes (bandas) (Figura 22).

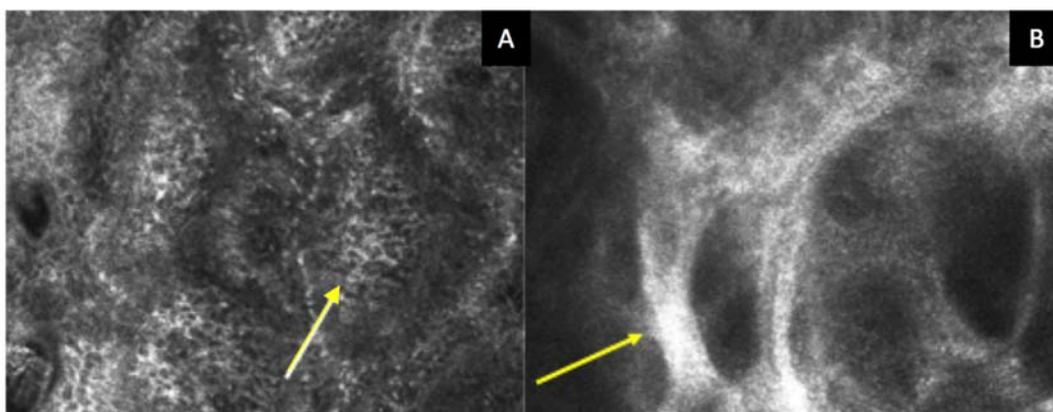


Figura 22 - Imagens MC no nível da derme. A) Imagem MC individual (0,5x0,5 mm) mostrando papilas demarcadas com colágeno reticular; B) Imagem MC (0,25X0,25mm) mostrando fibras colágenas em feixes (bandas).

Nos três níveis da pele, foram selecionados até três áreas suspeitas de 500x500 μ m, que apresentaram atípia em grande quantidade (*Hotspots*). Nessas áreas de interesse, foram contados o número de células atípicas: 0- ausência de células, 1- presença de 1 até 10 células e 2- mais de 10 células. Foi realizado o armazenamento das imagens obtidas para posterior comparação com a dermatoscopia e histopatologia.

3.2.3 Avaliação Histopatológica

Após o exame clínico, dermatoscópico e de microscopia confocal das lesões de interesse, foram excisadas apenas as que apresentaram critérios de atípia na MC e encaminhadas para avaliação anatomo-patológica. As peças cirúrgicas obtidas foram fixadas em formol tamponado à 10%, por mais de 24 horas. O material foi processado e analisado por um patologista experiente como padronizado pelo Departamento de Anatomia Patológica do A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo. A avaliação histopatológica foi considerada padrão-ouro para o diagnóstico.

3.2.4 Metodologia Estatística

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados, em que para as variáveis qualitativas a distribuição de frequências absoluta (n) e relativa (%) foram fornecidas e as principais medidas-resumo, como as medidas de posição e de dispersão foram apresentadas para as variáveis quantitativas. A fim de avaliar uma possível associação das variáveis de interesse (favo de mel, aumento da lesão, etc) com o diagnóstico histopatológico, bem como o grupo de pacientes (caso/controle), o teste de independência (teste exato de Fisher, teste de qui-quadrado ou o teste de qui-quadrado com correção de continuidade) foi aplicado aos dados. Além disso, a comparação das variáveis quantitativas (como a idade, tempo de mudança, etc) em relação à uma variável de grupo foi realizada por meio do teste paramétrico T de Student para amostras independentes ou pelo teste U de Mann-Whitney quando as suposições do teste T de Student não foram atendidas. No cenário em que três grupos são comparados, o Teste não

paramétrico de Kruskal-Wallis foi aplicado. Posteriormente, um modelo de regressão logística simples e múltiplo foram ajustados aos dados com o objetivo de identificar quais fatores estão associados com a ocorrência de melanoma, em que a medida à associação de interesse foi dada pela razão de chances (RC) e o respectivo intervalo com 95% de confiança (IC 95%). A partir dos resultados do modelo de regressão logística simples selecionamos às variáveis independentes para o modelo múltiplo. Todas as variáveis com valor de p inferior a 0,05, bem como aquelas que não foram significativas, mas que tinham uma importância clínica foram incluídas no modelo inicial. O modelo final foi obtido a partir da técnica de *stepwise* (seleção de variáveis), com p de entrada de 0,05 e de remoção de 0,10, obtendo assim o modelo final. A qualidade do ajuste do modelo ajustado foi avaliada pelo teste de aderência de Hosmer-Lemeshow, o poder discriminatório foi avaliado por meio da área sob a curva ROC e o desempenho geral do modelo foi avaliado pelo escore de Brier. A partir do resultado do modelo foi desenvolvido um nomograma com o objetivo de estimar a probabilidade de uma determinada lesão ser melanoma. Além disso, um aplicativo foi desenvolvido a partir dos resultados e está disponível gratuitamente por meio do link: <https://taniamunhoz.shinyapps.io/Modelo3/>
<https://taniamunhoz.shinyapps.io/Modelo4/>.

O cálculo do Número necessário para tratar (NNT) foi realizado por meio do seguinte cálculo: número de todas as lesões excisadas (Nevo melanocítico comum + Nevo melanocítico atípico + Melanoma cutâneo) divididos pelo total de melanomas comprovados por exame anátomo patológico.

O nível de significância adotado será de 5%. Assim, resultados cujos valores p são menores que 0,05 são considerados estatisticamente significativos. O software IBM SPSS versão 24 e o software livre R versão 3.5 foram utilizados na análise dos dados.

4 RESULTADO GERAL

A amostra do presente estudo foi de 209 casos, que foram segmentados em dois grupos: *grupo de lesões excisadas* e *grupo de lesões em seguimento (follow up)*. No grupo de lesões excisadas, totalizaram 121 lesões e no seguimento 88 lesões. Todas as lesões do primeiro grupo foram excisadas, após realização da microscopia confocal, uma vez que apresentavam critérios de atipia ao exame. Os casos do grupo de seguimento não apresentavam critérios na MC para excisão, e foram mantidos em acompanhamento ambulatorial dermatoscópico de curto (3 a 6 meses) e longo prazo (12 meses ou mais).

4.1 RESULTADO GERAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A idade dos pacientes variou de 18 a 76 anos, sendo a média de 42,8. Avaliamos que 56,4% dos casos são do sexo masculino e 43,5% do sexo feminino. O fototipo mais prevalente foi o II (46,4%), seguido pelo fototipo III (43,5%). A cor dos olhos prevalente foi castanha ou preta em 62,6% dos casos, seguido pelo verde ou cinza (26,7%). A cor do cabelo predominante foi a castanha (58,8%), seguido de claro ou loiro (35,4%). Na amostra, 86,5% dos casos apresentaram história de queimadura solar prévia e 56% apresentavam efélides múltiplas ao exame clínico. Dos casos analisados, 54% apresentavam história pessoal prévia de melanoma e 29,1% história familiar positiva para melanoma. Em 17,7% dos pacientes foi diagnosticada a Síndrome do Nevo Atípico (SNA). Em 7,6% dos casos havia antecedente pessoal positivo para câncer de pele não melanoma. A maioria das lesões analisadas estavam localizadas no dorso, totalizando 48% dos casos, seguido pelo abdomen (15,8%) e tórax (15,8%) membros inferiores (9,1%) e membro superior (8,6%). (Tabela 1):

Tabela 1 - Caracterização da população do estudo.

Variável	Categoria	n (%) (n=209)
Sexo	F	91 (43.54%)
	M	118 (56.46%)
Idade	Média (Desvio padrão)	42.83 (11.74)
	Mediana (Min-Max)	41 (18-76)
Fototipo	1	20 (9.57%)
	2	97 (46.41%)
	3	91 (43.54%)
	4	1 (0.48%)
Olhos	Azul	22 (10.53%)
	Verde ou cinza	56 (26.79%)
	Castanho ou preto	131 (62.68%)
Cabelo	Ruivo	4 (1.91%)
	Claro ou loiro	74 (35.41%)
	Castanho	123 (58.85%)
	Preto	8 (3.83%)
Queimadura solar	Não	28 (13.46%)
	Sim	180 (86.54%)
Efélides múltiplas	Não	91 (43.96%)
	Sim	116 (56.04%)
Síndrome do nevo atípico	Não	171 (82.21%)
	Sim	37 (17.79%)
AP melanoma	Não	96 (45.93%)
	Sim	113 (54.07%)
AP ca de pele não melanoma	Não	193 (92.34%)
	Sim	16 (7.66%)
AF melanoma	Não	148 (70.81%)
	Sim	61 (29.19%)
Localização anatômica	Membro superior	18 (8.65%)
	Tórax anterior	33 (15.87%)
	abdomen	33 (15.87%)
	Membro inferior	19 (9.13%)
	Dorso	100 (48.08%)
	Cervical	1 (0.48%)
	Glúteo	4 (1.92%)

4.2 RESULTADO DERMATOSCÓPICO ISOLADO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Sobre os critérios dermatoscópicos no *grupo de lesões excisadas*, utilizando-se o método de Análise de Padrão, a maioria das lesões apresenta padrão dermatoscópico reticular-globular (33,1%) e reticular-homogêneo (33,1%), seguido do reticular (23,1%) e globular (6,6%). Os seguintes critérios dermatoscópicos foram encontrados nas lesões avaliadas, em ordem decrescente: pontos e glóbulos marrons múltiplos em 58 lesões (47,9%), rede pigmentar alargada/atípica em 46 lesões (38%), glóbulos periféricos em 34 lesões (28,1%), perda abrupta da rede em 12 lesões (9,9%), vasos atípicos em 10 lesões (8,3%), borão em 11 lesões (9,1%), *peppering* em 10 lesões (8,3%), hiperpigmentação excêntrica em 10 lesões (8,3%), rede invertida em 7 lesões (5,8%), múltiplas cores em 4 lesões (3,3%), pontos e glóbulos pretos em 5 lesões (4,1%), hipopigmentação excêntrica em 2 lesões (1,7%), pseudópodes em 1 lesão (0,8%), véu azul-esbranquiçado em 1 lesão (0,8%). Observou-se ausência de crisálidas e estrias nas lesões analisadas. É importante notar que os pontos e glóbulos foram analisados de acordo com a sua forma e distribuição, variando entre regulares ou irregulares, e também de acordo com sua coloração, variando entre preta ou marrom. Das lesões avaliadas com glóbulos periféricos (28,1%), 58,8% apresentaram assimetria na distribuição e 41,1% das lesões apresentaram glóbulos com distribuição simétrica. Em relação ao formato dos glóbulos, 52,9% apresentaram-se regulares e 47,1% irregulares.

Sobre os critérios dermatoscópicos no *grupo de lesões em seguimento*, utilizando-se o método de Análise de Padrão, a maioria das lesões apresentou padrão dermatoscópico reticular (38,6%), seguido do reticular-globular (31,8%) e reticular-homogêneo (23,9%). Os seguintes critérios dermatoscópicos foram encontrados nas lesões avaliadas, em ordem decrescente: pontos e glóbulos marrons múltiplos em 37 lesões (42%), glóbulos periféricos em 28 lesões (31,8%), rede pigmentar alargada/atípica em 21 lesões (23,9%), pigmentação excêntrica em 8 lesões (9,1%), borão

em 6 lesões (6,8%), múltiplas cores em 4 lesões (4,5%), vasos atípicos em 4 lesões (4,5%), pontos e glóbulos pretos em 3 lesões (3,4%), perda abrupta da rede em 2 lesões (2,3%). Não foram observadas a presença de véu-azul esbranquiçado, hipopigmentação excêntrica, crisálidas, rede invertida, estrias radiadas e pseudópodes em nenhuma das lesões avaliadas. Das 28 lesões avaliadas com glóbulos periféricos (31,8%), 67,8% apresentaram simetria na sua distribuição e 35,7% das lesões apresentaram glóbulos com distribuição assimétrica. De acordo com o formato dos glóbulos, 96,6% apresentaram-se regulares e 3,4% irregulares.

4.3 RESULTADO DERMATOSCÓPICO COMPARATIVO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

No grupo de lesões excisadas, o intervalo de análise entre as avaliações dermatoscópicas variou de 2 a 84 meses, com média de 10,54 meses, com desvio padrão de 14,479. A maioria das lesões (96,7%) não apresentou mudança no seu padrão dermatoscópico final. Apenas 1 lesão (2,5%) apresentou modificação no padrão dermatoscópico final.

Sobre as mudanças dermatoscópicas apresentadas durante o seguimento dermatoscópico digital: 92 lesões cresceram (76%), 36 lesões hiperpigmentaram (29,8%), 34 lesões ganharam rede pigmentada (28,1%), 15 lesões ganharam glóbulos (12,4%), 11 lesões ganharam vasos atípicos (9,1%), 10 lesões apresentaram desaparecimento de estruturas (8,3%), 9 lesões clarearam (7,4%), houve aparecimento de borão em 9 lesões (7,4%), aparecimento de rede invertida em 7 lesões (5,8%), 8 lesões ganharam *peppering* (6,7%), 8 lesões apresentaram ganho de cor (6,6%) e 3 lesões ganharam pontos (2,5%). Apenas em 1 lesão houve aparecimento de pseudópodes (0,8%) e véu branco-azulado (0,8%). Nenhuma lesão apresentou aparecimento de estria.

Em relação ao aumento do tamanho das lesões, em 92 lesões (76% dos casos) houve crescimento, sendo que 54,7% apresentou crescimento assimétrico e 45,3% simétrico.

No grupo de lesões em seguimento, o intervalo de análise entre as avaliações dermatoscópicas variou de 2 a 48 meses, com média de 8,83 meses. A maioria das lesões (98,9%) não apresentou mudança no seu padrão dermatoscópico final.

Em relação às mudanças dermatoscópicas apresentadas durante o seguimento dermatoscópico digital, 10 lesões cresceram (79,5%), 25 lesões ganharam rede pigmentada (28,4%), 18 lesões hiperpigmentaram (20,7%), 7 lesões ganharam vasos atípicos (8%), 5 lesões ganharam glóbulos (5,7%), 5 lesões ganharam *peppering* (5,7%), em 2 lesões ocorreram desaparecimento de estrutura (2,3%), 1 lesão clareou (1,1%). Não ocorreram mudanças como ganho de pontos, pseudópodes, estrias, véu-azul esbranquiçado, crisálidas e rede invertida.

Sobre o aumento no tamanho das lesões encontrado em 70 casos (79,5%), a maioria (90,9%) apresentou-se de forma simétrica e regular.

Nas tabelas abaixo, comparou-se as mudanças dermatoscópicas de seguimento e achados da microscopia confocal entre os dois grupos: lesões em seguimento (Controle) e lesões excisadas (Caso) (Tabelas 2 e 3). Destaca-se a prevalência dos achados de benignidade à MC no grupo de lesões em seguimento, em detrimento daquelas que foram excisadas.

Tabela 2 - Comparação das mudanças dermatoscópicas apresentadas entre Grupo Caso (lesões excisadas) e Controle (lesões em seguimento).

Variável	Categoria	Grupo		valor p
		Controle (n=88)	Caso (n=121)	
Aumento da lesão	Ausente	18 (20.5%)	29 (24%)	0,665
	Presente	70 (79.5%)	92 (76%)	
Aumento assimétrico	Ausente	64 (88.9%)	43 (45.3%)	<0.0001
	Presente	8 (11.1%)	52 (54.7%)	
Aparecimento de rede	Ausente	63 (71.6%)	87 (71.9%)	0,999
	Presente	25 (28.4%)	34 (28.1%)	
Aparecimento de glóbulos	Ausente	83 (94.3%)	106 (87.6%)	0,164
	Presente	5 (5.7%)	15 (12.4%)	
Aparecimento de pontos	Ausente	88 (100%)	118 (97.5%)	0,265
	Presente	0 (0%)	3 (2.5%)	
Aparecimento de pseudópodes	Ausente	88 (100%)	120 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	
Aparecimento de estrias	Ausente	88 (100%)	121 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	
Aparecimento de véu branco-azulado	Ausente	88 (100%)	120 (99.2%)	0,999
	Presente	0 (0%)	1 (0.8%)	
Ganho de cores	Ausente	78 (88.6%)	113 (93.4%)	0,337
	Presente	10 (11.4%)	8 (6.6%)	
Desaparecimento de estruturas	Ausente	86 (97.7%)	111 (91.7%)	0,124
	Presente	2 (2.3%)	10 (8.3%)	
Clareamento	Ausente	87 (98.9%)	112 (92.6%)	0,047
	Presente	1 (1.1%)	9 (7.4%)	
Aparecimento de borrão	Ausente	87 (98.9%)	112 (92.6%)	0,047
	Presente	1 (1.1%)	9 (7.4%)	
Ganho de vasos atípicos	Ausente	81 (92%)	110 (90.9%)	0,969
	Presente	7 (8%)	11 (9.1%)	
Escurecimento / hiperpigmentação	Ausente	69 (79.3%)	85 (70.2%)	0,19
	Presente	18 (20.7%)	36 (29.8%)	
Aparecimento rede invertida	Ausente	88 (100%)	114 (94.2%)	0,022
	Presente	0 (0%)	7 (5.8%)	
Ganho de <i>peppering</i>	0	83 (94.3%)	112 (93.3%)	0,999
	1	5 (5.7%)	8 (6.7%)	

Tabela 3 - Comparação dos achados de Microscopia confocal apresentadas entre Grupo Caso (lesões excisadas) e Controle (lesões em seguimento).

Variável	Categoria	Grupo		valor p
		Controle (n=88)	Caso (n=121)	
Favo de mel	Típico	88 (100%)	69 (57%)	<0.0001
	Atípico	0 (0%)	52 (43%)	
Células atípicas na epiderme	Ausente	88 (100%)	65 (53.7%)	<0.0001
	Presente	0 (0%)	56 (46.3%)	
Células redondas nucleadas na epiderme	Típico	88 (100%)	103 (85.1%)	<0.0001
	Atípico	0 (0%)	18 (14.9%)	
Células dendríticas na epiderme	Ausente	88 (100%)	66 (54.5%)	<0.0001
	Presente	0 (0%)	55 (45.5%)	
<i>Hotspot</i> na epiderme	Ausente	88 (100%)	66 (55.0%)	<0.0001
	≤10 células	0 (0%)	34 (28.3%)	
	> 10 células	0 (0%)	20 (16.7%)	
Localização do <i>hotspot</i> na epiderme	Ausente	87 (100%)	65 (56%)	<0.0001
	Central	0 (0%)	22 (19%)	
	Periférico	0 (0%)	29 (25%)	
<i>Cobblestone</i>	Ausente	71 (80.7%)	62 (51.2%)	<0.0001
	Típico	17 (19.3%)	30 (24.8%)	
	Atípico	0 (0%)	29 (24%)	
Papilas na JDE	Bem demarcadas	88 (100%)	50 (41.3%)	<0.0001
	Não demarcadas	0 (0%)	71 (58.7%)	
Desorganização arquitetural JDE	Ausente	87 (100%)	66 (55.5%)	<0.0001
	Presente	0 (0%)	53 (44.5%)	
<i>Meshwork</i>	Ausente	62 (72.1%)	31 (25.8%)	<0.0001
	Presente e sem células atípicas	24 (27.9%)	7 (5.8%)	
	Presente e com células atípicas	0 (0%)	82 (68.3%)	
Células atípicas na JDE	Ausente	85 (97.7%)	24 (20%)	<0.0001
	Presente	2 (2.3%)	96 (80%)	
Células dendríticas na JDE	Ausente	86 (98.9%)	27 (22.3%)	<0.0001
	Presente	1 (1.1%)	94 (77.7%)	
Células redondas nucleadas na JDE	Ausente	88 (100%)	112 (92.6%)	0,011
	Presente	0 (0%)	9 (7.4%)	
<i>Hotspot</i> na JDE	Ausente	86 (97.7%)	31 (26.1%)	<0.0001
	≤10 células	2 (2.3%)	50 (42%)	
	> 10 células	0 (0%)	38 (31.9%)	
Localização do <i>hotspot</i> na JDE	Ausente	83 (96.5%)	30 (26.3%)	<0.0001
	Central	1 (1.2%)	42 (36.8%)	
	Periférico	2 (2.3%)	42 (36.8%)	

Cont/ Tabela 3

Variável	Categoria	Grupo		valor p
		Controle (n=88)	Caso (n=121)	
Ninhos juncionais	Ausente	66 (75%)	53 (43.8%)	<0.0001
	Presente	22 (25%)	68 (56.2%)	
Ninhos densos	Ausente	44 (50%)	35 (28.9%)	0,003
	Presente	44 (50%)	86 (71.1%)	
Ninhos densos e esparsos	Ausente	83 (96.5%)	104 (86%)	0,015
	Presente	3 (3.5%)	17 (14%)	
Ninhos com células atípicas	Ausente	87 (100%)	94 (77.7%)	<0.0001
	Presente	0 (0%)	27 (22.3%)	
Ninhos localizados na derme	Ausente	47 (54%)	54 (44.6%)	0,231
	Presente	40 (46%)	67 (55.4%)	
Ninhos periféricos	Ausente	72 (81.8%)	86 (71.7%)	0,126
	Presente	16 (18.2%)	34 (28.3%)	
<i>Sheet of cells</i>	Ausente	88 (100%)	116 (96.7%)	0,139
	Presente	0 (0%)	4 (3.3%)	
Sinal da mitocôndria	Ausente	88 (100%)	110 (90.9%)	0,003
	Presente	0 (0%)	11 (9.1%)	
Interconexões curtas	Ausente	72 (81.8%)	82 (67.8%)	0,034
	Presente	16 (18.2%)	39 (32.2%)	
Células redondas na derme	Ausente	86 (97.7%)	83 (68.6%)	<0.0001
	Presente	2 (2.3%)	38 (31.4%)	
Melanófagos	Ausente	84 (96.6%)	73 (60.3%)	<0.0001
	Presente	3 (3.4%)	48 (39.7%)	
Melanófagos isolados	Ausente	83 (97.6%)	88 (73.3%)	<0.0001
	Presente	2 (2.4%)	32 (26.7%)	
Melanófagos agregados	Ausente	83 (94.3%)	93 (76.9%)	<0.0001
	Presente	5 (5.7%)	28 (23.1%)	
Fibras de colágeno	Ausente	87 (98.9%)	118 (97.5%)	0,64
	Presente	1 (1.1%)	3 (2.5%)	

4.4 RESULTADO DA MICROSCOPIA CONFOCAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Na avaliação do exame de MC *no grupo de lesões excisadas*, foram encontradas as seguintes alterações estruturais da arquitetura tecidual de acordo com sua localização:

- Na epiderme: favo de mel atípico em 52 lesões (43%) e células atípicas na epiderme em 56 lesões (46,3%), sendo essas formadas por células redondas em 18 lesões (14,9%) e células dendríticas em 55 lesões (45,5%). No estudo dos *hotspots*, 34 das lesões (28,1%) apresentaram até 10 células atípicas na epiderme e 20 lesões (16,7%) apresentaram mais de 10 células atípicas na epiderme. A localização do *hotspot* epidérmico foi central em 22 lesões (19%) e periférico em 29 lesões (25%).
- Na camada suprabasal: padrão *cobblestone* típico em 30 lesões (24,8%) e atípico em 29 lesões (24%). Em 62 lesões (51,2%) ele não foi avaliado devido ao nível do mosaico na epiderme não representar a camada suprabasal ou pela retificação epidérmica que não permite a visualização desta característica.
- Na JDE: papilas não demarcadas em 71 lesões (58,7%), papilas bem demarcadas em 50 lesões (41,3%), *meshwork* atípico em 82 lesões (68,3%), *meshwork* típico em 7 lesões (5,8%), células atípicas presentes em 96 lesões (80%) sendo células atípicas dendríticas em 94 lesões (77,7%) e redondas em 9 lesões (7,4%). Avaliado também a presença de desorganização arquitetural em 53 lesões (44,5%). No estudo dos *hotspots* na JDE, 50 lesões (42%) apresentaram células atípicas isoladas na JDE formando *hotspots* de até 10 células, 38 lesões (31,9%) apresentaram células atípicas isoladas na JDE formando *hotspots* com mais de 10 células. A localização do *hotspot* na JDE foi encontrada em igual proporção tanto na região central quanto periférica em 42 lesões (36,8%).

- Ninhos juncionais em 68 lesões (56,2%), ninhos dérmicos em 67 lesões (55,4%), ninhos densos em 86 lesões (71,1%), ninhos densos e esparsos em 17 lesões (14%), ninhos com células atípicas em 27 lesões (22,3%), ninhos periféricos em 34 lesões (28,3%), interconexões curtas (“*bananas*”) em 39 lesões (32,2%) e mitocôndrias em 11 lesões (9,1%).
- Na derme: *bright particles* (células inflamatórias) em 38 lesões (31,4%) e presença de células redondas brilhantes (melanófagos) em 48 lesões (39,7%), sendo eles isolados em 26,7% das lesões e agrupados em 23,1%. Quanto ao colágeno, houve uma predominância do padrão reticular em 118 lesões (97,5%) e somente 3 lesões com padrão em banda (2,5%).
- Lençol de células (*sheet of cells*): esse critério pode ser encontrado na JDE e foi observado no estudo em 04 lesões (3,3%).

De forma resumida, 96 (79,3%) lesões foram consideradas com atipia na JDE porque apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios: *hotspot* na JDE, *sheet of cells*, *meshwork* atípico ou mitocôndrias.

Na avaliação pelo exame de MC *no grupo de lesões em seguimento*, foram encontradas as seguintes alterações estruturais da arquitetura tecidual de acordo com sua localização:

- Na epiderme: presença de favo de mel típico em 88 lesões (100%) e ausência de células atípicas intraepidérmicas (tanto dendríticas quanto redondas) em 100% dos casos analisados.
- Na camada suprabasal: padrão *cobblestone* não avaliado em 71 lesões (80,7%). Ele não foi avaliado devido ao nível do mosaico na epiderme não representar a camada suprabasal. Ele se apresentou de forma típica em 17 lesões (19,35) casos.
- Na JDE: papilas bem demarcadas em 88 lesões (100%), com ausência de desorganização arquitetural em 100% casos. Meshwork ausente em 62 casos (72,1%). Presença de meshwork típico em 24 casos (27,9%) e meshwork atípico em apenas 2 casos (2,3%). Foi encontrado ausência de células atípicas em 85 casos (97,7%). Estão presentes em

2 casos (2,3%), sendo 1 caso dendrítica e em outro caso redonda. Em ambos os casos analisados, elas encontravam-se isoladas e em quantidade menor que 10 células.

- Ninhos juncionais em 22 lesões (25%), ninhos dérmicos em 40 lesões (46%), ninhos densos em 44 lesões (50%), ninhos densos e esparsos em 3 lesões (3.5%), ninhos com células atípicas em apenas 1 lesão (1,1%), ninhos periféricos em 16 lesões (18.2%), interconexões curtas (“*bananas*”) em 16 lesões (18,2%). Ausência de mitocôndria, *sheet of cells* e *hotspots* nos casos analisados.
- Na derme: células inflamatórias em 2 lesões (2,3%) e a presença de melanófagos isolados em 2 lesões (2,4%) e agrupados em 5 lesões (5,7%). Quanto ao colágeno, houve uma predominância do padrão reticular em 87 lesões (98,9%) e somente 1 lesão com padrão em banda (1,1%).

4.5 RESULTADOS DO EXAME HISTOPATOLÓGICO

As 121 lesões do *grupo de lesões excisadas* foram encaminhadas para a cirurgia e posteriormente submetidas ao exame histopatológico. Esse exame é considerado padrão-ouro para o diagnóstico final e demonstrou: 63 lesões com diagnóstico de nevo melanocítico atípico (52,1%), 37 lesões eram nevos melanocíticos comuns, sem atipia (30,6%) e 21 lesões eram melanomas (17,4%).

A maioria dos melanomas diagnosticados eram *in situ*, totalizando 16 lesões (76,19%) e as demais 5 lesões (23,8%) eram melanomas finos, apresentando índice de Breslow abaixo de 1mm. Entre o total dos 21 melanomas, 9 (42,8%) foram associados a nevos preexistentes. (Tabela 4):

Tabela 4 - Diagnóstico histopatológico

Variável	Categoria	N (%) (n=121)
Diagnóstico	Nevo comum	37 (30.6%)
	Nevo atípico	63 (52.1%)
	Melanoma	21 (17.4%)

4.6 EXEMPLOS DE CASOS ANALISADOS

Caso 1: Paciente feminina, 21 anos, fototipo 2, loira, olhos castanhos, com presença de efélides e história prévia de queimadura solar. Apresenta antecedente familiar positiva para Melanoma. A lesão apresentou alteração durante o seguimento dermatoscópico digital. O exame de Microscopia Confocal mostrou achados positivos que indicaram sua excisão. O exame histopatológico comprovou ser um melanoma extensivo superficial. (Figura 23 e 24).

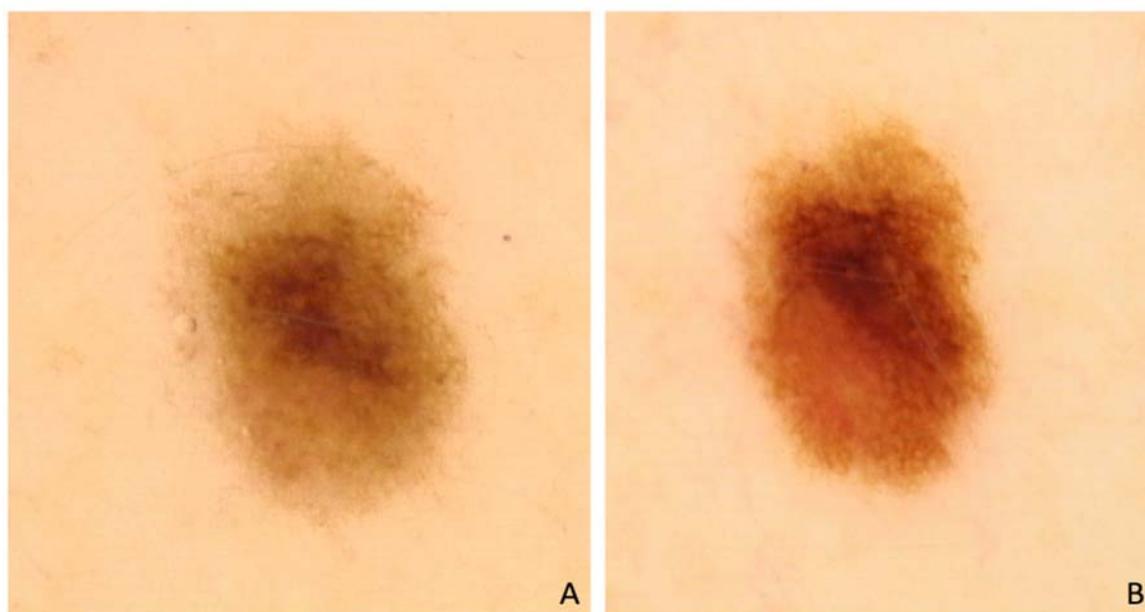


Figura 23 - Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica. A) Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica localizada no dorso de um paciente. B) Imagem dermatoscópica (aumento de 20x): demonstrando alterações no seguimento digital em 3 meses: hiperpigmentação.

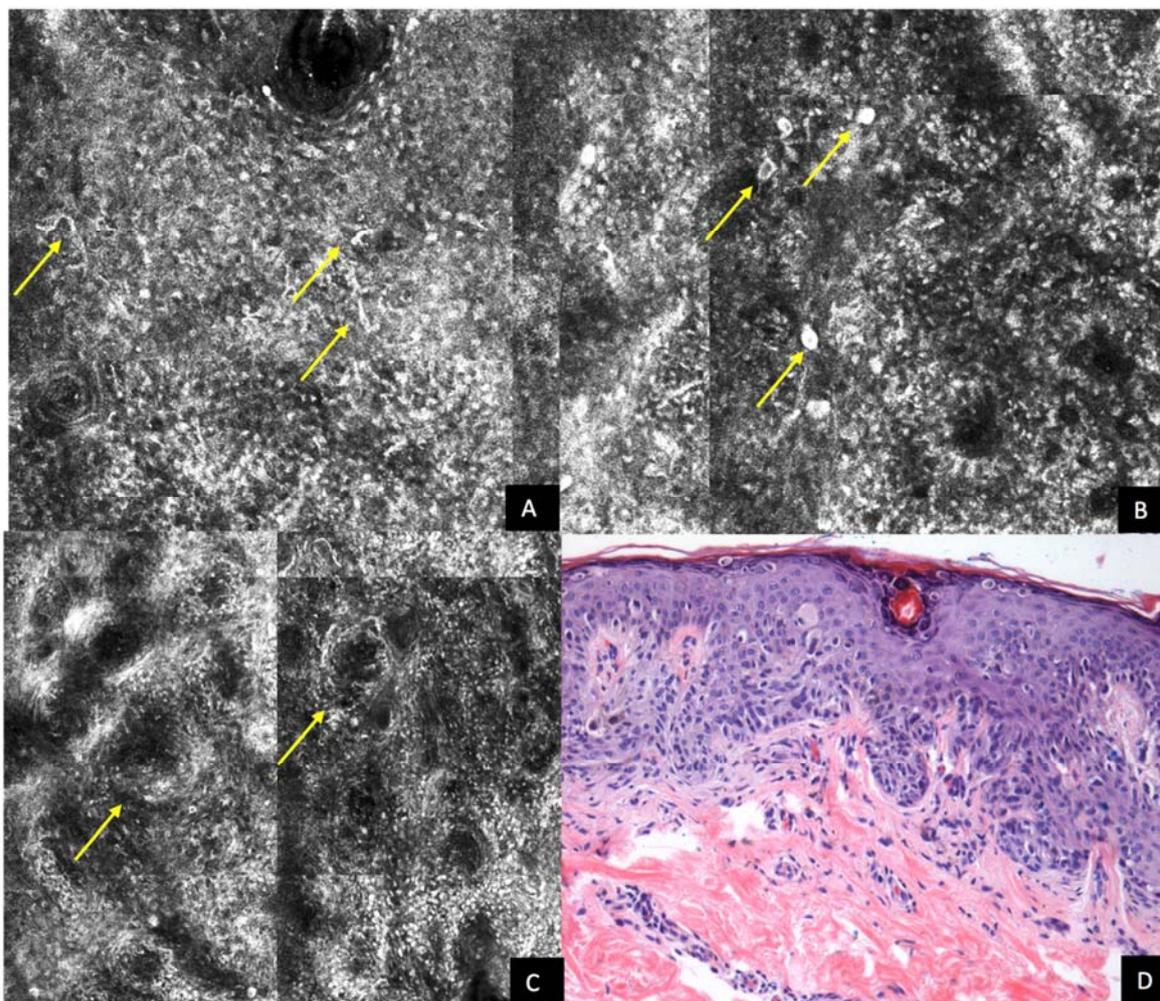


Figura 24 - Imagem da MC imagens individuais. A) MC imagens individuais (0,5x0,5mm) na camada granulosa mostrando disseminação pagetóide de células ou padrão pagetóide (setas amarelas). B) Imagem individual (0,5x0,5mm) na epiderme mostrando células redondas nucleadas (setas amarelas). C) Imagem em mosaico (1x1mm) na JDE: papilas mal demarcadas, com presença de células dendríticas ampliando o espaço interpapilar (setas amarelas). D. Corte histológico (H&E) demonstrando um Melanoma *in situ* extensivo superficial.

Caso 2: Paciente feminina, 58 anos, fototipo 2, cabelos claros e olhos claros, com presença de efélides e história prévia de queimadura solar. Apresentava Síndrome do Nevo Atípico e história pessoal de Melanoma. A lesão sofreu alteração durante o seguimento dermatoscópico digital. O exame de Microscopia Confocal mostrou achados positivos que indicaram sua excisão. O exame histopatológico comprovou ser um melanoma extensivo superficial. (Figuras 25 e 26).

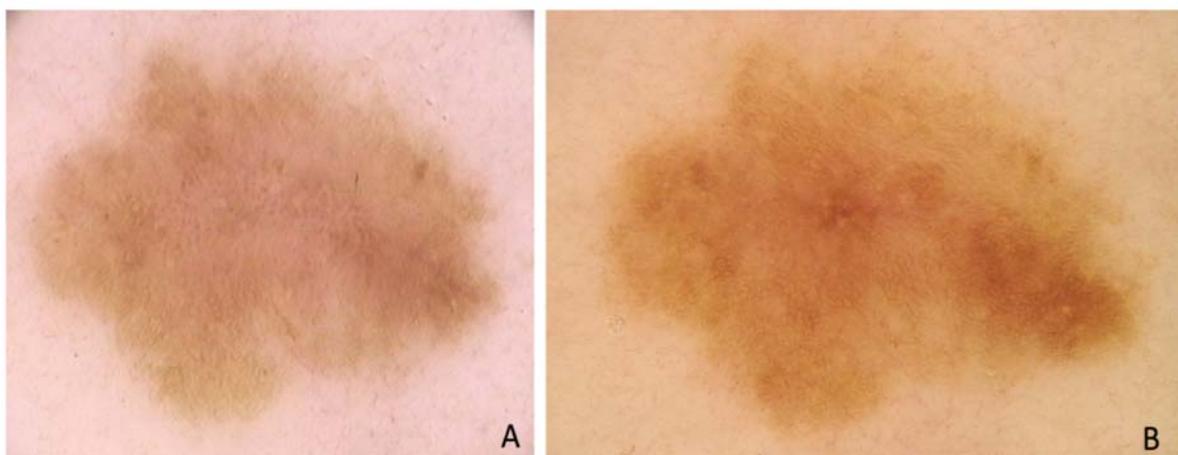


Figura 25 - Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica. A) Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica localizada na coxa, apresentando padrão reticulado. B) Imagem dermatoscópica (aumento de 20x) demonstrando alterações no seguimento digital de 42 meses: crescimento assimétrico e ganho de hiperpigmentação excêntrica.

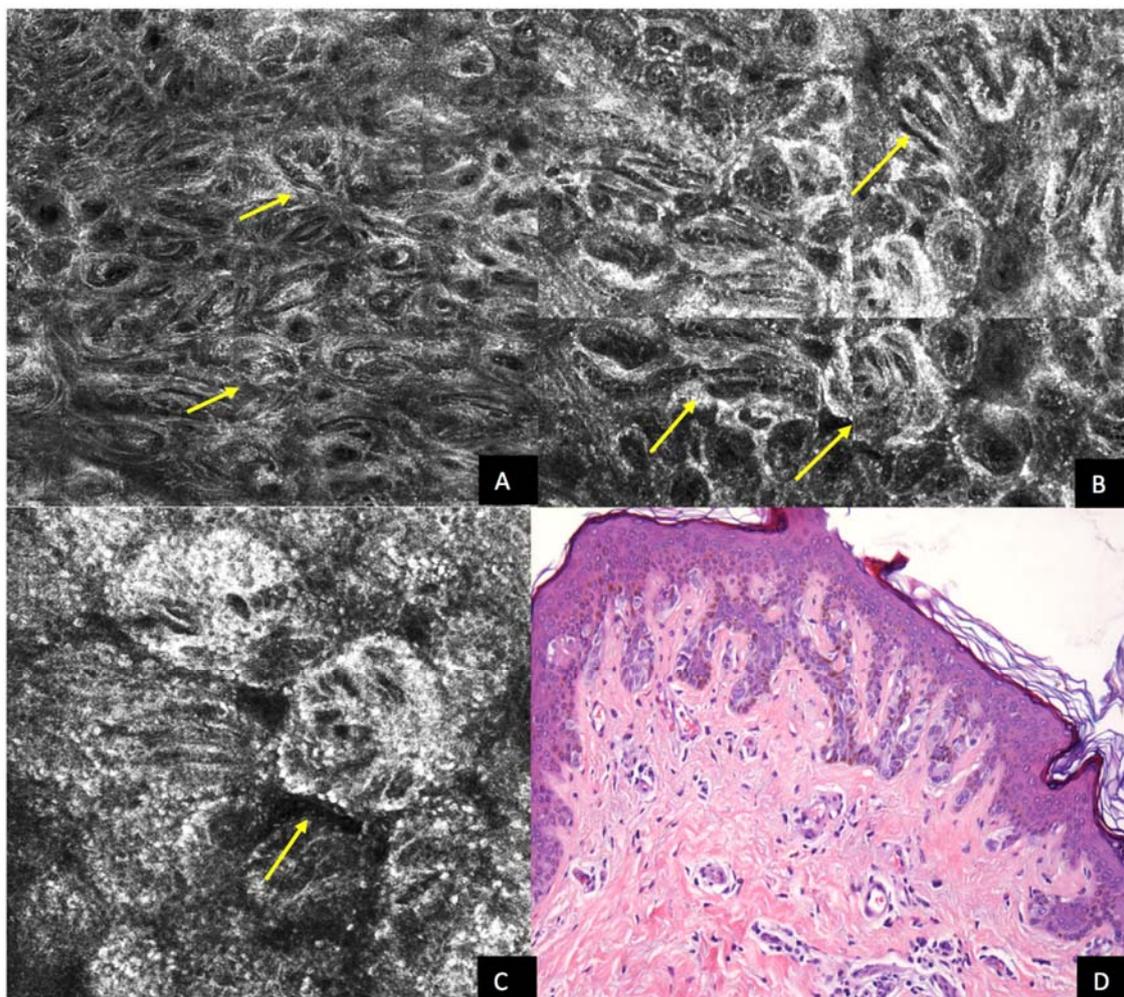


Figura 26 - Imagem MC. A) Imagem MC mosaico (1X1 mm) no nível da JDE, mostrando padrão de *meshwork* atípico (setas amarelas). B) Imagem em mosaico (1.5x1.0 mm) na JDE, mostrando estruturas “em mitocôndrias”, células dendríticas projetando-se da epiderme em direção à derme formando pontes (setas vermelhas). C) Imagem individual (0.5x0.5 mm) mostrando maior aumento das mitocôndrias (seta amarela). D) Exame anatomopatológico (H&E) demonstrando um Melanoma *in situ* extensivo superficial.

Caso 3: Paciente feminina, 53 anos, cabelos loiros e olhos castanhos, apresentando história pessoal de melanoma cutâneo. O exame de seguimento dermatoscópico apresentou modificação, e a lesão foi encaminhada para a Microscopia Confocal. (Figuras 27 e 28).

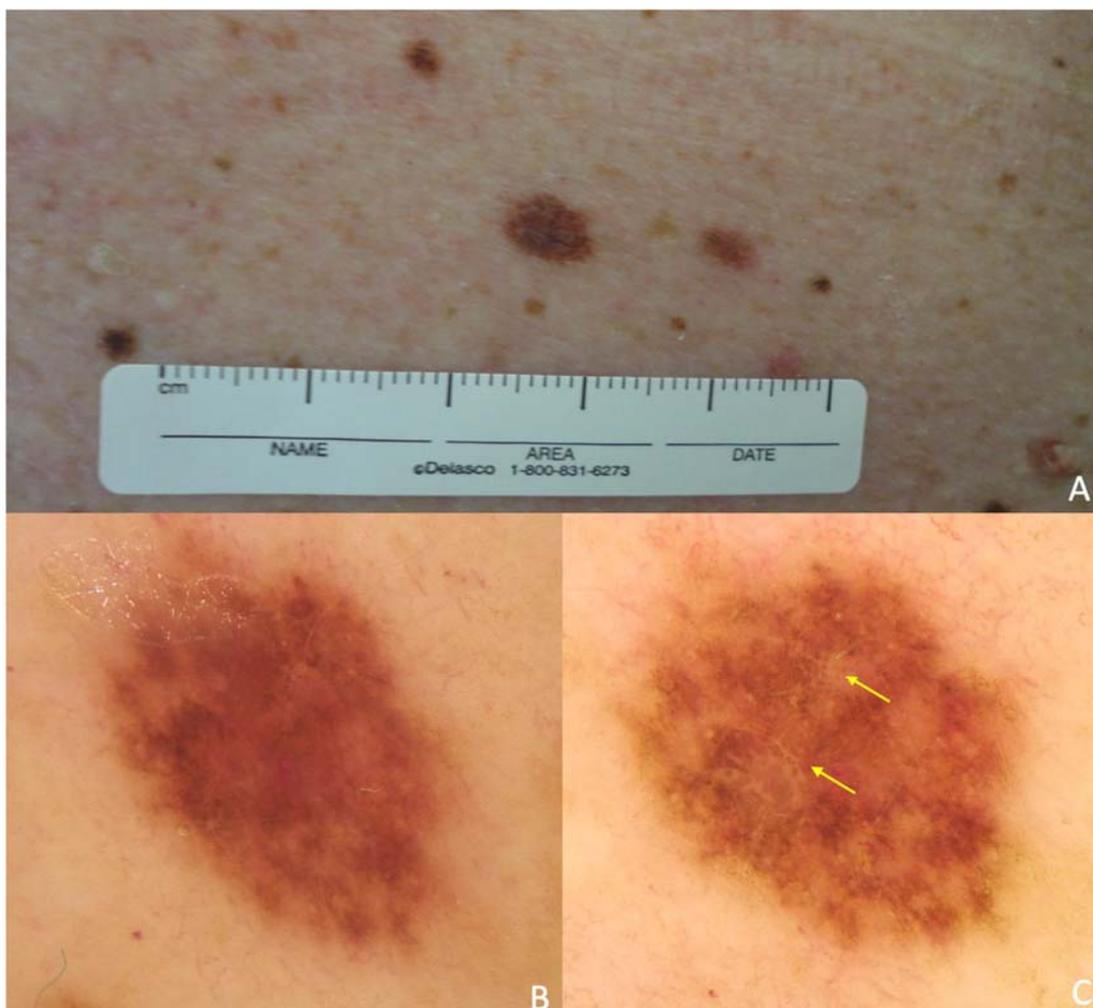


Figura 27 - Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica. A) Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica localizada no membro inferior, apresentando padrão reticulado. B) Imagem dermatoscópica (aumento de 20x) demonstrando alterações no seguimento digital de 08 meses: crescimento assimétrico e ganho de rede invertida (setas amarelas).

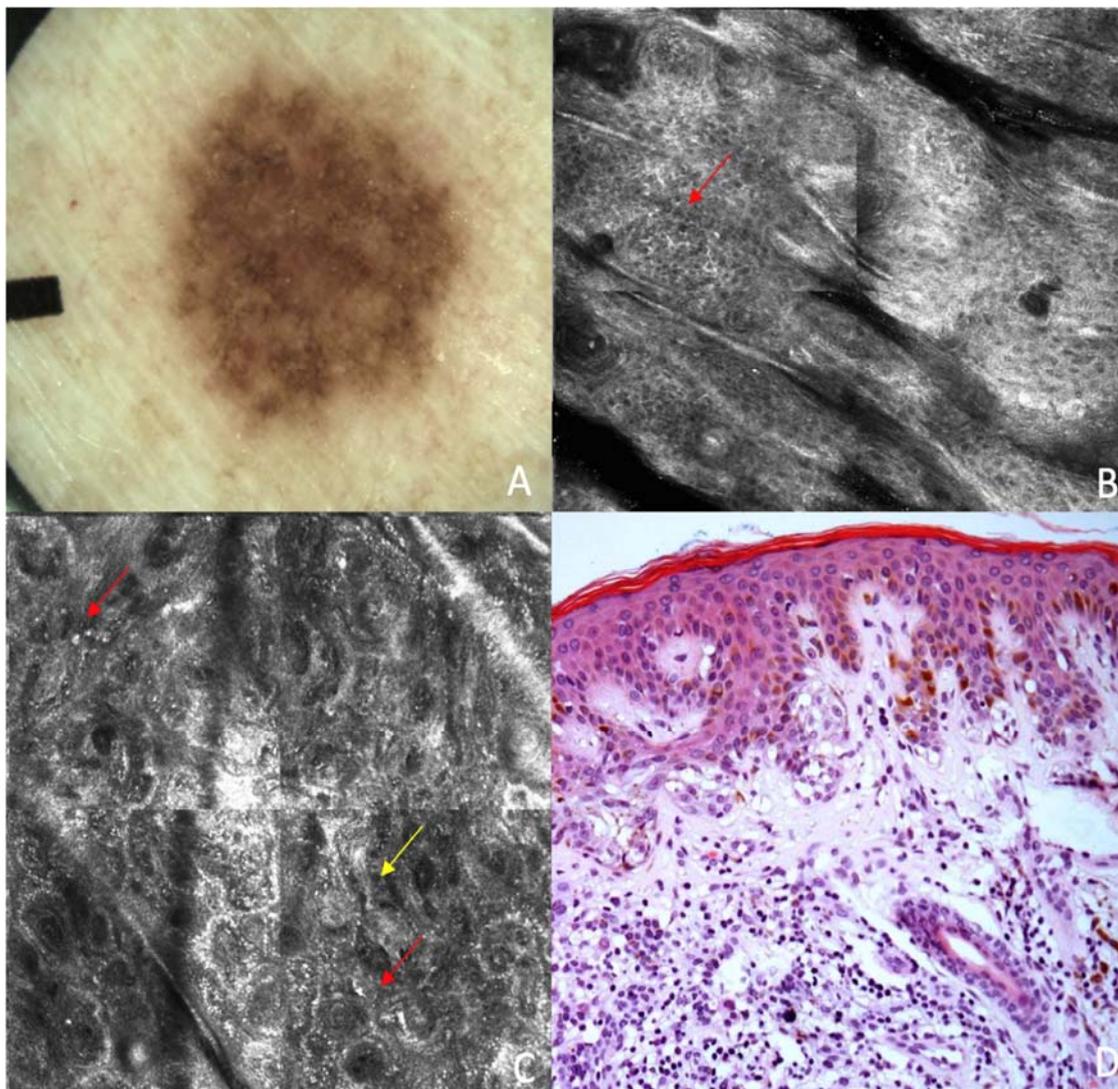


Figura 28 - Imagem dermatoscópica da lesão analisada. A) Imagem dermatoscópica da lesão analisada. B) Imagem MC mosaico (1X1 mm) no nível da epiderme, mostrando presença de células dendríticas (seta vermelha). C) Imagem em mosaico (1.x1.mm) na JDE, mostrando presença de *meshwork atípico* (seta amarela) e presença de células redondas nucleadas (setas vermelhas). D) Exame anatomopatológico (H&E) em aumento de 200x demonstrando um Melanoma *in situ* extensivo superficial.

Caso 4: Paciente masculino, 48 anos, fototipo3, cabelos castanhos e olhos pretos, presença de efélides e história prévia de queimadura solar. Apresentava Síndrome do Nevo Atípico e história pessoal de Melanoma. A lesão sofreu transformação durante o seguimento dermatoscópico digital e foi encaminhada para a Microscopia Confocal. Os achados do exame demonstraram benignidade, não sendo encaminhado para a excisão. (Figuras 29 e 30):

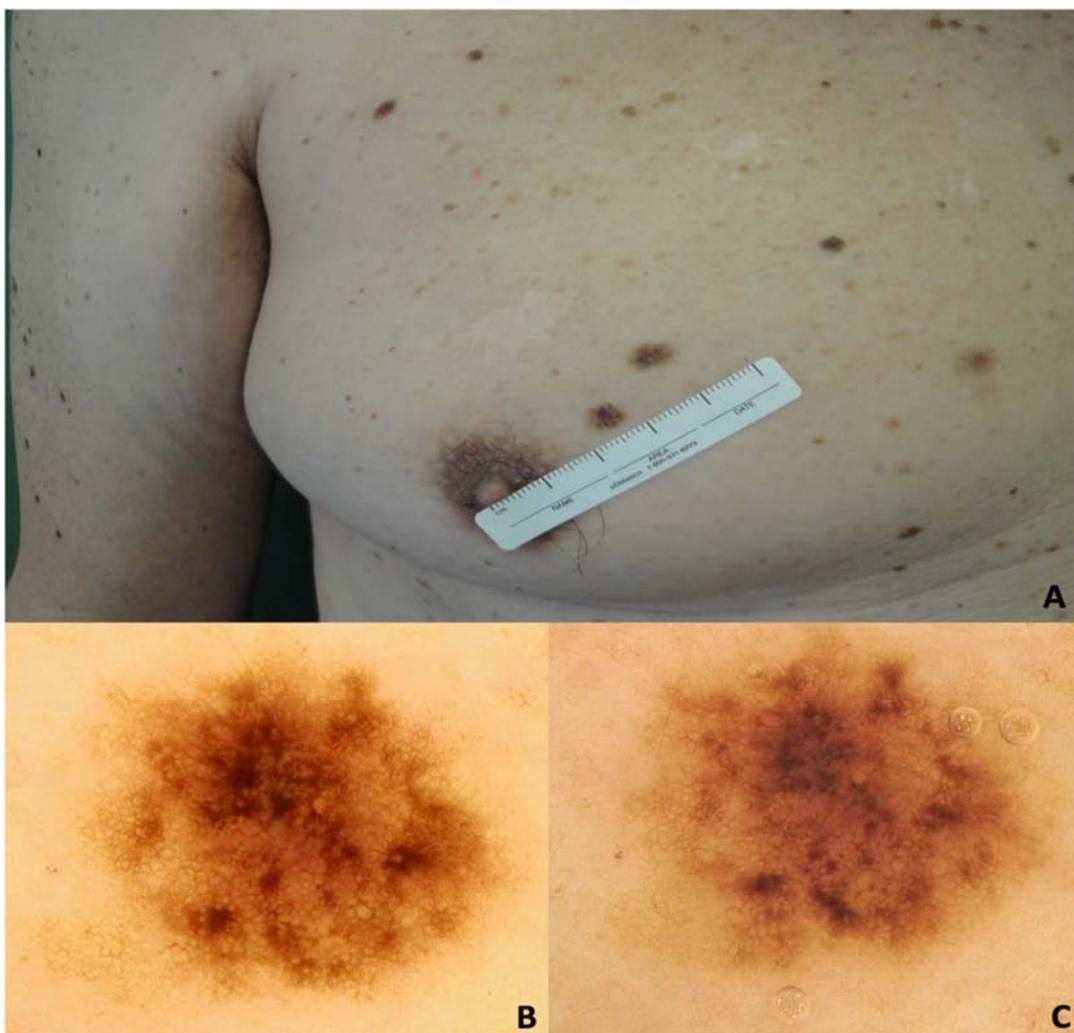


Figura 29 - Imagem de um paciente masculino com síndrome do nevo atípico. A) Paciente masculino com SNA. Foto macroscópica, mostrando lesão melanocítica localizada na mama direita. B) Imagem dermatoscópica de lesão melanocítica (aumento de 20x) inicial. C) Imagem dermatoscópica (aumento de 20x) mostrando modificações no seguimento digital em 19 meses: hiperpigmentação assimétrica.

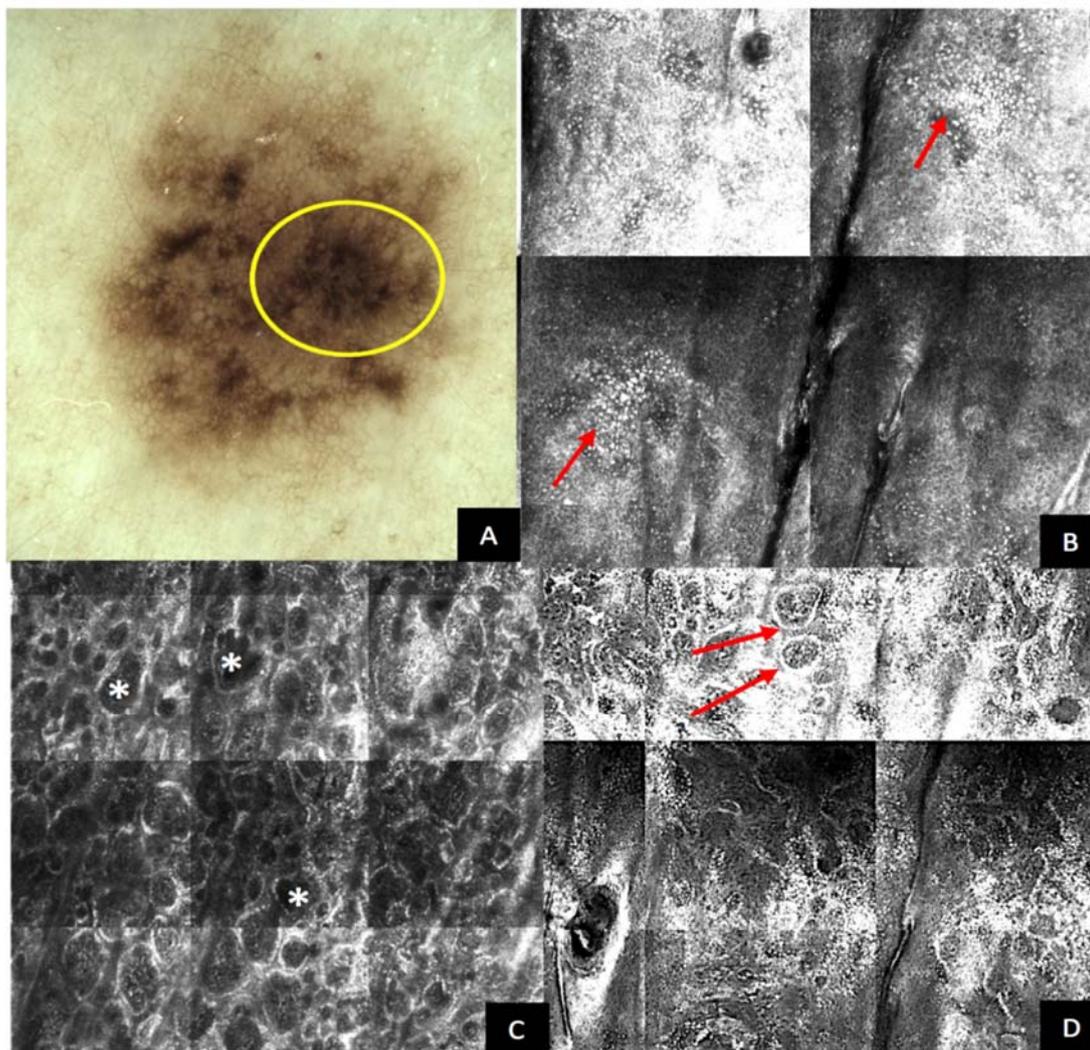


Figura 30 - Lesão benigna em imagem dermatoscópica. A) Imagem dermatoscópica (aumento de 20x) mostrando padrão global reticulado com área de hiperpigmentação analisada (círculo amarelado). B) Imagem MC mosaico (1x1 mm) no nível da epiderme, mostrando presença de favo de mel típico e queratinócitos pigmentados (setas vermelhas). C) Imagem em mosaico (1,5x1,5 mm) no nível da JDE, mostrando padrão em anéis (*ringed pattern*): anel brilhante de queratinócitos basais e centro escuro, correspondendo à derme papilar (asterisco branco). D) Imagem em mosaico (1,25x1,25 mm) no nível da JDE, mostrando em destaque as papilas bem demarcadas.

Caso 5: Paciente masculino, 38 anos, fototipo3, cabelos castanhos e olhos pretos e presença de múltiplos nevos melanocíticos atípicos. A lesão sofreu transformação durante o seguimento dermatoscópico digital e foi encaminhada para a Microscopia Confocal. Os achados do exame demonstraram benignidade, e não foram encaminhados para a excisão. (Figuras 31 e 32):

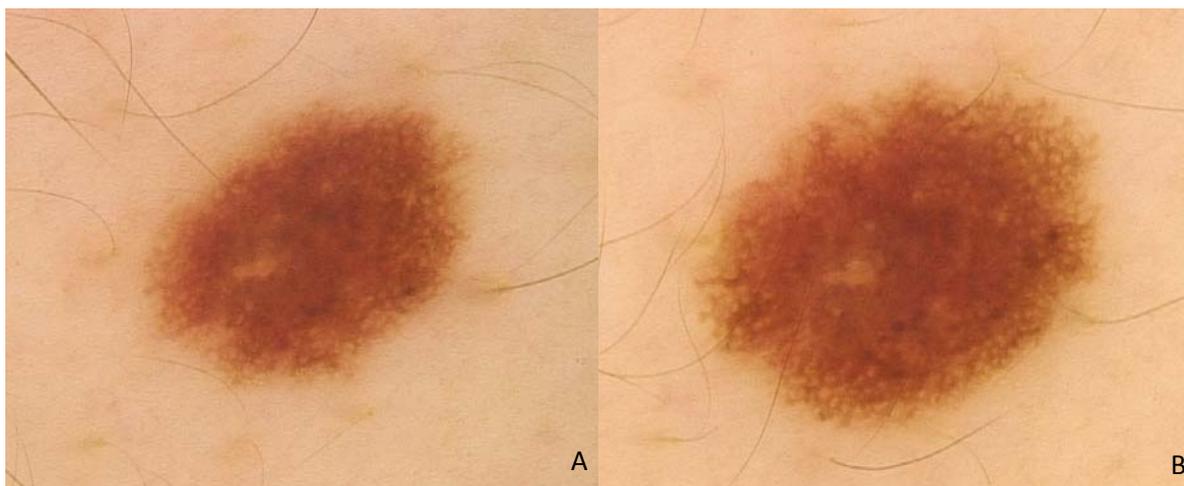


Figura 31 - Foto dermatoscópica de lesão localizada no dorso de um paciente com múltiplos nevos, em seguimento dermatoscópico digital. A-Foto dermatoscópica de lesão localizada no dorso de um paciente com múltiplos nevos, em seguimento dermatoscópico digital (aumento de 20x). B- Dermatoscopia após 6 meses, demonstrando crescimento assimétrico da lesão, com aparecimento de glóbulos periféricos. Lesão encaminhada para análise com a Microscopia Confocal abaixo.

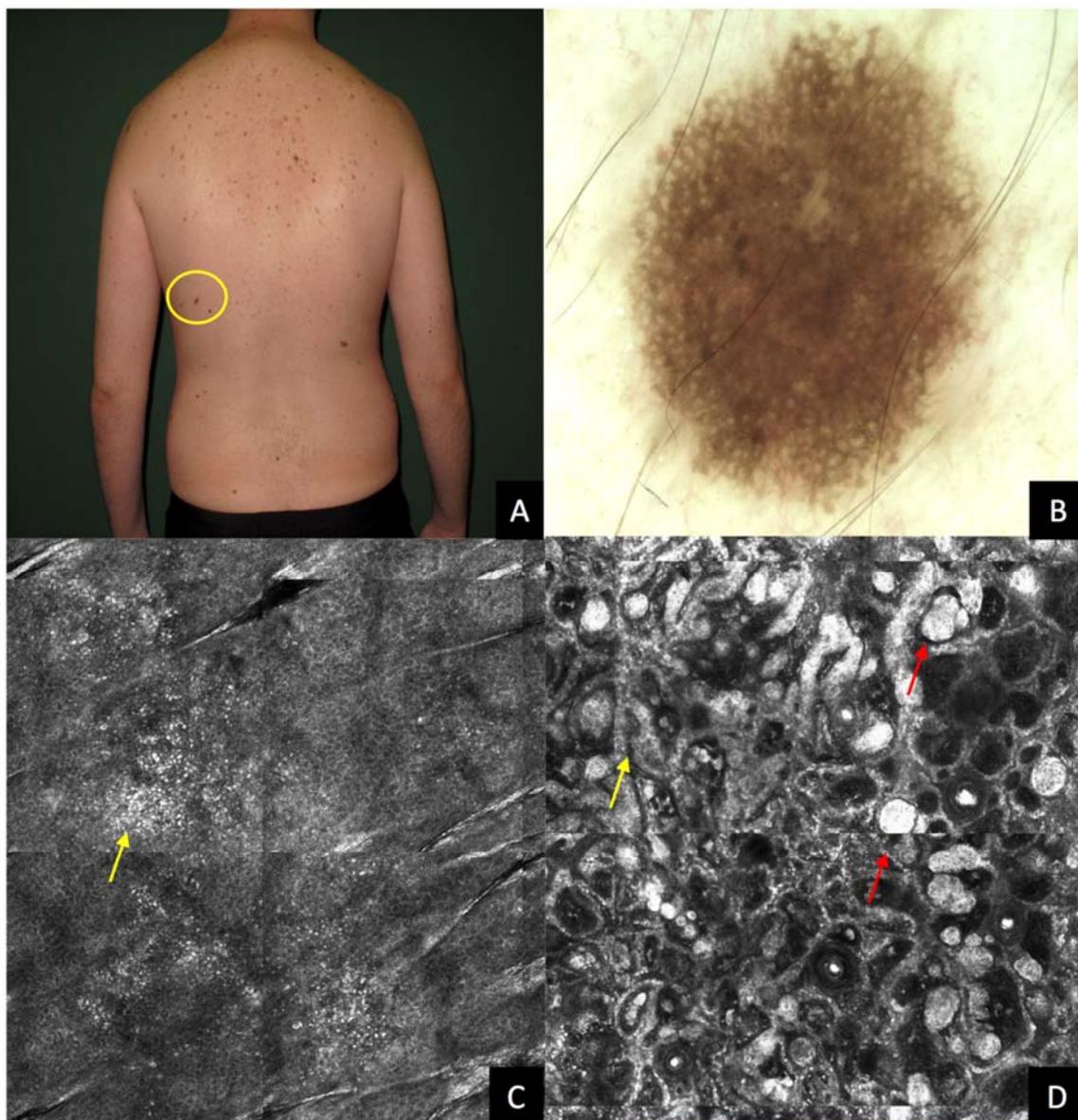


Figura 32 - Imagem de microscopia confocal. A) Paciente masculino, 43 anos, fototipo III, olhos e cabelos castanhos, antecedente pessoal de melanoma, com fotografia macroscópica, demonstrando lesão modificada no dorso que será analisada. B) Dermatoscopia com padrão retículo-globular. C) Imagem MC em mosaico (1x1 mm) no nível da epiderme ilustrando padrão favo de mel típico e *cobblestone* típico (seta amarela). D) Imagem MC mosaico (1x1 mm) no nível da JDE ilustrando padrão em “malha” (seta amarela) com ninhos densos e homogêneos (setas vermelhas), configurando uma lesão melanocítica sem atipia, não necessitando de exérese.

5 ANÁLISE BIDIMENSIONAL FRENTE AOS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS NO GRUPO DE LESÕES EXCISADAS

Com o resultado histopatológico finalizado, cada critério de dermatoscopia, mudanças dermatoscópicas e microscopia confocal foram analisados com o objetivo de verificar se a presença de cada um deles está associado com as diferentes lesões melanocíticas, avaliadas ao exame histopatológico (nevo melanocítico comum, nevo melanocítico atípico e melanoma).

5.1 RESULTADOS DA DERMATOSCOPIA VERSUS HISTOPATOLOGIA

A presença de rede invertida foi o único critério dermatoscópico, que obteve significância estatística para diferenciar melanoma do nevo atípico e do nevo melanocítico comum ($p=0,013$). A presença desse critério é bem descrita na literatura como associação ao melanoma (SOARES DE SÁ e REZZE 2004).

As demais variáveis analisadas associadas ao melanoma como presença de véu azul-esbranquiçado, estrias radiadas, pseudópodes e crisálidas apresentaram baixa prevalência nos casos, e desta maneira, não puderam ser analisados estatisticamente de forma confiável. Esta baixa prevalência é explicada pela presença de lesões com modificações sutis durante o seguimento dermatoscópico. As lesões são consideradas em sua maioria *bordelines*, ou seja, duvidosas quanto a diferenciação de um nevo melanocítico atípico de um melanoma.

A análise estatística dos outros critérios dermatoscópicos em relação ao resultado final histopatológico, quando comparados ao nevo melanocítico comum, o nevo melanocítico atípico e o melanoma, não mostrou significância estatística para diferenciação entre os mesmos. São eles: presença e distribuição dos glóbulos periféricos na lesão, pigmentação excêntrica, perda

abrupta da rede, pontos e glóbulos marrons e pretos, hipopigmentação excêntrica, múltiplas cores, *pepperring*, vasos atípicos e borrão. (Tabela 5):

Tabela 5 - Análise bidimensional do resultado da dermatoscopia versus histopatologia.

Variável	Categoria	Diagnostico histopatologico			valor p
		Nevo sem atipia (n=37)	Nevo com atipia (n=63)	Melanoma (n=21)	
Glóbulo periférico	Ausente	22 (59.5%)	47 (74.6%)	18 (85.7%)	0,08
	Presente	15 (40.5%)	16 (25.4%)	3 (14.3%)	
Simetria na distribuição do glóbulo	Sim	6 (16.2%)	7 (11.1%)	1 (4.8%)	0,317
	Não	9 (24.3%)	9 (14.3%)	2 (9.5%)	
	Não se aplica	22 (59.5%)	47 (74.6%)	18 (85.7%)	
Glóbulos regulares	Sim	9 (60%)	9 (56.3%)	0 (0%)	0,216
	Não	6 (40%)	7 (43.8%)	3 (100%)	
Pigmentação Excêntrica	Ausente	34 (91.9%)	58 (92.1%)	19 (90.5%)	0,999
	Presente	3 (8.1%)	5 (7.9%)	2 (9.5%)	
Perda Abrupta da Rede	Ausente	35 (94.6%)	55 (87.3%)	19 (90.5%)	0,502
	Presente	2 (5.4%)	8 (12.7%)	2 (9.5%)	
Véu Azul-Esbranquiçado	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	20 (95.2%)	0,174
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	
Pontos e Glóbulos Marrons	Ausente	16 (43.2%)	34 (54%)	13 (61.9%)	0,357
	Presente	21 (56.8%)	29 (46%)	8 (38.1%)	
Pseudópodes	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	20 (95.2%)	0,174
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	
Estrias Radiadas	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	21 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Hipopigmentação Excêntrica	Ausente	37 (100%)	61 (96.8%)	21 (100%)	0,679
	Presente	0 (0%)	2 (3.2%)	0 (0%)	
Pontos e Glóbulos Pretos	Ausente	34 (91.9%)	61 (96.8%)	21 (100%)	0,463
	Presente	3 (8.1%)	2 (3.2%)	0 (0%)	
Múltiplas Cores	Ausente	37 (100%)	61 (96.8%)	19 (90.5%)	0,108
	Presente	0 (0%)	2 (3.2%)	2 (9.5%)	

Cont/ Tabela 5

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico			valor P
		Nevo sem atipia (n=37)	Nevo com atipia (n=63)	Melanoma (n=21)	
<i>Peppering</i>	Ausente	33 (89.2%)	57 (90.5%)	21 (100%)	0,402
	Presente	4 (10.8%)	6 (9.5%)	0 (0%)	
Rede Pigmentar Atípica	Ausente	27 (73%)	38 (60.3%)	10 (47.6%)	0,149
	Presente	10 (27%)	25 (39.7%)	11 (52.4%)	
Vasos Atípicos	Ausente	35 (94.6%)	58 (92.1%)	18 (85.7%)	0,543
	Presente	2 (5.4%)	5 (7.9%)	3 (14.3%)	
Borrão (<i>Blotche</i>)	Ausente	36 (97.3%)	55 (87.3%)	19 (90.5%)	0,323
	Presente	1 (2.7%)	8 (12.7%)	2 (9.5%)	
Crisálidas	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	21 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Rede Invertida	Ausente	37 (100%)	59 (95.2%)	17 (81%)	0,013
	Presente	0 (0%)	3 (4.8%)	4 (19%)	

5.2 RESULTADO DAS MUDANÇAS DERMATOSCÓPICAS NO SEGUIMENTO VERSUS HISTOPATOLOGIA

O intervalo de análise entre as avaliações dermatoscópicas variou de 2 a 84 meses, com média de 10,54 meses e desvio padrão de 10,479. Nesse intervalo, foram analisadas as alterações dermatoscópicas que foram relevantes para o encaminhamento da lesão para um segundo método de avaliação que era o exame de Microscopia Confocal.

Das mudanças dermatoscópicas analisadas, a presença de crescimento assimétrico foi um critério que estava associado com o melanoma ($p=0,009$). Além desse critério, o aparecimento de rede invertida no intervalo de análise foi outro critério que obteve significância estatística para diferenciar os três diferentes grupos.

Nenhuma lesão apresentou ganho de estrias ou pseudópodes no intervalo de seguimento. As demais variáveis que se seguem, não mostraram significância estatística para diferenciar melanoma do nevo atípico ou do nevo comum: aparecimento de rede, aparecimento de glóbulos, aparecimento de

pontos, ganho de cores, desaparecimento de estruturas, clareamento, aparecimento de borrão e ganho de *peperring*. O aparecimento de véu branco-azulado ocorreu em apenas 1 lesão, cujo diagnóstico final foi melanoma, porém esse critério não apresentou significância estatística para diferenciar histopatologicamente os 3 grupos em análise ($p=0,174$). (Tabela 6):

Tabela 6 - Análise bidimensional das mudanças dermatoscópicas de seguimento versus histopatologia.

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico			valor p
		Nevo sem atipia	Nevo com atipia	Melanoma	
Aumento da Lesão	Ausente	5 (13.5%)	18 (28.6%)	6 (28.6%)	0,202
	Presente	32 (86.5%)	45 (71.4%)	15 (71.4%)	
Aumento Assimétrico	Ausente	17 (53.1%)	24 (52.2%)	2 (11.8%)	0,009
	Presente	15 (46.9%)	22 (47.8%)	15 (88.2%)	
Aparecimento de Rede	Ausente	29 (78.4%)	44 (69.8%)	14 (66.7%)	0,553
	Presente	8 (21.6%)	19 (30.2%)	7 (33.3%)	
Aparecimento de Glóbulos	Ausente	30 (81.1%)	58 (92.1%)	18 (85.7%)	0,257
	Presente	7 (18.9%)	5 (7.9%)	3 (14.3%)	
Aparecimento de Pontos	Ausente	36 (97.3%)	62 (98.4%)	20 (95.2%)	0,749
	Presente	1 (2.7%)	1 (1.6%)	1 (4.8%)	
Aparecimento de Pseudópodes	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	20 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Aparecimento de Estrias	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	21 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Aparecimento de Véu Branco-Azulado	Ausente	37 (100%)	63 (100%)	20 (100%)	0,174
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	1 (4.8%)	
Ganho de Cores	Ausente	36 (97.3%)	58 (92.1%)	19 (90.5%)	0,557
	Presente	1 (2.7%)	5 (7.9%)	2 (9.5%)	
Desaparecimento de Estruturas	Ausente	35 (94.6%)	56 (88.9%)	20 (95.2%)	0,604
	Presente	2 (5.4%)	7 (11.1%)	1 (4.8%)	
Clareamento	Ausente	35 (94.6%)	59 (93.7%)	18 (85.7%)	0,426
	Presente	2 (5.4%)	4 (6.3%)	3 (14.3%)	

Cont/ Tabela 6

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico			valor p
		Nevo sem atipia	Nevo com atipia	Melanoma	
Aparecimento de Borrão	Ausente	36 (97.3%)	57 (90.5%)	19 (90.5%)	0,519
	Presente	1 (2.7%)	6 (9.5%)	2 (9.5%)	
Ganho de Vasos Atípicos	Ausente	36 (97.3%)	57 (90.5%)	17 (81%)	0,079
	Presente	1 (2.7%)	6 (9.5%)	4 (19%)	
Escurecimento / Hiperpigmentação	Ausente	30 (81.1%)	40 (63.5%)	15 (71.4%)	0,177
	Presente	7 (18.9%)	23 (36.5%)	6 (28.6%)	
Aparecimento Rede Invertida	Ausente	36 (97.3%)	61 (96.8%)	17 (81%)	0,023
	Presente	1 (2.7%)	2 (3.2%)	4 (19%)	
Ganho de <i>peppering</i>	0	34 (91.9%)	58 (92.1%)	20 (100%)	0,619
	1	3 (8.1%)	5 (7.9%)	0 (0%)	

5.3 RESULTADO NO EXAME DE MICROSCOPIA CONFOCAL VERSUS HISTOPATOLOGIA

Com base no diagnóstico histopatológico final, alguns critérios do exame de microscopia confocal apresentaram significância estatística para diferenciação entre os grupos de melanoma, nevo melanocítico comum e nevo melanocítico atípico. São eles:

- Na epiderme:
 - ✓ presença de favo de mel atípico, que está presente em 76,2% dos casos de melanoma, 41,3% dos nevos melanocíticos atípicos e 27% dos nevos comuns ($p=0,001$).
 - ✓ presença de células atípicas na epiderme, presentes em 71,4% dos melanomas, 44,4% dos nevos atípicos e 35,1% dos nevos comuns ($p=0,026$). Dentre as células atípicas, 42,9% dos melanomas apresentaram células redondas nucleadas na epiderme, 9,5% nos nevos atípicos e 8,1% nos nevos comuns ($p<0,0001$). Os melanomas apresentaram 71,4% de células dendríticas na epiderme, os nevos atípicos 42,9% e os nevos comuns 35,1% ($p=0,024$).

- ✓ O critério de *hotspot* na epiderme também foi estatisticamente significativo para diferenciar os três grupos, com os melanomas apresentando 47,6% em quantidade > 10 células, 11,1% nos nevos atípicos e 8,3% nos nevos comuns ($p=0,001$). A localização do hotspot epidérmico não foi critério com significância estatística para diferenciar entres essas lesões ($p=0,239$).
- Na camada suprabasal: padrão *cobblestone* atípico presente em 47,6% dos melanomas, 25,4% dos nevos atípicos e 8,1% dos nevos sem atipia ($p=0,016$).
- Na JDE:
 - ✓ presença de papilas mal demarcadas em 90,5% dos melanomas, 52,4% dos nevos atípicos e 51,4% dos nevos comuns ($p=0,005$).
 - ✓ Desorganização estrutural na JDE presente em 70% dos melanomas, 43,5% dos nevos atípicos e 32,4% dos nevos comuns ($p=0,024$)
 - ✓ Células atípicas presentes em 100% dos melanomas, 80,6% dos nevos atípicos e 67,6% dos nevos comuns ($p=0,012$). Dentre as células atípicas, a presença de células dendríticas em 100% dos melanomas, 77,8% dos nevos atípicos e 64,9% dos nevos comuns, apresentou significância estatística para diferenciar os 3 grupos ($p=0,008$). A presença de células redondas nucleadas em 28,6% dos melanomas, 4,8% dos nevos atípicos e ausentes em todos os nevos comuns ($p<0,0001$).
 - ✓ O critério de *hotspot* na JDE também foi estatisticamente significativo para diferenciar os três grupos, com os melanomas, apresentando 55% em quantidade > 10 células, 34,9% nos nevos atípicos e 13,9% nos nevos comuns ($p=0,012$). A localização do *hotspot* não foi critério com significância estatística para diferenciar entres essas lesões ($p=0,207$).
 - ✓ Lençol de células (*sheet of cells*): esse critério pode ser encontrado na JDE, e foi encontrado no estudo em 14,3% dos melanomas, 1,6% dos nevos atípicos e em nenhum caso de nevo comum,

sendo um critério que apresentou significância estatística para diferenciar os 3 grupos ($p=0,025$)

- ✓ Mitocôndria: presente em 19% dos melanomas, 11,1% dos nevos atípicos e em nenhum caso de nevo comum. Foi um critério que apresentou significância estatística para diferenciar os 3 grupos ($p=0,017$).
- Na derme: nenhum critério analisado apresentou valor com significância estatística para diferenciar os 3 grupos entre si.

Tabela 7 - Análise bidimensional da MC versus histopatologia.

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico			valor p
		Nevo sem atipia	Nevo com atipia	Melanoma	
Favo de Mel	Típico	27 (73%)	37 (58.7%)	5 (23.8%)	0,001
	Atípico	10 (27%)	26 (41.3%)	16 (76.2%)	
Células Atípicas na Epiderme	Ausente	24 (64.9%)	35 (55.6%)	6 (28.6%)	0,026
	Presente	13 (35.1%)	28 (44.4%)	15 (71.4%)	
Células Redondas Nucleadas na Epiderme	Típico	34 (91.9%)	57 (90.5%)	12 (57.1%)	<0.0001
	Atípico	3 (8.1%)	6 (9.5%)	9 (42.9%)	
Células Dendríticas na Epiderme	Ausente	24 (64.9%)	36 (57.1%)	6 (28.6%)	0,024
	Presente	13 (35.1%)	27 (42.9%)	15 (71.4%)	
<i>Hotspot</i> na Epiderme	Ausente	24 (66.7%)	35 (55.6%)	7 (33.3%)	0,001
	≤10 células	9 (25%)	21 (33.3%)	4 (19%)	
	> 10 células	3 (8.3%)	7 (11.1%)	10 (47.6%)	
Localização do <i>Hotspot</i> na Epiderme	Ausente	24 (66.6%)	34 (55.7%)	7 (36.8%)	0,239
	Central	6 (16.7%)	10 (16.4%)	6 (31.6%)	
	Periférico	6 (16.7%)	17 (27.9%)	6 (31.6%)	
<i>Cobblestone</i>	Ausente	24 (64.9%)	30 (47.6%)	8 (38.1%)	0,016
	Típico	10 (27%)	17 (27%)	3 (14.3%)	
	Atípico	3 (8.1%)	16 (25.4%)	10 (47.6%)	

Cont/ Tabela 7

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico			valor p
		Nevo sem atipia	Nevo com atipia	Melanoma	
Papilas da JDE	Bem demarcadas	18 (48.6%)	30 (47.6%)	2 (9.5%)	0,005
	Não demarcadas	19 (51.4%)	33 (52.4%)	19 (90.5%)	
Desorganização Arquitetural JDE	Ausente	25 (67.6%)	35 (56.5%)	6 (30%)	0,024
	Presente	12 (32.4%)	27 (43.5%)	14 (70%)	
<i>Meshwork</i>	Ausente	12 (32.4%)	17 (27.4%)	2 (9.5%)	0,094
	Presente e sem células atípicas	4 (10.8%)	3 (4.8%)	0 (0%)	
	Presente e com células atípicas	21 (56.8%)	42 (67.7%)	19 (90.5%)	
Células Atípicas da JDE	Ausente	12 (32.4%)	12 (19.4%)	0 (0%)	0,012
	Presente	25 (67.6%)	50 (80.6%)	21 (100%)	
Células Dendríticas na JDE	Ausente	13 (35.1%)	14 (22.2%)	0 (0%)	0,008
	Presente	24 (64.9%)	49 (77.8%)	21 (100%)	
Células Redondas Nucleadas na JDE	Ausente	37 (100%)	60 (95.2%)	15 (71.4%)	<0.0001
	Presente	0 (0%)	3 (4.8%)	6 (28.6%)	
<i>Hotspot</i> na JDE	Ausente	13 (36.1%)	17 (27%)	1 (5%)	0,012
	≤10 células	18 (50%)	24 (38.1%)	8 (40%)	
	> 10 células	5 (13.9%)	22 (34.9%)	11 (55%)	
Localização do <i>Hotspot</i> na JDE	Ausente	13 (36.1%)	16 (26.7%)	1 (5.6%)	0,207
	Central	12 (33.3%)	22 (36.7%)	8 (44.4%)	
	Periférico	11 (30.6%)	22 (36.7%)	9 (50%)	
Ninhos Juncionais	Ausente	12 (32.4%)	31 (49.2%)	10 (47.6%)	0,245
	Presente	25 (67.6%)	32 (50.8%)	11 (52.4%)	
Ninhos Densos	Ausente	6 (16.2%)	22 (34.9%)	7 (33.3%)	0,122
	Presente	31 (83.8%)	41 (65.1%)	14 (66.7%)	

Cont/ Tabela 7

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico			valor p
		Nevo sem atipia	Nevo com atipia	Melanoma	
Ninhos Densos e Esparsos	Ausente	30 (81.1%)	55 (87.3%)	19 (90.5%)	0,555
	Presente	7 (18.9%)	8 (12.7%)	2 (9.5%)	
Ninhos com Células Atípicas	Ausente	28 (75.7%)	52 (82.5%)	14 (66.7%)	0,299
	Presente	9 (24.3%)	11 (17.5%)	7 (33.3%)	
Ninhos Localizados na Derme	Ausente	14 (37.8%)	30 (47.6%)	10 (47.6%)	0,608
	Presente	23 (62.2%)	33 (52.4%)	11 (52.4%)	
Ninhos Periféricos	Ausente	27 (73%)	45 (71.4%)	14 (70%)	0,97
	Presente	10 (27%)	18 (28.6%)	6 (30%)	
<i>Sheet of Cells</i>	Ausente	37 (100%)	61 (98.4%)	18 (85.7%)	0,025
	Presente	0 (0%)	1 (1.6%)	3 (14.3%)	
Sinal da Mitocôndria	Ausente	37 (100%)	56 (88.9%)	17 (81%)	0,017
	Presente	0 (0%)	7 (11.1%)	4 (19%)	
Interconexões Curtas	Ausente	29 (78.4%)	39 (61.9%)	14 (66.7%)	0,233
	Presente	8 (21.6%)	24 (38.1%)	7 (33.3%)	
Células Redondas (Inflamatórias) na Derme	Ausente	28 (75.7%)	38 (60.3%)	17 (81%)	0,113
	Presente	9 (24.3%)	25 (39.7%)	4 (19%)	
Melanófagos	Ausente	27 (73%)	34 (54%)	12 (57.1%)	0,163
	Presente	10 (27%)	29 (46%)	9 (42.9%)	
Melanófagos Isolados	Ausente	28 (75.7%)	46 (74.2%)	14 (66.7%)	0,739
	Presente	9 (24.3%)	16 (25.8%)	7 (33.3%)	
Melanófagos Agregados	Ausente	31 (83.8%)	46 (73%)	16 (76.2%)	0,466
	Presente	6 (16.2%)	17 (27%)	5 (23.8%)	
Fibras de Colágeno	Ausente	37 (100%)	61 (96.8%)	20 (95.2%)	0,433
	Presente	0 (0%)	2 (3.2%)	1 (4.8%)	

Ainda nessa sessão fizemos uma transformação na variável diagnóstico histopatológico com o objetivo de agrupar as categorias nevo sem atipia (nevo comum) e com atipia. Dessa forma, a nova variável terá duas categorias, que referenciamos como melanoma e não melanoma. Na Tabela 8 tem-se a distribuição de frequências das variáveis em relação ao diagnóstico, bem como o valor de p associado ao teste de independência.

A partir dos resultados é possível dizer que apenas a variável presença de rede invertida está associada com o melanoma ($p=0,018$) (Tabela 8).

Quando analisadas às mudanças dermatoscópicas apresentadas no seguimento digital, a presença de crescimento assimétrico e ganho de rede invertida demonstraram relevância estatística para o diagnóstico de melanoma (Tabela 9).

Ao analisar os achados na microscopia confocal, tanto a presença de favo de mel atípico, presença de células atípicas na epiderme (tanto dendríticas quanto redondas nucleadas), *hotspot* na epiderme, *cobblestone* atípico, papilas não demarcadas na JDE, desorganização arquitetural na JDE, células atípicas na JDE, células dendríticas e redondas na JDE, *hotspot* na JDE e presença de sheet of cells apresentaram relevância estatística para o diagnóstico de melanoma (Tabela 10).

Tabela 8 - Análise bidimensional dos achados da dermatoscopia com desfecho Melanoma e não melanoma

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico		valor p
		Não melanoma (n=100)	Melanoma (n=21)	
Glóbulo periférico	Ausente	69 (69%)	18 (85.7%)	0,2
	Presente	31 (31%)	3 (14.3%)	
Simetria na distribuição do glóbulo	Sim	13 (13%)	1 (4.8%)	0,397
	Não se aplica	18 (18%)	2 (9.5%)	
Glóbulos regulares	Não se aplica	69 (69%)	18 (85.7%)	0,094
	Sim	18 (58.1%)	0 (0%)	
Pigmentação Excêntrica	Não	13 (41.9%)	3 (100%)	0,684
	Ausente	92 (92%)	19 (90.5%)	
Perda Abrupta da Rede	Presente	8 (8%)	2 (9.5%)	0,999
	Ausente	90 (90%)	19 (90.5%)	
Véu Azul-Esbranquiçado	Presente	10 (10%)	2 (9.5%)	0,174
	Ausente	100 (100%)	20 (95.2%)	
	Presente	0 (0%)	1 (4.8%)	

Cont/ Tabela 8

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico		valor p
		Não melanoma (n=100)	Melanoma (n=21)	
Pontos e Glóbulos Marrons	Ausente	50 (50%)	13 (61.9%)	0,452
	Presente	50 (50%)	8 (38.1%)	
Pseudópodes	Ausente	100 (100%)	20 (95.2%)	0,174
	Presente	0 (0%)	1 (4.8%)	
Estrias Radiadas	Ausente	100 (100%)	21 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	
Hipopigmentação Excêntrica	Ausente	98 (98%)	21 (100%)	0,999
	Presente	2 (2%)	0 (0%)	
Pontos e Glóbulos Pretos	Ausente	95 (95%)	21 (100%)	0,586
	Presente	5 (5%)	0 (0%)	
Múltiplas Cores	Ausente	98 (98%)	19 (90.5%)	0,139
	Presente	2 (2%)	2 (9.5%)	
<i>Peppering</i>	Ausente	90 (90%)	21 (100%)	0,207
	Presente	10 (10%)	0 (0%)	
Rede Pigmentar Atípica	Ausente	65 (65%)	10 (47.6%)	0,213
	Presente	35 (35%)	11 (52.4%)	
Vasos Atípicos	Ausente	93 (93%)	18 (85.7%)	0,375
	Presente	7 (7%)	3 (14.3%)	
Borrão (<i>Blotche</i>)	Ausente	91 (91%)	19 (90.5%)	0,999
	Presente	9 (9%)	2 (9.5%)	
Crisálidas	Ausente	100 (100%)	21 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	
Rede Invertida	Ausente	96 (97%)	17 (81%)	0,018
	Presente	3 (3%)	4 (19%)	

Tabela 9 - Análise bidimensional dos achados das mudanças dermatoscópicas de seguimento com desfecho Melanoma e não melanoma

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico		valor p
		Nevo sem atipia (n=100)	Melanoma (n=21)	
Aumento da Lesão	Ausente	23 (23%)	6 (28.6%)	0,793
	Presente	77 (77%)	15 (71.4%)	
Aumento Assimétrico	Ausente	41 (52.6%)	2 (11.8%)	0,005
	Presente	37 (47.4%)	15 (88.2%)	
Aparecimento de Rede	Ausente	73 (73%)	14 (66.7%)	0,749
	Presente	27 (27%)	7 (33.3%)	
Aparecimento de Glóbulos	Ausente	88 (88%)	18 (85.7%)	0,723
	Presente	12 (12%)	3 (14.3%)	
Aparecimento de Pontos	Ausente	98 (98%)	20 (95.2%)	0,439
	Presente	2 (2%)	1 (4.8%)	
Aparecimento de Pseudópodes	Ausente	100 (100%)	20 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	
Aparecimento de Estrias	Ausente	100 (100%)	21 (100%)	NA
	Presente	0 (0%)	0 (0%)	
Aparecimento de Véu Branco-Azulado	Ausente	100 (100%)	20 (100%)	0,174
	Presente	0 (0%)	1 (4.8%)	
Ganho de Cores	Ausente	94 (94%)	19 (90.5%)	0,626
	Presente	6 (6%)	2 (9.5%)	
Desaparecimento de Estruturas	Ausente	91 (91%)	20 (95.2%)	0,999
	Presente	9 (9%)	1 (4.8%)	
Clareamento	Ausente	94 (94%)	18 (85.7%)	0,188
	Presente	6 (6%)	3 (14.3%)	
Aparecimento de Borrão	Ausente	93 (93%)	19 (90.5%)	0,654
	Presente	7 (7%)	2 (9.5%)	
Ganho de Vasos Atípicos	Ausente	93 (93%)	17 (81%)	0,098
	Presente	7 (7%)	4 (19%)	
Escurecimento / Hiperpigmentação	Ausente	70 (70%)	15 (71.4%)	0,999
	Presente	30 (30%)	6 (28.6%)	
Aparecimento Rede Invertida	Ausente	97 (97%)	17 (81%)	0,017
	Presente	3 (3%)	4 (19%)	
Ganho de <i>peppering</i>	0	92 (92%)	20 (100%)	0,349
	1	8 (8%)	0 (0%)	

Tabela 10 - Análise bidimensional dos achados da MC com desfecho Melanoma e não melanoma

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico		valor p
		Nevo sem atipia (n=100)	Melanoma (n=21)	
Favo de Mel	Típico	64 (64%)	5 (23.8%)	0,002
	Atípico	36 (36%)	16 (76.2%)	
Células Atípicas na Epiderme	Ausente	59 (59%)	6 (28.6%)	0,021
	Presente	41 (41%)	15 (71.4%)	
Células Redondas Nucleadas na Epiderme	Típico	91 (91%)	12 (57.1%)	<0.0001
	Atípico	9 (9%)	9 (42.9%)	
Células Dendríticas na Epiderme	Ausente	60 (60%)	6 (28.6%)	0,017
	Presente	40 (40%)	15 (71.4%)	
Hotspot na Epiderme	Ausente	59 (59.6%)	7 (33.3%)	<0.0001
	≤10 células	30 (30.3%)	4 (19%)	
	> 10 células	10 (10.1%)	10 (47.6%)	
Localização do Hotspot na Epiderme	Ausente	58 (59.8%)	7 (36.8%)	0,13
	Central	16 (16.5%)	6 (31.6%)	
	Periférico	23 (23.7%)	6 (31.6%)	
Cobblestone	Ausente	54 (54%)	8 (38.1%)	0,019
	Típico	27 (27%)	3 (14.3%)	
	Atípico	19 (19%)	10 (47.6%)	
Papilas na JDE	Bem demarcadas	48 (48%)	2 (9.5%)	0,003
	não demarcadas	52 (52%)	19 (90.5%)	
Desorganização Arquitetural JDE	Ausente	60 (60.6%)	6 (30%)	0,023
	Presente	39 (39.4%)	14 (70%)	
Meshwork	Ausente	29 (29.3%)	2 (9.5%)	0,052
	Presente e sem células atípicas	7 (7.1%)	0 (0%)	
	Presente e com células atípicas	63 (63.6%)	19 (90.5%)	

Cont/ Tabela 10

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico		valor p
		Nevo sem atipia (n=100)	Melanoma (n=21)	
Células Atípicas na JDE	Ausente	24 (24.2%)	0 (0%)	0,007
	Presente	75 (75.8%)	21 (100%)	
Células Dendríticas na JDE	Ausente	27 (27%)	0 (0%)	0,004
	Presente	73 (73%)	21 (100%)	
Células Redondas Nucleadas na JDE	Ausente	80 (80%)	15 (71.4%)	0,39
	Presente	20 (20%)	6 (28.6%)	
<i>Hotspot</i> na JDE	Ausente	30 (30.3%)	1 (5%)	0,017
	≤10 células	42 (42.4%)	8 (40%)	
	> 10 células	27 (27.3%)	11 (55%)	
Localização do <i>Hotspot</i> na JDE	Ausente	29 (30.2%)	1 (5.6%)	0,089
	Central	34 (35.4%)	8 (44.4%)	
	Periférico	33 (34.4%)	9 (50%)	
Ninhos Juncionais	Ausente	43 (43%)	10 (47.6%)	0,884
	Presente	57 (57%)	11 (52.4%)	
Ninhos Densos	Ausente	28 (28%)	7 (33.3%)	0,882
	Presente	72 (72%)	14 (66.7%)	
Ninhos Densos e Esparsos	Ausente	85 (85%)	19 (90.5%)	0,734
	Presente	15 (15%)	2 (9.5%)	
Ninhos com Células Atípicas	Ausente	80 (80%)	14 (66.7%)	0,247
	Presente	20 (20%)	7 (33.3%)	
Ninhos Localizados na Derme	Ausente	44 (44%)	10 (47.6%)	0,951
	Presente	56 (56%)	11 (52.4%)	
Ninhos Periféricos	Ausente	72 (72%)	14 (70%)	0,999
	Presente	28 (28%)	6 (30%)	
<i>Sheet of Cells</i>	Ausente	98 (99%)	18 (85.7%)	0,017
	Presente	1 (1%)	3 (14.3%)	
Mitocôndria	Ausente	93 (93%)	17 (81%)	0,098
	Presente	7 (7%)	4 (19%)	

Cont/ Tabela 10

Variável	Categoria	Diagnóstico histopatológico		valor p
		Nevo sem atipia (n=100)	Melanoma (n=21)	
Interconexões Curtas	Ausente	68 (68%)	14 (66.7%)	0,999
	Presente	32 (32%)	7 (33.3%)	
Células Redondas (Inflamatórias) na Derme	Ausente	66 (66%)	17 (81%)	0,279
	Presente	34 (34%)	4 (19%)	
Melanófagos	Ausente	61 (61%)	12 (57.1%)	0,934
	Presente	39 (39%)	9 (42.9%)	
Melanófagos Isolados	Ausente	74 (74.7%)	14 (66.7%)	0,625
	Presente	25 (25.3%)	07 (33.3%)	
Melanófagos Agregados	Ausente	77 (77%)	16 (76.2%)	0,999
	Presente	23 (23%)	5 (23.8%)	
Fibras de Colágeno	Ausente	98 (98%)	20 (95.2%)	0,439
	Presente	2 (2%)	1 (4.8%)	

6 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA SIMPLES

A fim de avaliar os possíveis fatores independentes para a ocorrência do melanoma, inicialmente foi ajustado um modelo de regressão logística aos dados. Os fatores independentes envolvidos para o diagnóstico de melanoma seguem descritos abaixo. Em alguns casos não foi possível ajustar o modelo, indicado como NA, pois havia um número insuficiente de casos na amostra para ajustar o modelo.

- Na dermatoscopia final: a presença de rede invertida [OR=7,52; IC95% (1,54- 36,67)] aumenta a chance de ser um melanoma, ou seja, ter a presença de rede invertida aumenta em, aproximadamente, 7,52 vezes a chance de ser uma lesão de melanoma; (Tabela 11)
- No seguimento dermatoscópico: aumento assimétrico da lesão [OR= 8,311; IC 95% (1,78-38,80)] e ganho de rede invertida [OR=7,60; IC95% (1,56-37,05)]; (Tabela 12)
- Na microscopia confocal: presença de favo de mel atípico; [OR= 5,68; IC 95%(1,924-16,82)], células atípicas na epiderme [OR= 3,59; IC 95%(1,28-10,04)], células redondas nucleadas na epiderme [OR =7,58; IC 95% (2,51-22,84)], células dendríticas na epiderme [OR =3,75; IC 95%= 1,34-10,48)], *hotspot* > que 10 células [OR =8,42; IC 95%=(2,60-27,31)OR =8,42], *cobblestone* atípico [OR =3,55; IC 95%= (1,22-10,32)], papilas não demarcadas [OR=8,76; IC 95%=(1,93-39,65)], desorganização arquitetural [OR 3,59; IC 95% (1,27-10,13)], presença de *hotspot* > 10 células na JDE [OR =12,22; IC 95%(1,47-101,02)], célula redonda nucleada na JDE [OR =12,93; IC 95%(2,91-57,31)], *sheet of cells* [OR= 16,33; IC 95%(1,60-165,922)].(Tabela 13)

Tabela 11 - Fatores independentes para o diagnóstico de melanoma na dermatoscopia

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Glóbulo	Ausente			Ref			
Periférico	Presente	-0,992	0,660	0,371	0,102	1,353	0,133
Simetria na Distribuição no Glóbulo	Sim			Ref			0,320
	Não	0,368	1,278	1,444	0,118	17,671	0,773
	Não se aplica	1,221	1,071	3,391	0,416	27,668	0,254
Glóbulos Regulares	Sim						
	Não	NA					
Pigmentação	Ausente			Ref			
Excêntrica	Presente	0,191	0,830	1,211	0,238	6,156	0,818
Perda Abrupta na Rede	Ausente			Ref			
	Presente	-0,054	0,815	0,947	0,192	4,677	0,947
Véu Azul- Esbranquiçado	Ausente						
	Presente	NA					
Pontos e Glóbulos Marrons	Ausente			Ref			
	Presente	-0,486	0,492	0,615	0,235	1,614	0,324
Pseudópodes	Ausente						
	Presente	NA					
Estrias Radiadas	Ausente						
	Presente	NA					
Hipopigmentação Excêntrica	Ausente						
	Presente						
Pontos e Glóbulos Pretos	Ausente	NA					
	Presente						
Múltiplas Cores	Ausente			Ref			
	Presente	1,641	1,031	5,158	0,684	38,905	0,112
<i>Peppering</i>	Ausente						
	Presente	NA					
Rede Pigmentar Atípica	Ausente			Ref			
	Presente	0,714	0,485	2,043	0,790	5,281	0,140
Vasos Atípicos	Ausente			Ref			
	Presente	0,795	0,737	2,214	0,523	9,380	0,280

Cont/ Tabela 11

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Borrão (<i>Blotche</i>)	Ausente			Ref			
	Presente	0,062	0,821	1,064	0,213	5,324	0,940
Crisálidas	Ausente						
	Presente	NA					
Rede Invertida	Ausente			Ref			
	Presente	2,019	0,808	7,529	1,546	36,676	0,012

Tabela 12 - Fatores independentes para o diagnóstico de melanoma nas mudanças dermatoscópicas de seguimento

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Aumento da Lesão	Ausente			Ref			
	Presente	-0,292	0,538	0,747	0,260	2,145	0,588
Aumento Assimétrico	Ausente			Ref			
	Presente	2,118	0,786	8,311	1,780	38,801	0,007
Aparecimento de Rede	Ausente			Ref			
	Presente	0,301	0,515	1,352	0,493	3,708	0,558
Aparecimento de Glóbulos	Ausente			Ref			
	Presente	0,201	0,695	1,222	0,313	4,776	0,773
Aparecimento de Pontos	Ausente			Ref			
	Presente	0,896	1,249	2,450	0,212	28,339	0,473
Aparecimento de Pseudópodes	Ausente						
	Presente	NA					

Cont/ Tabela 12

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC(95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Aparecimento de Estrias	Ausente						
	Presente	NA					
Aparecimento de Véu Branco-Azulado	Ausente						
	Presente	NA					
Ganho de Cores	Ausente			Ref			
	Presente	0,500	0,854	1,649	0,309	8,800	0,558
Desaparecimento de Estruturas	Ausente			Ref			
	Presente	-0,682	1,083	0,506	0,061	4,220	0,529
Clareamento	Ausente			Ref			
	Presente	0,960	0,752	2,611	0,597	11,411	0,202
Aparecimento de Borrão	Ausente			Ref			
	Presente	0,335	0,840	1,398	0,269	7,261	0,690
Ganho de Vasos Atípicos	Ausente			Ref			
	Presente	1,140	0,680	3,126	0,824	11,853	0,094
Escurecimento / Hiperpigmentação	Ausente			Ref			
	Presente	-0,069	0,530	0,933	0,330	2,638	0,896
Aparecimento Rede Invertida	Ausente			Ref			
	Presente	2,029	0,808	7,608	1,562	37,053	0,012
Ganho de Peppering	0						
	1	NA					

Tabela 13 - Fatores independentes para o diagnóstico de melanoma na MC

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Favo de Mel	Típico			Ref			
	Atípico	1,739	0,553	5,689	1,924	16,820	0,002
Células Atípicas na Epiderme	Ausente			Ref			
	Presente	1,280	0,524	3,598	1,288	10,049	0,015
Células Redondas Nucleadas na Epiderme	Típico			Ref			
	Atípico	2,026	0,563	7,583	2,517	22,844	0,0003
Células Dendríticas na Epiderme	Ausente			Ref			
	Presente	1,322	0,524	3,750	1,342	10,481	0,012
<i>Hotspot</i> na Epiderme	Ausente			Ref			0,001
	≤10 células	0,117	0,666	1,124	0,305	4,143	0,861
	> 10 células	2,132	0,600	8,429	2,601	27,311	0,0004
Localização do <i>Hotspot</i> na Epiderme	Ausente			Ref			0,165
	Central	1,134	0,624	3,107	0,915	10,554	0,069
	Periférico	0,771	0,608	2,161	0,656	7,123	0,205
<i>Cobblestone</i>	Ausente			Ref			0,027
	Típico	-0,288	0,717	0,750	0,184	3,057	0,688
	Atípico	1,268	0,544	3,553	1,223	10,322	0,020
Papilas na JDE	Bem demarcadas			Ref			
	Não demarcadas	2,171	0,770	8,769	1,939	39,653	0,005
Desorganização Arquitetural JDE	Ausente			Ref			
	Presente	1,278	0,530	3,590	1,272	10,134	0,016
<i>Meshwork</i>	Ausente			NA			
	Presente e sem células atípicas						
	Presente e com células atípicas						

Cont/ Tabela 13

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Células Atípicas na JDE	Ausente						
	Presente			NA			
Células Dendríticas na JDE	Ausente						
	Presente			NA			
Células Redondas Nucleadas na JDE	Ausente			Ref			
	Presente	2,560	0,760	12,933	2,918	57,316	0,001
Hotspot na JDE	Ausente			Ref			0,043
	≤10 células	1,743	1,087	5,714	0,678	48,133	0,109
	> 10 células	2,503	1,078	12,222	1,479	101,025	0,020
Localização do Hotspot na JDE	Ausente			Ref			0,159
	Central	1,920	1,090	6,824	0,805	57,827	0,078
	Periférico	2,068	1,084	7,909	0,944	66,246	0,057
Ninhos Juncionais	Ausente			Ref			
	Presente	-0,187	0,481	0,830	0,323	2,132	0,698
Ninhos Densos	Ausente			Ref			
	Presente	-0,251	0,514	0,778	0,284	2,129	0,625
Ninhos Densos e Esparsos	Ausente			Ref			
	Presente	-0,517	0,794	0,596	0,126	2,830	0,515
Ninhos com Células Atípicas	Ausente			Ref			
	Presente	0,693	0,526	2,000	0,713	5,609	0,188
Ninhos Localizados na Derme	Ausente			Ref			
	Presente	-0,146	0,481	0,864	0,337	2,219	0,762
Ninhos Periféricos	Ausente			Ref			
	Presente	0,097	0,536	1,102	0,385	3,153	0,856
Sheet of Cells	Ausente			Ref			
	Presente	2,793	1,183	16,333	1,608	165,922	0,018
Mitocôndria	Ausente			Ref			
	Presente	1,140	0,680	3,126	0,824	11,853	0,094

Cont/ Tabela 13

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Interconexões	Ausente			Ref			
Curtas	Presente	0,061	0,510	1,062	0,391	2,888	0,905
Células Redondas	Ausente			Ref			
(Inflamatórias) na Derme	Presente	-0,784	0,594	0,457	0,142	1,464	0,187
Melanófagos	Ausente			Ref			
Presente	Presente	0,160	0,486	1,173	0,452	3,043	0,743
Melanófagos	Ausente			Ref			
Isolados	Presente	0,392	0,517	1,480	0,537	4,081	0,449
Melanófagos	Ausente			Ref			
Agregados	Presente	0,045	0,565	1,046	0,346	3,165	0,936
Fibras de Colágeno	Ausente			Ref			
Presente	Presente	0,896	1,249	2,450	0,212	28,339	0,473

7 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA

Nessa sessão, os fatores independentes da microscopia confocal e das mudanças dermatoscópicas com relevância estatística, bem como aquelas que não foram significativas, mas que clinicamente são importantes, encontrados no modelo de regressão logística simples foram considerados no modelo de regressão logística múltipla com a finalidade de estimar a probabilidade de uma dada lesão ser um melanoma.

7.1 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DAS MUDANÇAS DERMATOSCÓPICAS

O modelo inicial foi construído levando em conta as seguintes variáveis: Aumento simétrico, aparecimento de rede, aparecimento de glóbulos, aparecimento de borrão, ganho de vasos atípicos, escurecimento/hiperpigmentação e aparecimento de rede invertida. A seleção das variáveis independentes foi obtida a partir da técnica de *stepwise (backward)*, e as variáveis significativas do modelo final foram: aumento simétrico ausente (assimétrico) [OR 16,870; IC 95% (2,082 – 136,671)] e aparecimento de rede invertida [OR=30,153; IC 95% (2,058 – 441,883)] (Tabela 14).

A partir do modelo logístico múltiplo foi construída a curva ROC, cuja área sob a curva é C-index=0,754 [IC 95% (0,661 - 0,847)], o que é considerado uma boa medida de discriminação. A partir da curva ROC foi obtido um ponto de corte (calculado por meio do índice de Youden) com o objetivo de classificar a lesão em melanoma ou não, o melhor ponto de corte foi o valor 0,142 (probabilidade), que apresenta 50% de especificidade e 94,1% de sensibilidade. Posteriormente, a curva de calibração do modelo foi elaborada, visando avaliar a performance da predição média do modelo final, indicando uma boa calibração do modelo, como pode também ser observado pelo teste de aderência de Hosmer-Lemeshow (valor p=0,845) e apresentou um bom desempenho global (escore de Brier =0,119). O coeficiente de

determinação foi obtido a partir do R^2 de Nagelkerke ($R^2=0,288$), ou seja, 28,8% das variações ocorridas no logaritmo da razão de chances são explicados pelo conjunto de variáveis independentes.

Tabela 14 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística múltipla das mudanças dermatoscópicas ajustadas aos dados.

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC (95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Aumento simétrico	Sim						
	Não	2,826	1,067	16,870	2,082	136,671	0,008
Aparecimento rede invertida	Ausente						
	Presente	3,406	1,370	30,153	2,058	441,883	0,013
Intercepto		-3,854	1,032				0,021

Teste de Hosmer e Lemeshow ($\chi=0.038$, $gl=1$, valor $p=0.845$); R quadrado Nagelkerke 0.288, C-index=0.7541, Brier=0.119

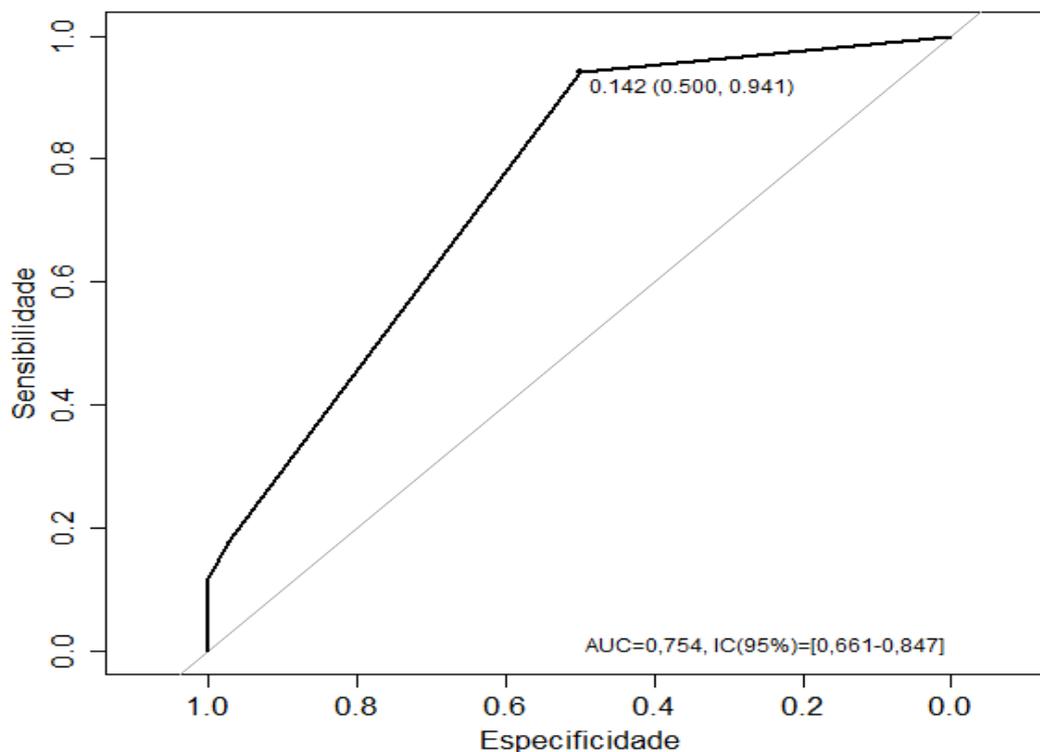


Figura 33 - Curva ROC do modelo de mudanças dermatoscópicas

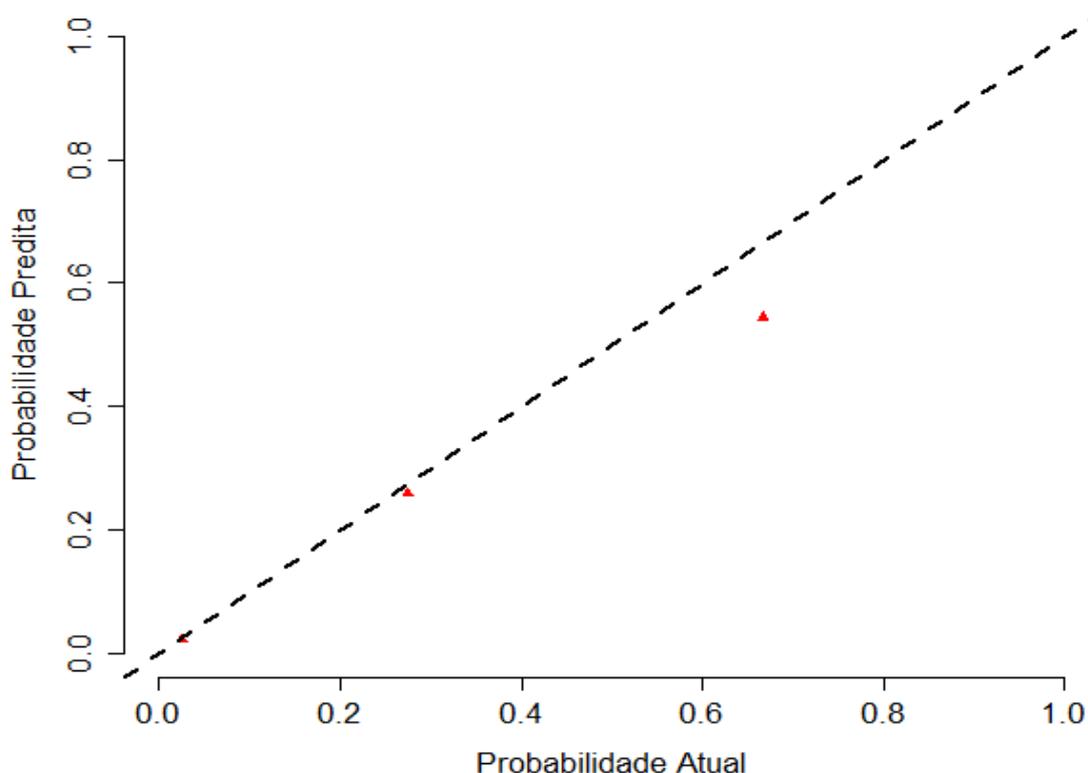


Figura 34 - Calibração do modelo de mudanças dermatoscópicas

7.2 MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MÚLTIPLA DA MICROSCOPIA CONFOCAL

O modelo inicial foi construído levando-se em conta as seguintes variáveis:

células atípicas na epiderme, *hotspot* na epiderme, papilas na JDE, desorganização arquitetural na JDE e células redondas nucleadas na JDE. A seleção das variáveis independentes foram obtidas a partir da técnica de *stepwise (backward)*, e as variáveis significativas do modelo final foram: células redondas na JDE [OR=7,172; IC 95% (1,275 – 40,352)], *hotspot* na epiderme maior que 10 células [OR=5,480; IC 95% (1,636 – 18,352)], papilas na JDE [OR=5,815; IC 95% (1,217 – 27,779)] (Tabela 15).

A partir do modelo logístico múltiplo foi construída a curva ROC, cuja área sob a curva é C-index=0,796 [IC 95% (0,675 - 0,907)], o que é

considerado uma boa medida de discriminação. Utilizando o índice de Youden, o melhor ponto de corte foi de 0,330, o qual apresenta 91,8% de especificidade e 55% de sensibilidade. Posteriormente, a curva de calibração do modelo foi elaborada, visando avaliar a performance da predição média do modelo, indicando uma boa calibração do modelo, observado, também, pelo teste de aderência de Hosmer-Lemeshow (valor $p=0,770$) apresentando um bom desempenho global (escore de Brier =0,103). O coeficiente de determinação foi obtido a partir do R^2 de Nagelkerke ($R^2=0,326$), ou seja, 32,6% das variações ocorridas no logaritmo da razão de chances são explicados pelo conjunto de variáveis independentes.

Tabela 15 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística múltipla da Microscopia Confocal ajustado aos dados.

Variável	Categoria	Estimativa	E.P.	OR	IC(95%) para OR		valor p
					Inferior	Superior	
Células Redondas	Ausente			Ref			
Nucleadas na JDE	Presente	1,970	0,881	7,172	1,275	40,352	0,025
Hotspot na Epiderme	Ausente ou <=10 células			Ref			
Papilas na JDE	>10 células	1,701	0,617	5,480	1,636	18,352	0,006
	Bem demarcadas			Ref			
	Não demarcadas	1,760	0,798	5,815	1,217	27,779	0,027
Intercepto		-3,519	0,756				<0.0001

Teste de Hosmer e Lemeshow ($\chi=1.127$, $gl=3$, valor $p=0.770$); R quadrado Nagelkerke 0.326, C-index=0.796, Brier=0.103

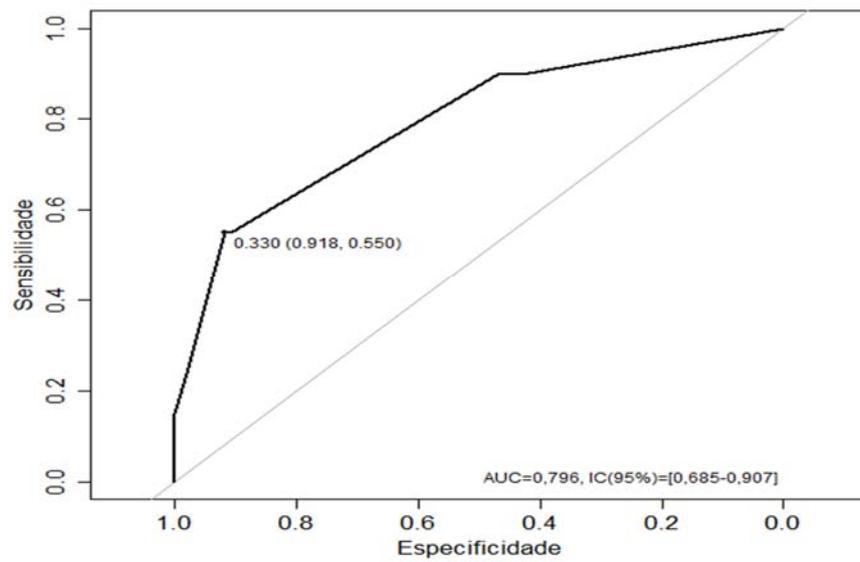


Figura 35 - Curva Roc do modelo de MC

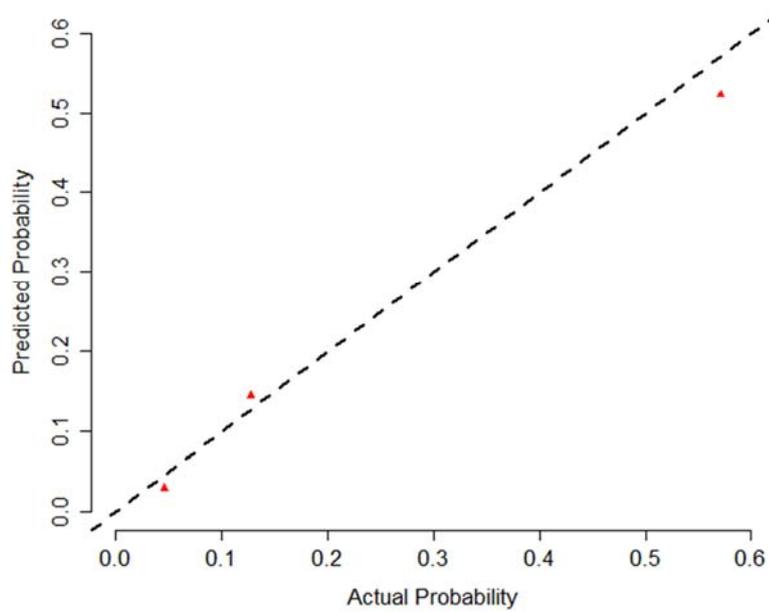


Figura 36 - Calibração do modelo de MC

8 CRIAÇÃO DO NOMOGRAMA

A partir das estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística múltipla (Tabelas 14 e 15), dois algoritmos foram elaborados com o objetivo de indicar a probabilidade de uma dada lesão ser um melanoma, tanto nos critérios de mudanças dermatoscópicas quanto dos achados da Microscopia Confocal.

O nomograma é construído da seguinte forma: na primeira linha observa-se uma escala de pontos. Em cada caso, para cada uma das variáveis utilizadas, deve-se traçar uma linha perpendicular entre a linha a direita de cada variável e a escala de pontos, obtendo uma pontuação para cada variável. Na antepenúltima linha é traçado a soma das três variáveis acima somadas. Por fim, deve-se traçar uma linha perpendicular desta linha até a última, obtendo-se portanto a probabilidade de dada lesão ser um melanoma.

8.1 CRIAÇÃO DO NOMOGRAMA MUDANÇAS DERMATOSCÓPICAS

Na Figura 36 tem-se o Nomograma 1, onde foi atribuído uma pontuação para cada variável independente: 83 pontos para a presença de aumento assimétrico e 100 pontos para o aparecimento de rede invertida. Esse diagrama auxilia de forma gráfica a relação direta entre a soma total dos pontos de cada variável com a probabilidade do diagnóstico histopatológico ser um melanoma.

Todas as combinações possíveis destas 2 variáveis foram realizadas correlacionando-as com a chance do diagnóstico final ser um melanoma. Quando as duas variáveis estão presentes, a chance uma lesão ser melanoma é igual a 91,51%. Segue-se abaixo as probabilidades previstas, de acordo com as características encontradas. (Tabela 16):

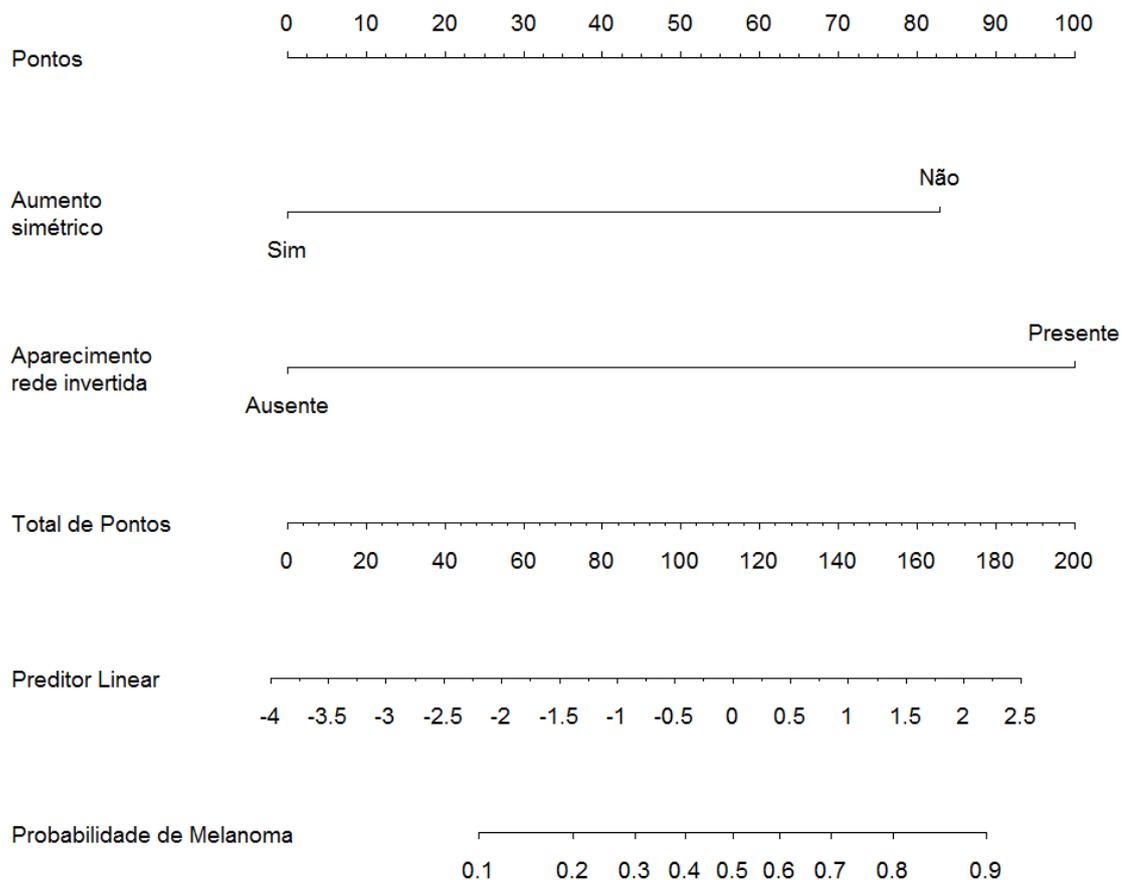


Figura 37 - Nomograma da probabilidade de lesão ser melanoma considerando os dois critérios dos achados de mudanças dermatoscópicas

Tabela 16 - Probabilidade prevista da lesão ser melanoma de acordo com as variáveis independentes encontradas nas mudanças dermatoscópicas de seguimento

Aumento simétrico	Pontos	Aparecimento de rede invertida	Pontos	Total de pontos	Probabilidade
Não	83	Ausente	0	83	0.2634
Não	83	Presente	100	183	0.9151
Sim	0	Ausente	0	0	0.0208
Sim	0	Presente	100	100	0.3899

8.2 CRIAÇÃO DO NOMOGRAMA MICROSCOPIA CONFOCAL

Na Figura 38 tem-se o Nomograma 2, onde foi atribuído uma pontuação para cada variável independente: 100 pontos para a presença de células redondas nucleadas na JDE, 84 pontos para papilas não demarcadas na JDE, 93 pontos para presença de *hotspot* na epiderme > que 10 células. Esse diagrama auxilia de forma gráfica a relação direta entre a soma total dos pontos de cada variável com a probabilidade do diagnóstico histopatológico ser um melanoma.

Todas as combinações possíveis destas 3 variáveis foram realizadas correlacionando-as com a chance do diagnóstico final ser um melanoma. Quando as três variáveis estão presentes, a chance uma lesão ser melanoma é igual a 88,7%. Segue-se abaixo as probabilidades previstas de acordo com as características encontradas. (Tabela 17)

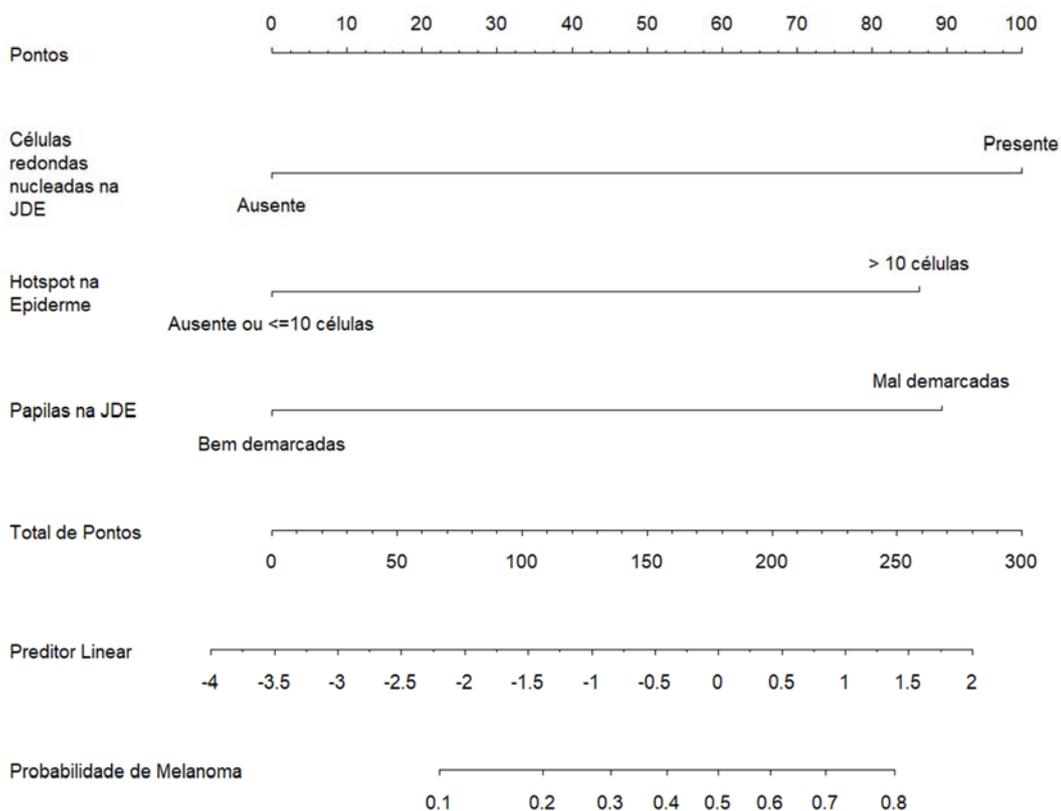


Figura 38 - Nomograma da probabilidade de ser a lesão um melanoma, considerando os três critérios dos achados de MC

Tabela 17 - Probabilidade prevista da lesão ser, de acordo com as variáveis independentes encontradas na MC

Células redondas nucleadas na JDE	Pontos	Hotspot na Epiderme	Pontos	Papilas na JDE	Pontos	Total de pontos	Probabilidade
Ausente	0	Ausente	20	Bem demarcadas	0	20	0,032
Ausente	0	≤10 células	0	Bem demarcadas	0	0	0,021
Ausente	0	>10 células	93	Bem demarcadas	0	93	0,136
Ausente	0	Ausente	20	Não demarcadas	84	104	0,166
Ausente	0	≤10 células	0	Não demarcadas	84	84	0,114
Ausente	0	>10 células	93	Não demarcadas	84	177	0,483
Presente	100	Ausente	20	Bem demarcadas	0	120	0,220
Presente	100	≤10 células	0	Bem demarcadas	0	100	0,154
Presente	100	>10 células	93	Bem demarcadas	0	193	0,570
Presente	100	Ausente	20	Não demarcadas	84	204	0,626
Presente	100	≤10 células	0	Não demarcadas	84	184	0,520
Presente	100	>10 células	93	Não demarcadas	84	277	0,887

9 CRIAÇÃO DO APLICATIVO

Para facilitar o uso do nomograma na rotina ambulatorial, optou-se pela criação de um aplicativo *web* interativo. O *app* foi desenvolvido no *software* livre R versão 3.5 por meio do pacote *shiny*. O aplicativo foi hospedado em uma página independente e pode ser acessado por meio do *link*:

- <https://taniamunhoz.shinyapps.io/Modelo3/>
- <https://taniamunhoz.shinyapps.io/Modelo4/>

Nas figuras abaixo têm-se as páginas dos *apps*, demonstrando a funcionalidade e a aplicabilidade, em que do lado esquerdo da página estão as variáveis independentes e à direita a representação gráfica, em porcentagem, da probabilidade de ser a lesão um melanoma. Esse aplicativo pode ser acessado de qualquer computador ou celular, conectado ao serviço de internet.



Figura 39 - Aplicativo desenvolvido a partir do Nomograma (Figura 36) para os critérios encontrados nas mudanças dermatoscópicas de seguimento.

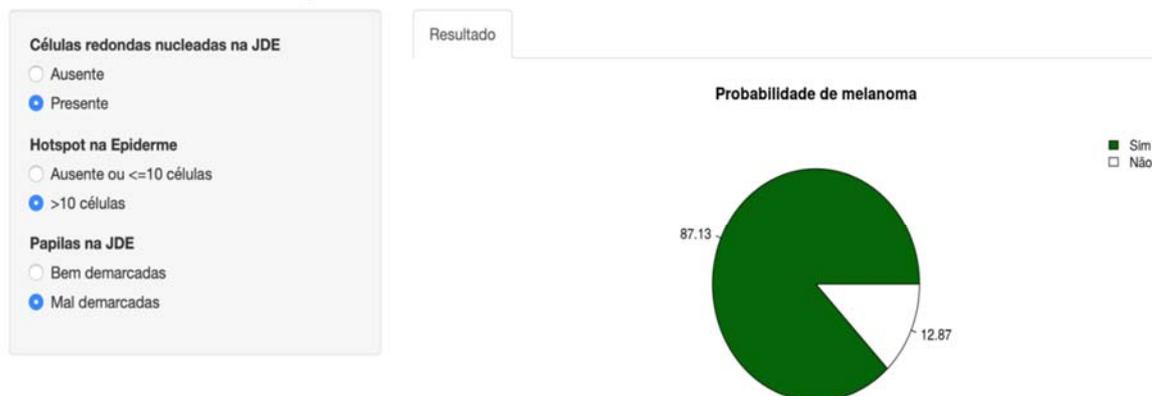


Figura 40 - Aplicativo desenvolvido a partir do Nomograma (Figura 36) para os critérios encontrados na MC.

10 CÁLCULO DO NNT

Nesta seção após o término da análise estatística e criação final de um nomograma, foi calculado por meio do NNT a acurácia diagnóstica dos exames envolvidos na rotina ambulatorial de um hospital referência no tratamento de câncer. Segue abaixo em diferentes subseções, os cálculos realizados.

10.1 CÁLCULO DO NNT DA DERMATOSCOPIA DIGITAL

Foram analisados 3677 exames de dermatoscopia digital realizados entre o ano de 2014 a 2018, de duas experts do Departamento de Oncologia Cutânea do A.C. Camargo Cancer Center (B.C.S.S. e J.C.T.B). Das dermatoscopias analisadas, 1376 apresentavam critérios de inclusão definidos para o estudo: nevos melanocíticos que apresentaram mudanças dermatoscópicas no seguimento e encaminhados para cirurgia, seguidos de análise anatomopatológica final.

O tamanho amostral foi determinado considerando o teste para uma única proporção. A fim de determinar o número necessário de pacientes alguns parâmetros foram fixados, como a proporção esperada na população, assim como a precisão absoluta (margem de erro), ou seja, o quanto desejamos que a proporção estimada estivesse da verdadeira proporção. O cálculo do tamanho amostral foi obtido fixando a proporção esperada de 7%, uma margem de erro de 3% e adotando um nível de significância de 5%, o tamanho amostral obtido foi de $n=278$, porém em nosso estudo consideramos 300 casos.

Dessas lesões analisadas, 49,6% (149 lesões) apresentaram diagnóstico anatomopatológico de nevo melanocítico atípico, 37,6% (113 lesões) eram nevos melanocíticos comuns e 12,6% (38 lesões) eram melanoma.

A maioria dos melanomas diagnosticados eram *in situ*, totalizando 24 lesões (63,1%) e as demais 14 lesões (36,8%) eram melanomas finos, apresentando índice de Breslow abaixo de 1mm. Entre o total de dos 38 melanomas, 9 (23,6%) eram associados aos nevos preexistentes.

O NNT da Dermatoscopia Digital foi calculado através da soma de todas as lesões excisadas (nevos melanocíticos comuns + nevos melanocíticos atípicos+melanomas cutâneos), divididos pelo número de melanomas identificados no exame anatomopatológico. Esse número resultou igual a 7,89, ou seja, precisamos excisar 7,89 lesões para identificação de 1 melanoma.

10.2 CÁLCULO DO NNT DA MICROSCOPIA CONFOCAL

O número necessário para tratar o cálculo dos exames de Microscopia Confocal, revisados por profissionais considerados experts na tecnologia, cegos ao exame de histopatologia foi de 5,76. Este número representa o número total de lesões avaliadas e encaminhadas para excisão (121), divididas pelo número total de melanomas identificados no período em estudo (21). Ou seja, ele representa que precisamos excisar 5,8 lesões para identificarmos 1 melanoma.

10.3 CÁLCULO DO NNT DA MICROSCOPIA CONFOCAL UTILIZANDO O NOMOGRAMA CONSTRUÍDO

Baseado na aplicação do nomograma de dermatoscopia e microscopia confocal criados, foi aplicado à amostra uma nova avaliação. Os casos do grupo de lesões excisadas foram revisados, utilizando como base os dois algoritmos. Dessa forma, um novo NNT hipotético foi calculado, levando em consideração essa nova análise.

Assim 56 lesões seriam poupadas na cirurgia, uma vez que não apresentavam critérios definidos no presente estudo.

Hipoteticamente, dois melanomas não foram excisados, seriam os falsos-negativos, uma vez que não pontuaram nas escalas dos algoritmos propostos. Porém, na realidade de rotina ambulatorial, ambos seriam excisados uma vez que o primeiro apresentou ganho de véu azul-esbranquiçado em seu seguimento, achado esse muito característico do melanoma cutâneo e o outro apresentava microscopia confocal alterada na camada da derme, com grande quantidade de ninhos com presença de células atípicas.

Portanto, hipoteticamente o novo NNT dessa amostra seria de 3,09. Esse número representa o número total de lesões avaliadas e encaminhadas para excisão (65), divididas pelo número total de melanomas identificados no período em estudo (21). Ou seja, ele representa que precisamos excisar 3 lesões para identificarmos 1 melanoma.

Tabela 18 - Número Necessário para tratar (NNT) do estudo

	NNT	Número de lesões excisadas: melanoma
NNT dermatoscopia de seguimento	7,89	121:21
NNT da MC	5,8	300:38
NNT hipotético	3,09	65:21

15 DISCUSSÃO

O maior impacto do nosso estudo foi demonstrar os resultados da associação de exames diagnósticos em dermatologia em uma população de risco de um hospital oncológico de referência. O centro do estudo está no cálculo do NNT, uma medida epidemiológica que traz como informação principal a acurácia diagnóstica de um método, calculado através do número de lesões excisadas divididas pelo número de diagnósticos de melanoma, confirmados por meio do exame histopatológico (BAADE et al. 2008).

O achado principal foi a redução significativa do NNT associado ao exame de microscopia confocal à dermatoscopia digital no seguimento dos pacientes de alto risco. O número de lesões necessárias para excisar ao diagnóstico de um melanoma (NNT) foi calculado em três cenários distintos: com o uso da dermatoscopia digital apenas, com a associação da microscopia confocal e um valor hipotético atribuído ao uso de um novo e representativo algoritmo criado no presente estudo. Em nosso serviço, em 2012, CANOSA 2012 calculou o NNT das dermatoscopias dos exames de primeira vez, e o valor encontrado foi 6,9.

O diagnóstico do melanoma cutâneo em estágios precoces é um constante desafio, uma vez que o prognóstico da doença está estritamente relacionado com seu nível de invasão. O diagnóstico precoce destaca-se como a principal e mais efetiva estratégia para redução da mortalidade. (PELLACANI et al. 2015).

Nos últimos anos, muitos métodos diagnósticos em dermatologia estão sendo estudados e aprimorados, com técnicas não invasivas, aumentando a acurácia no diagnóstico de lesões melanocíticas duvidosas. Neste contexto, o presente estudo foi proposto para demonstrar que a associação de tecnologias diagnósticas auxilia na identificação da lesão de risco em um hospital referência.

Além disso, destaca-se como importância na associação de novas técnicas, a possibilidade de diminuir o número de lesões benignas

encaminhadas para cirurgia, diminuindo os custos desnecessários envolvidos no processo, tanto cirúrgico quanto na análise histopatológica (PELLACANI et al. 2015).

Já é bem consolidado na literatura a importância da dermatoscopia digital no aumento da sensibilidade e especificidade no diagnóstico do melanoma, como método superior ao exame a olho nu (ARGENZIANO et al. 2001; VESTERGAARD et al. 2008). Porém, ao utilizar a dermatoscopia como método de primeira linha no diagnóstico das lesões melanocíticas, observa-se um número grande de variáveis descritas na literatura de lesões benignas excisadas, demonstrado por um NNE entre 8.7 a 29.4, dependendo da população em estudo e do grau de expertise dos avaliadores (ARGENZIANO et al. 2012).

Neste contexto, a microscopia confocal vem sendo estudada e destaca-se como uma técnica diagnóstica de análise celular e com resolução próxima à histológica, fornecendo informações em tempo real, de forma não invasiva, adicionais àquelas encontradas na dermatoscopia (PELLACANI et al. 2007). Na literatura, já é bem consolidado o papel da MC no diagnóstico de lesões melanocíticas, com estudos demonstrando sensibilidade e especificidade para o diagnóstico do melanoma de 93% e 76% respectivamente (PELLACANI et al. 2014; LOVATTO et al. 2015).

Em nossa rotina no A.C. Camargo Cancer Center, a tecnologia foi introduzida em 2011, com estudos crescentes e inovadores desde então, iniciados com a comparação da nova tecnologia com o exame padrão-ouro que é o anatomo-patológico (REZZE et al. 2006a; BRAGA et al. 2013).

A avaliação horizontal da lesão na MC complementa a visão no mesmo plano fornecida pela dermatoscopia digital, porém diferente da visão longitudinal convencional dos cortes histopatológicos. Tem sido demonstrado nos últimos anos que a associação dos métodos de imagem na avaliação de lesões melanocíticas suspeitas reduz excisões desnecessárias e aumenta a acurácia no diagnóstico do melanoma (ALARCON et al. 2014). Publicações recentes mostram que cerca de 70% das lesões melanocíticas duvidosas

apresentam padrões de benignidade na MC (LOVATTO et al. 2015; STANGANELLI et al. 2015).

Os pacientes incluídos em nosso estudo apresentam alto risco para o desenvolvimento de câncer de pele, com a maioria dos indivíduos sendo fototipo 2 e 3 (mais de 80% da amostra), com antecedente pessoal de queimadura solar (86,5%), história de melanoma cutâneo prévio (54%), SNA (17,8%) e história familiar de melanoma (29,2%). Desse modo, destaca-se a complexidade dos casos e necessidade de avaliação criteriosa, utilizando métodos diagnósticos de imagem cada vez mais sensíveis.

No presente estudo, incluímos apenas as lesões melanocíticas duvidosas que já estavam em seguimento na dermatoscopia digital, que apresentaram a indicação de avaliação complementar para a tomada de decisão final. Nestes casos, a microscopia confocal foi realizada e a decisão de encaminhamento para a cirurgia ou seguimento foi tomada após a realização do exame, sempre considerando a mudança dermatoscópica apresentada.

No grupo de lesões em seguimento, os pacientes não foram encaminhados para a cirurgia e posterior análise histopatológica, pois apresentaram critérios de benignidade à microscopia confocal. Além disso, esses pacientes mantiveram-se em seguimento ambulatorial com dermatoscopia digital, retornando em intervalos de curto e longo prazo, dificultando a perda de uma lesão melanocítica atípica incipiente (Imagens das lesões em seguimento no Apêndice 1).

Nesse grupo de lesões não excisadas, considerou-se também como critério de segurança da não excisão da lesão, a adesão do paciente ao seguimento ambulatorial. Sempre é mensurado o risco de perda de seguimento dos pacientes. Na literatura, estima-se que a perda de seguimento em curto-prazo do paciente seja aproximadamente 16% e pode chegar a mais de 70% a longo prazo (ARGENZIANO et al. 2008).

A mudança dermatoscópica mais prevalente que motivou o encaminhamento para o exame adicional de MC foi o crescimento (Tabela 2). No grupo de lesões em seguimento (Controle), destaca-se que quando

caracterizamos essa variável, a simetria do aumento da lesão é proeminente (aproximadamente 89% dos casos), diferente da assimetria encontrada em 45,3% das lesões no grupo excisado (Caso). Outras alterações já bem descritas como relacionadas ao diagnóstico de melanoma, tais como ganho de rede, pseudópodes, estrias, véu-azul-esbranquiçado, foram ausentes no seguimento das lesões do grupo Controle.

Em relação aos achados da MC, quando comparamos os dois grupos, observa-se o predomínio do padrão epidérmico de benignidade nas lesões do grupo em seguimento, com todas as lesões apresentando favo de mel típico e ausência de células atípicas nessa camada. Na JDE, destaca-se a presença de papilas bem demarcadas e ausência de desorganização arquitetural, com 97,7% das lesões não apresentando células atípicas nessa camada. Estes achados, aliados às alterações dermatoscópicas consideradas pouco relevantes, foram essenciais na tomada de decisão de manutenção da lesão e não encaminhamento para a cirurgia.

O fluxograma proposto por STANGANELLI et al. (2015) para manejo das lesões avaliadas tanto pela dermatoscopia digital quanto pela MC forneceu informações relevantes para a condução dos casos do nosso presente estudo. O autor recomenda reavaliação entre 6 e 12 meses das lesões que apresentaram alterações consideradas menores ou moderadas no seguimento dermatoscópico digital associada a achados de benignidade na MC. A exérese seria recomendada apenas se os achados da MC fossem positivos, ou seja, caso a lesão apresentasse características sugestivas de atipia

Em primeira análise, das 209 lesões presentes em nosso estudo, 88 foram consideradas benignas e não excisadas, ou seja, notavelmente a MC reduziu de forma drástica para próximo de 50% as lesões encaminhadas para cirurgia. Este valor está compatível aos encontrados na literatura, em centros de referência (LOVATTO et al. 2015; STANGANELLI et al. 2015).

De acordo com estudos prévios, em nosso estudo ficou também demonstrado que algumas alterações observadas no seguimento dermatoscópico digital dos nevos melanocíticos atípicos são indistinguíveis

daquelas encontradas nos melanomas. No grupo de lesões excisadas (Caso), em algumas variáveis analisadas, destacam-se alterações dermatoscópicas comuns aos dois grupos histopatológicos (nevo atípico e melanoma) que, associadas aos achados de atipia à MC, conduzem à retirada cirúrgica da lesão.

Exemplos de alteração dermatoscópica da lesão são: o aumento assimétrico encontrado em 88,2% dos melanomas e 47,8% dos nevos atípicos, aparecimento de rede (30,2% dos atípicos x 33,3% dos melanomas), ganho de cor (7,9% atípicos x 9,5% dos melanomas), desaparecimento de estruturas (11,1% atípicos x 4,8% melanomas), aparecimento de borrão (9,5% nos atípicos e nos melanomas), ganho de vasos atípicos (9,5% nos atípicos x 19% melanomas), escurecimento/hiperpigmentação (36,5% nos atípicos x 28,6% nos melanomas).

Assim como proposto em estudos anteriores, mudanças maiores no seguimento dermatoscópico digital já são suficientes para indicar a excisão cirúrgica, independente dos achados de outras técnicas de imagem, como é o caso da MC (STANGANELLI et al. 2015). As mudanças focais em cor e estrutura já foram demonstradas e associadas ao melanoma (SALERNI et al. 2012a). Em nossa série, a presença de aumento assimétrico da lesão e ganho de rede invertida destacaram-se como relacionados ao diagnóstico de melanoma ($p=0,009$ e $0,023$ respectivamente). Estes dois achados aumentam, em 8,3 e 7,6 vezes, respectivamente, a chance da lesão ser um melanoma.

Na microscopia confocal, foram identificados alguns fatores independentes relacionados ao diagnóstico de melanoma, sendo possível quantificar a chance de cada variável aumentar a probabilidade do desfecho em questão. A presença de favo de mel atípico, células atípicas na epiderme (redondas nucleadas e dendríticas), *hotspot* na epiderme maior que 10 células, presença de *cobblestone* atípico, papilas não demarcadas, desorganização arquitetural, presença de *hotspot* maior que 10 células na JDE, célula redonda nucleada na JDE e *sheet of cells* estão relacionadas ao diagnóstico de melanoma.

Por meio destes achados, e utilizando-se do método de regressão logística múltipla, foi possível a construção de um algoritmo próprio, que possibilitasse estimar a probabilidade de uma dada lesão ser um melanoma. Na literatura, destacam-se os algoritmos de Modena e Barcelona com essa mesma finalidade (PELLACANI et al. 2005b e 2007; SEGURA et al. 2009).

No algoritmo de Modena, atribue-se pontos às variáveis distintas, sendo os critérios encontrados maiores, valendo +2: presença de atipia citológica na JDE e papilas não demarcadas; e como critérios menores valendo +1: presença de células pagetóides redondas, infiltração pagetóide difusa, ninho cerebriforme na derme e células nucleadas na papila dérmica. Lesões com *score* de 3 ou mais são suspeitas de melanoma com 91,9% de sensibilidade e 69,3% de especificidade.

No algoritmo de Barcelona, atribue-se critérios de proteção (retirando -1 ponto da somatória) que são papilas bem demarcadas e células típicas na camada basal (*cobblestone* típico) e critérios de risco (somando-se +1 ponto) que são a presença de célula pagetóide redonda na epiderme e células nucleadas atípicas na derme. A pontuação maior ou igual a 0 tem 86,1% de sensibilidade e 95,3% de especificidade para o diagnóstico de melanoma.

No nosso estudo, foi criado um nomograma cujas variáveis estão de acordo com os algoritmos previamente citados. As variáveis incluídas são: células redondas nucleadas na JDE, papilas não demarcadas na JDE e presença de *hotspost* na epiderme > que 10 células atípicas. A acurácia do método apresentou-se em 79,6%. Como se trata de um nomograma de probabilidade, foi determinado um ponto na curva ROC com sensibilidade de 55% e especificidade de 91,8% para o diagnóstico de melanoma. Posteriormente, foram atribuídas pontuações específicas e consequentes porcentagens de uma dada lesão ser um melanoma, a ser interpretada individualmente pelo examinador. Para facilitar a aplicabilidade do nomograma, de forma inédita, esse estudo propôs a criação de um aplicativo para ser utilizado na avaliação da lesão suspeita de forma mais prática e rápida.

As variáveis independentes encontradas na MC correspondem às alterações já descritas na literatura em estudos prévios, sem atribuir dificuldade à sua aplicabilidade, uma vez que o uso do aplicativo facilita o cálculo final da probabilidade de uma dada lesão ser melanoma. Os métodos de Modena e Barcelona, já bem conhecidos e utilizados, trazem algumas dificuldades ao seu uso, uma vez que quantifica valores e pesos diferentes a cada critério.

Com o objetivo de não perder o diagnóstico do melanoma, foi criado ainda nesse estudo um nomograma que levasse em consideração os achados de mudanças dermatoscópicas no seguimento. A acurácia do método apresentou-se em 75,4%. Também foi determinado um ponto na curva ROC com sensibilidade de 94,1% e especificidade de 50% para o diagnóstico do melanoma. Esse nomograma apresenta como variáveis independentes para o diagnóstico do melanoma o crescimento assimétrico e o ganho de rede invertida no seguimento digital, assim como citado anteriormente. Posteriormente e, também objetivando a melhor aplicabilidade do método, foi criado um aplicativo, contendo essas variáveis e fornecendo probabilidades de forma direta de uma dada lesão ser um melanoma.

Após as análises acima, foram calculados os números necessários para tratar (NNT) em diferentes cenários propostos. São apresentados de forma inédita neste estudo os valores do NNT da dermatoscopia digital de seguimento e da microscopia confocal na prática clínica de um hospital referência em Oncologia cutânea no Brasil.

Dois estudos prévios de hospitais referências demonstraram a queda do NNT ao associar o uso da MC como método adicional de avaliação. Existe uma discordância de número quando comparado os estudos de PELLACANI et al. (2014) e ALARCON et al. (2014), pois no primeiro a redução do NNT foi de 14,8 da dermatoscopia para 6,8 na MC e no segundo os números apresentaram-se mais reduzidos, sendo 3,73 na dermatoscopia e 2,87 na MC. A diferença nestes valores pode ser explicada por meio da população da amostra do segundo grupo, uma vez que a MC foi utilizada apenas como documentação e a decisão de exérese já tinha sido feita no seguimento

dermatoscópico, ou seja, as lesões tinham achados muito suspeitos de melanoma (PELLACANI et al. 2014; ALARCON et al. 2014).

Em nosso estudo a MC foi utilizada na rotina ambulatorial, com as indicações de investigação adicional à dermatoscopia, de acordo com os critérios de mudanças apresentados. O exame não foi utilizado para documentação de imagens, mas sim como método secundário de avaliação complementar às lesões que sofreram modificações no seguimento dermatoscópico digital. A redução do NNT encontrada demonstrou a importância de associação dos nossos métodos na prática real ambulatorial do nosso serviço. O NNT da dermatoscopia de seguimento apresentou-se em 7,89 e foi para 5,8 quando considerado a MC como exame adicional.

Outro dado que merece ser discutido é a comparação do valor do NNT de dermatoscopia de primeira vez que foi de 6,9 em estudo anterior (CANOSA 2012), para o atual encontrado na dermatoscopia de seguimento de 7,89. Estes valores são justificados uma vez que no exame de primeira vez a identificação do primeiro melanoma é maior quando comparada aos exames de seguimento, assim como comprova a literatura (KITTLER et al. 2002). No exame de primeira vez o diagnóstico do melanoma é mais fácil devido a possibilidade comparativa de encontrarmos o “sinal do patinho feio” (*uggly ducking*). Nos exames de dermatoscopia digital de seguimento de longo prazo, a probabilidade da identificação de melanomas cutâneos de crescimento lento ou incharacterísticos é maior.

Criamos ainda um terceiro cenário, que foi aplicado também por outros autores, que seria o cálculo do NNT hipotético. Nos estudos anteriormente citados, o NNT hipotético considera a opinião revisada de *experts* em MC, que mudaria o cenário de exéreses de acordo com a revisão retrospectiva das imagens. No nosso estudo, de forma inédita, aplicamos os nomogramas criados e discutidos anteriormente, e a redução no NNT iria para 3,09 caso hipoteticamente os tivéssemos considerado tanto no cenário de seguimento dermatoscópico quanto na avaliação da MC.

Dessa forma, como proposto no início, a associação dos dois métodos de imagem de forma combinada foram instrumentos estratégicos no manejo

dessas lesões pigmentadas difíceis, aumentando a detecção do melanoma e reduzindo as cirurgias desnecessárias.

Importante ainda ressaltar que os melanomas identificados no presente estudo foram em sua maioria *in situ*, com menor porcentagem apresentando espessura abaixo de 1mm, demonstrando, portanto, a alta taxa de diagnóstico precoce na nossa rotina ambulatorial

12 CONCLUSÃO

O presente estudo conclui e comprova a importância da MC como método de avaliação complementar no seguimento dos nevos melanocíticos em pacientes de alto risco para câncer de pele, aumentando a detecção do melanoma de forma precoce. No grupo das lesões em seguimento, destaca-se a segurança na manutenção da rotina ambulatorial dermatoscópica desses pacientes, minimizando as chances de perda do diagnóstico de um melanoma (Apêndice 1).

O exame histopatológico é o *gold standart* para o diagnóstico final das lesões melanocíticas duvidosas, porém a literatura já apresenta muitos estudos que comprovam a segurança da utilização da MC na prática ambulatorial. O exame apresenta alta acurácia no diagnóstico do melanoma, possibilitando uma visualização em tempo real, sem cortes, de estruturas microanatômicas da pele.

O exame de microscopia confocal é utilizado em nosso serviço desde 2011, portanto, existe uma curva de aprendizado e evolução da equipe durante esses anos de implementação da técnica. O número de indicações cirúrgicas após o exame foi maior nos primeiros anos, objetivando não perder o diagnóstico de um melanoma. Conseqüentemente, com o aumento da experiência e estudos em MC no serviço, objetiva-se cada vez mais a redução das exéreses desnecessárias quando os achados do exame forem negativos.

A maior demonstração do estudo é o cálculo do NNT de um Serviço de referência em Oncologia Cutânea, com reduções significantes dessa medida quando associamos o exame de MC à avaliação dermatoscópica em nossa prática clínica. O NNT hipotético demonstra o aprimoramento das análises quando revisados por um algoritmo de boa acurácia, criado e desenvolvido neste estudo.

13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Não foi necessária a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE, já que o estudo foi realizado a partir de casos selecionados, obtidos dos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica e Banco de Imagens do Departamento de Oncologia Cutânea, não envolvendo experimentação ou entrevista com pacientes.

Os pesquisadores envolvidos garantem o sigilo de todos os pacientes, não divulgando nomes ou quaisquer outras informações que possam identificar os pacientes envolvidos no estudo.

Os pesquisadores comprometem-se também em avisar quaisquer pacientes, sujeitos da pesquisa, que possam vir a se beneficiar de qualquer relação ou descoberta proveniente dos resultados obtidos no presente estudo.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Afradique MC, Aguiar DP, Belicha MMG, Zylberztejn D, Bravo BSF. Treatment of nevus of Ota in patients from Western populations with high phototypes. **Surg Cosmet Dermatol** 2013; 5:122-6.

Alarcon I, Carrera C, Palou J, Alos L, Malveyh J, Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. **Br J Dermatol** 2014; 170:802-8.

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. **AJCC cancer staging manual**. Last updated 05 June 2018. 8th ed. New York: Springer; 2017. Melanoma of the skin; 245-54.

Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. **J Am Acad Dermatol** 2003; 48:679-93.

Argenziano G, Mordente I, Ferrera G et al. Dermoscopic monitoring of melanocytic lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. **Br J Dermatol** 2008; 159:331-6.

Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I. Accuracy in melanoma detection: a 10-year multicenter survey. **J Am Acad Dermatol** 2012; 67:54-9.

Baade PD, Youl PH, Janda M, Whiteman DC, Del Mar CB, Aitken JF. Factors associated with the number of lesions excised for each skin cancer. **Arch Dermatol** 2008; 144:1468-76.

Bauer J, Blum A, Strohacker U, Garbe C. Surveillance of patient with high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. **Br J Dermatol** 2005; 152:87-92.

Braga JC, Macedo MP, Pinto C, et al. Learning reflectance confocal microscopy of melanocytic skin lesions through histopathologic transversal sections. **PLoS One** 2013; 8:812-5.

Busam KJ, Charles C, Lee G, Halpern AC. Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy. **Mod Pathol** 2001; 14:862-8.

Canosa JM. **Determinação e o seguimento da população de risco de desenvolvimento do melanoma cutâneo através da dermatoscopia digital**. São Paulo, 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Carli P, De Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: a randomized study. **J Am Acad Dermatol** 2004b; 50:683-9.

Carli P, De Giorgi V, Crocetti E, et al. Improvement of malignant/benign ratio in excised melanocytic lesions in the 'dermoscopy era': a retrospective study 1997-2001. **Br J Dermatol** 2004a; 150:687-92.

Carrera C, Marghoob AA: Discriminating nevi from melanomas: clues and pitfalls. **Dermatol Clin** 2016; 34:395-409.

Dal Pozzo V, Benelli C, Roscetti E. The seven features for melanoma: a new dermoscopic algorithm for the diagnosis of malignant melanoma. **Eur J Dermatol** 1999; 9:303-8.

Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. **Arch Dermatol** 1999; 135:275-80.

Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. **Cochrane Database Syst Rev** 2018; (12)CD011902.

Floristán Muruzáb U, Gamo Villegas R, Pampín Franco A, Pinedo Moraleda F, Pérez Fernández E, López-Estebananz JL. Combined in vivo reflectance confocal microscopy and digital dermoscopy for follow up of patients at high risk of malignant melanoma: a prospective case series study. **J Dermatol** 2017; 44:681-9.

Frangos JE, Duncan LM, Piris A, et al. Increased diagnosis of thin superficial spreading melanomas: a 20-year study. **J Am Acad Dermatol** 2012; 67:387-94.

Friedman RJ, Riegel DS, Kopf AW. Early Detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. **CA Cancer J Clin** 1985; 35:130-51.

Fuller SR, Bowen GM, Tanner B, Florell SR, Grossman D. Digital dermoscopic monitoring of atypical nevi in patients at risk for melanoma. **Dermatol Surg** 2007; 33:1198-206.

Fung MA. Terminology and management of dysplastic nevi: responses from 145 dermatologists. **Arch Dermatol** 2003; 139:1374-5.

Gerger A, Koller S, Kern T, et al. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors. **J Invest Dermatol** 2005; 124:493-8.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA Cancer J Clin** 2017; 67:472-92.

Gill M, Longo C, Farnetani F, Cesinaro AM, González S, Pellacani G. Non-invasive in vivo dermatopathology: identification of reflectance confocal microscopic correlates to specific histological features seen in melanocytic neoplasms. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2014; 28:1069-78.

Glazer AM, Winkelmann RR, Farbeg AS, Rigel DS. Analysis of trends in YS melanoma incidence and mortality. **JAMA Dermatol** 2017; 153:225-6.

Guitera P, Pellacani G, Longo C, Seidenari S, Avramidis M, Menzies SW. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions. **Invest Dermatol** 2009; 129:131-8.

Halpern AC. Total body skin imaging as an aid to melanoma detection. **Semin Cutan Med Surg** 2003; 22:2-8.

Hansen C, Wilkinson D, Hansen M, Argenziano G. How good are skin cancer clinics at melanoma detection? Number needed to treat variability across a national clinic group in Australia. **J Am Acad Dermatol** 2009; 61:599-604.

Hansson J. Familial cutaneous melanoma. **Adv Exp Med Biol** 2010; 685:134-45.

Higgins HW 2nd, Lee KC, Galan A, Leffell DJ. Melanoma in situ: part I. epidemiology, screening, and clinical features. **J Am Acad Dermatol** 2015; 73:181-90.

Hofmann-Wellenhof RS, Soyer HP. Atypical (dysplastic) nevus. In: Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof RS, editors. **Color atlas of melanocytic lesions of the skin**. Berlin: Springer-Verlag; 2007. p.87-96.

Jemal A, Saraiya M, Patel P, et al. Recent trends in cutaneous melanoma incidence and death rates in the United States, 1992-2006. **J Am Acad Dermatol** 2011; 65(5 suppl 1):S17-S25.

Kittler H, Guitera P, Riedl E, et al. Identification of clinically featureless incipient melanoma using sequential dermoscopy imaging. **Arch Dermatol** 2006; 142:1113-9.

Kittler H, Pehamberger H, Wollff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. **Lancet Oncol** 2002; 3:159-65.

Langley RG, Rajadhyaksha M, Dwyer PJ, et al. Confocal scanning laser microscopy of benign and malignant melanocytic skin lesions in vivo. **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:365-76.

Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. **Br J Dermatol** 2004; 150:179-5.

Linos E, Swettwe SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. **J Invest Dermatol** 2009; 129:1666-74.

Lovatto L, Carrera C, Salerni G, Alós L, Malveyh J, Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy of equivocal melanocytic lesions detected by digital dermoscopy follow-up. **Eur Acad Dermatol Venerol** 2015; 29:1918-25.

Mackie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. **Ann Oncol** 2009; 20 Suppl 6(Suppl 6):vi1-vi7.

Malveyh J, Puig S, Argenziano G, Marghoob AA, Soyer HP, International Dermoscopy Society Board: Dermoscopy report: proposal for standardization. results of a Consensus Meeting of the International Dermoscopy Society. **J Am Acad Dermatol** 2007; 57:84-95.

Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, et al. Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. **J Am Acad Dermatol** 2003; 49:777-97.
Mayes J. Systematic review of the diagnostic accuracy of dermatoscopy in detecting malignant melanoma. **Med J Aust** 1997; 167:206-10.

McGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions: a comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. **J Dermatol Surg Oncol** 1992; 18:22-26.

Menzies SW, Emery J, Staples M, et al. Impact of dermoscopy and short-term sequential digital dermoscopy imaging for the management of pigmented lesions in primary care: a sequential intervention trial. **Br J Dermatol** 2009; 161:1270-7.

Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. **N Engl J Med** 2006; 355:51-65.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Naeyaert JM, Brochez L. Clinical practice: dysplastic nevi. **N Engl J Med** 2003; 349:2233-40.

Nehal KS, Gareau D, Rajadhyaksha M. Skin imaging with reflectance confocal microscopy. **Semin Cutan Med Surg** 2008; 27:37-43.

Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. **Br J Dermatol** 2014; 170:11-9.

Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. *In vivo* epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. **J Am Acad Dermatol** 1987; 17:571-83.

Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. *In vivo* confocal reflectance microscopy for the characterization of melanocytic nests and correlation with dermoscopy and histology. **Br J Dermatol** 2005a; 152:384-6.

Pellacani G, Cesinaro AM, Seidenari S. Reflectance-mode confocal microscopy of pigmented skin lesions - improvement in melanoma diagnostic specificity. **J Am Acad Dermatol** 2005b; 53:979-85.

Pellacani G, Guitera P, Longo C, et al. The impact of *in vivo* reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions. **J Invest Dermatol** 2007; 127:2759-65.

Pellacani G, Vinceti M, Bassoli S, et al. Reflectance confocal microscopy and features of melanocytic lesions: an internet-based study of the reproducibility of terminology. **Arch Dermatol** 2009; 145:1137-43.

Pellacani G, Farnetani F, Gonzalez S, et al. *In vivo* confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: a pilot study. **J Am Acad Dermatol** 2012; 66:e109-21.

Pellacani G, Pepe P, Casari A, Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. **Br J Dermatol** 2014; 171:1044-51.

Pellacani G, Witkowski A, Cesinaro AM, et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. **Eur Acad Dermatol Venerol** 2015; 30:413-9.

Puig S, Potrony M, Cuellar F, Puig-Butille JA, Carrera C, Aguilera P. Characterization of individuals at high risk of developing melanoma in Latin America: bases for genetic counseling in melanoma. **Genet Med** 2016; 18:727-36.

Rajadhyaksha M, Grossman M, Esterowitz D, Webb RH, Anderson RR. In vivo confocal scanning laser microscopy of human skin: melanin provides strong contrast. **J Invest Dermatol** 1995; 104:946-52.

Rajadhyaksha M, Gonzalez S, Zavislan JM, Anderson RR, Webb RH. In vivo confocal laser microscopy of human skin II: advances in instrumentation and comparison with histology. **J Invest Dermatol** 1999; 113:293-303.

Rajadhyaksha M. Confocal microscopy of skin cancers: translational advances toward clinical utility. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc** 2009; 2009:3231-33.

Rao BK, Mateus R, Wassef C, et al. In vivo confocal microscopy in clinical practice: comparison of bedside diagnostic accuracy of a trained physician and distant diagnosis of an expert reader. **J Am Acad Dermatol** 2013; 69:295-300.

Rezze GG, Scramim AP, Neves RI, Landman G. Structural correlations between dermoscopic features of cutaneous melanoma and histopathology using transverse sections. **Am J Dermatopathol** 2006a; 28:13-20.

Rezze GG, Sá BCS, Neves RI. Dermatoscopia: o método de análise de padrões. **An Bras Dermatol** 2006b; 81:261-8.

Rezze GG, Sá BCS. Os critérios dermatoscópicos. In: Rezze GG, Sá BCS, Neves RI, editores. **Atlas de dermatoscopia aplicada**. São Paulo: Lemar; 2008. p.23-32.

Rezze GG, Blumetti TCMP. A dermatologia das lesões melanocíticas: nevo atípico (displásico). In: Rezze GG, Paschoal FM, Hirata SH, editores. **Atlas de dermatoscopia aplicada**. 2ª ed. São Paulo: Lemar; 2014. p.107-24.

Rezze GG, Casagrande J. Nevo displásico. In: Belfort FA, Wainstein AJA, editores. **Melanoma: prevenção diagnóstico, tratamento e acompanhamento**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2014. p.97-105.

Rigel DS. Epidemiology of melanoma. **Semin Cutan Med Surg** 2010; 29:204-9.

Romme I, Sacre L, Hammouch F, et al. Availability of digital dermoscopy in daily practice dramatically reduces the number of excised melanocytic lesions: results from an observational study. **Br J Dermatol** 2012; 167:778-86.

Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. **J Am Acad Dermatol** 2012a; 67:836-45.

Salerni G, Carrera C, Lovatto L, et al. Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. **J Am Acad Dermatol** 2012b; 67:e17-27.

Schneider JS, Moore DH 2nd, Sagebiel RW. Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up. The importance of atypical (dysplastic) nevi. **Arch Dermatol** 1994; 130:1002-7.

Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malvehy J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. **J Am Acad Dermatol** 2009; 61:216-29.

Sidhu S, Bodger O, Williams N, Roberts DL. The number of benign moles excised for each malignant melanoma: the number needed to treat. **Clin Exp Dermatol** 2012; 37:6-12.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. **CA Cancer J Clin** 2015; 65:5-29.

Soares de Sá BC, Rezza GG. Dermatoscopia dos nevos atípicos. In: Rezza GG, Sá BCS, Never RI, editores. **Atlas de dermatoscopia aplicada**. São Paulo: Lemar; 2004. p.103-7.

Soares TF, Laman SD, Yiannias JA, et al. Factors leading to the biopsy of 1547 pigmented lesions at Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, in 2005. **Int J Dermatol** 2009; 48:1053-6.

Stanganelli I, Longo C, Mazzoni L, et al. Integration of reflectance confocal microscopy in sequential dermoscopy follow-up improves melanoma detection accuracy. **Br J Dermatol** 2015; 172:365-71.

Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, Menzies SW. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. **Br J Dermatol** 2008; 159:669-76.

Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Skin biopsyrates and incidence of melanoma: population based ecological study. **BMJ** 2005; 331:481.

Xiong YQ, Ma SJ, Mo Y, Huo ST, Wen YQ, Chen Q. Comparison of dermoscopy and reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours: a meta-analysis. **J Cancer Res Clin Oncol** 2017; 143:1627-35.

Yélamos O, Braun RP, Liopyrics K, et al. Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin câncer. **J Am Acad Dermatol** 2019; 80:365-77.

Anexo 1 - Classificação do fototipo por Fitzpatrick

Fototipos	Características	Sensibilidade ao sol
I - Branca	Queima com facilidade, nunca bronzeia	Muito sensível
II - Branca	Queima com facilidade, bronzeia muito pouco	Sensível
III - Morena clara	Queima moderadamente, bronzeia moderadamente	Normal
IV - Morena	Queima pouco, bronzeia moderada	Normal com facilidade
V - Morena escura	Queima raramente, bronzeia bastante	Pouco sensível
VI - Negra	Nunca queima, totalmente pigmentada	Insensível

Fonte: AFRADIQUE et al. (2013).

Anexo 2 - Protocolo de Identificação do Paciente de Dermatoscopia

Identificação:

- 1 Nome:
- 2 Idade: ||__| anos
- 3 N° prontuário:_____
- 4 Sexo: 0. masc. 1. fem.....||
- 5 Raça: 0. branca 1. negra 2. parda 3. amarela||
- 6 Naturalidade:cidade: estado:|_|_| País:
- 7 Residência:cidade: País: _estado:|_|_|
- 8 Estado civil: 1. solt. 2. casado 3. separado 4. viúvo||
- 9 Atividade profissional:_____

Dados Clínicos:

- 10 Tipo de pele (segundo Fitzpatrick): 1.tipo I 2. tipo II 3.tipo III
4. tipo IV 5.
tipo V 6. tipo VI e 7. tipo VII.....|_|
- 11 Síndrome do Nevos atípicos: 0. não 1.sim||
- 12 Antecedente pessoal de melanoma: 0. não 1.sim|_|
- 13 Antecedente familiar de melanoma: 0. não 1.sim||
- 14 Utiliza filtro solar: 0. não 1.sim|_|
- 15 Utiliza outros tipos de proteção: 0. não 1.sim|_|
- 16 Evolução da lesão: |_|_|meses
- 17 Diâmetro da lesão(mm)||

Dermatoscopia: (Foto impressa da lesão e da dermatoscopia).

- 1 Presença das características negativas: 0. não
1.sim.....|_|
- 2 Características dermatoscópicas presentes em toda a lesão:
 - 2.1 Véu azul-esbranquiçado: 0.não 1.sim.....|_|
 - 2.2 Pontos marrons múltiplos: 0.não 1.sim|_|
 - 2.3 Pseudópodes: 0.não 1.sim|_|
 - 2.4 Estrias radiadas: 0.não 1.sim||
 - 2.5 Despigmentação (como áreas decicatriz): 0.não 1.sim||
 - 2.6 Pontose glóbulos pretos: 0. não 1.sim||
 - 2.7 Múltiplas cores: 0.não 1.sim|_|
 - 2.8 Pontos azuis múltiplos *peppering*: 0.não 1.sim|_|
 - 2.9 Redepigmentar alargada: 0.não 1.sim||
 - 2.10 Rede pigmentar mal definida (fragmentada): 0 não 1.sim .||
 - 2.11 Rede pigmentar invertida: 0.não 1. sim||
 - 2.12 Pigmentação excêntrica: 0 não 1.sim|_|
 - 2.13 Padrão dermatoscópico predominante encontrado:__
 - 2.14 Fotografia Macro: 0. não 1. Sim.....|_|quantidade:|_|_|fotos
 - 2.15 Dermafoto: 0. não 1.sim.....|_| quantidade:|_|_|fotos
 - 2.16 Diagnóstico Dermatoscópico.....

Anexo 3 - Protocolo de microscopia confocal

Identificação do Paciente

Nome: _____ RGH: _
Sexo: _____ Diagnóstico anatomo-patológico: _____
Idade ao Diagnóstico: _____ Local: _____

CAMADAS GRANULOSA/ESPINHOSA/BASAL: A–Aspecto geral:

- 1) Padrão favo de mel típico.....()
- 2) Padrão favo de mel atípico (alargado/espessado).....()
- 3) Padrão “pedra de calçamento” típico.....()
- 4) Padrão “pedra de calçamento” atípico.....()
- 5) Padrão desorganizado.....()
- 6) Imagem granular (Grainyimage).....()

B – Presença e aspecto das células pagetóides:

Formatocelular:

- 1) Arredondas.....()
- 2) Dendríticas.....()

C – Densidade celular:

- 1) Baixa (1-3 células por imagem).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

- 2) Média (4-6 células).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

3) Alta (mais que 6 células).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

D –Ninhos epidérmicos:

Sim() Não()

CAMADA BASAL E JUNÇÃO DERMO-EPIDÉRMICA: A–Achados do contorno papilar:

1) Papilademarkada.....()

2) Papilanão-demarcada.....()

3) não se aplica.....()

Ausência de papilas (não são distinguíveis) células distribuídas em sheet - likestructure:

Sim() Não()

B –Achados de ninhos juncionais:

1) Densos.....()

2) Esparsos.....()

3) Densos/esparsos.....()

C Espessamentos juncionais:

1) Por agregado de células.....()

2) Por formação deninhos.....()

3) Não se aplica.....()

D – Células em ninhos:

Homogêneas () Heterogêneas ()

CÉLULAS ATÍPICAS NA JDE: A- Formato celular:

- 1) Arredondas.....()
- 2) Dendríticas.....()
- 3) Não se aplica.....()

B – Densidade celular:

- 1) Baixa (1-3 células por imagem).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

- 2) Média (4-6 células).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

- 3) Alta (mais que 6 células).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

ASPECTOS CELULARES NA EDERME PAPILAR:

A- Grau de atipia celular:

- 1) Células típicas.....()
- 2) Células atípicas.....()

B – Densidade de celular:

1) Baixa (1-3 células por imagem).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

2) Média (4-6 células).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

3) Alta (mais que 6 células).....()

Hotspot 1 _____

Hotspot 2 _____

Hotspot 3 _____

Informação adicional _____

DERME SUPERIOR:

A–Ninhos de melanócitos:

1) Não encontrado.....()

2) Denso.....()

3) Denso e esparso.....()

4) Com células esparsas agrupadas.....()

5) Cerebriformes.....()

B – Células isoladas dentro da derme superior:

1) Não encontradas.....()

2) Nucleadas redondas e/ou ovais não agregadas infiltrando a papiladérmica ou qualquer local do compartimento dérmico.....()

- 3) Pontos brilhantes e pequenas células brilhantes.....()
- 4) Células plump (globosas) brilhantes esparsas.....()
- 5) Células plump(globosas) brilhante sagregadas.....()
- 6) Células dendríticas.....()
- 7) Não se aplica.....()

Observação_____

C –Estruturas de colágeno:

- 1) Não encontradas.....()
- 2) Fibrasreticuladas.....()
- 3) Em feixes.....()
- 4) Não se aplica.....()

Observação_____

Apêndice 1 - Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento

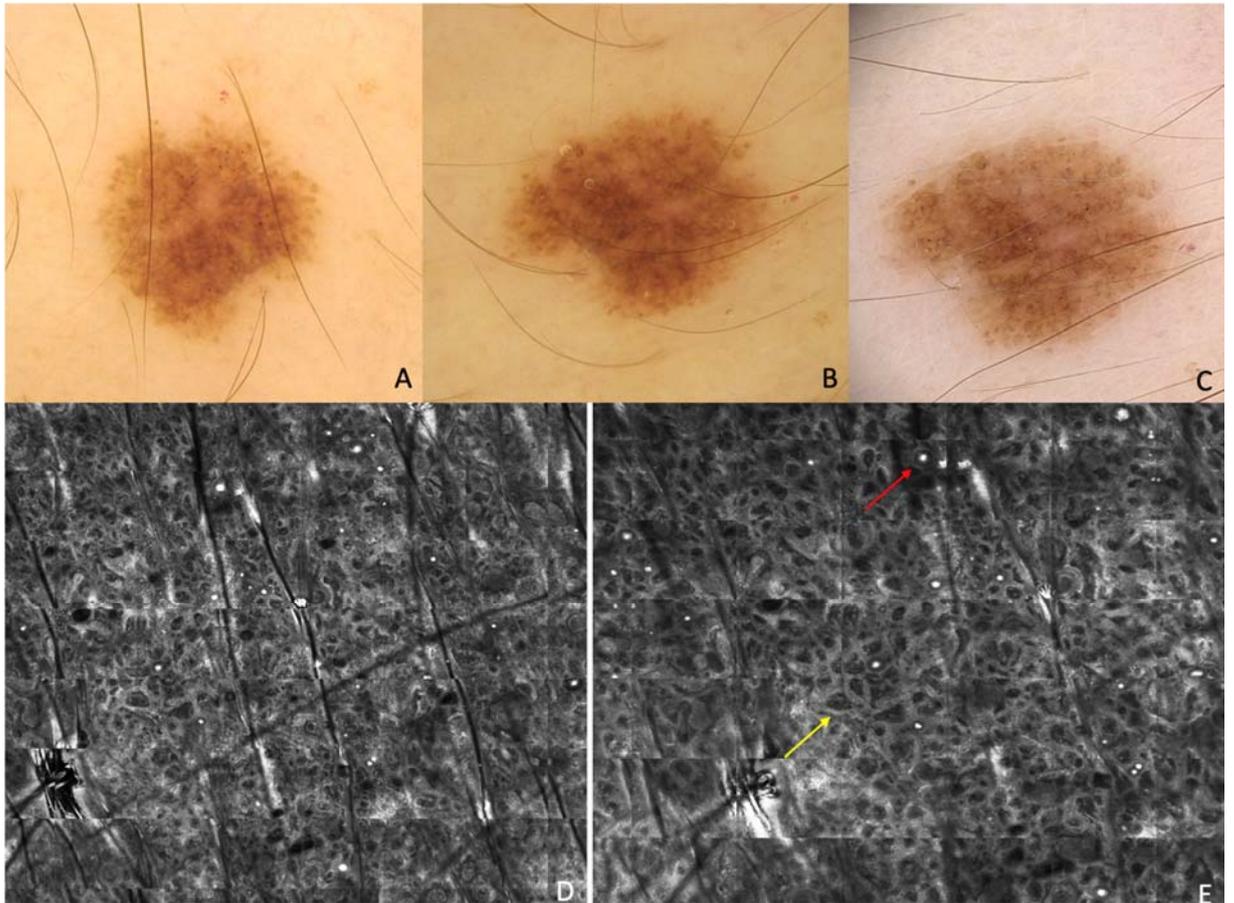


Figura da Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento. A e B: Seguimento de lesão melanocítica que sofreu crescimento assimétrico no intervalo de 10 meses, o que indicou a realização do exame de MC. C: lesão melanocítica em seguimento dermatoscópico após 6 meses da realização da MC, demonstrando estabilidade. D: Imagem MC mosaico na JDE, demonstrando padrão em “malha” (*meshwork pattern*) típico, encontrado nos nevos melanocíticos comuns. E: Mosaico em maior aumento demonstrando papilas bem demarcadas (seta amarela) e pseudocistos córneos (seta vermelha).

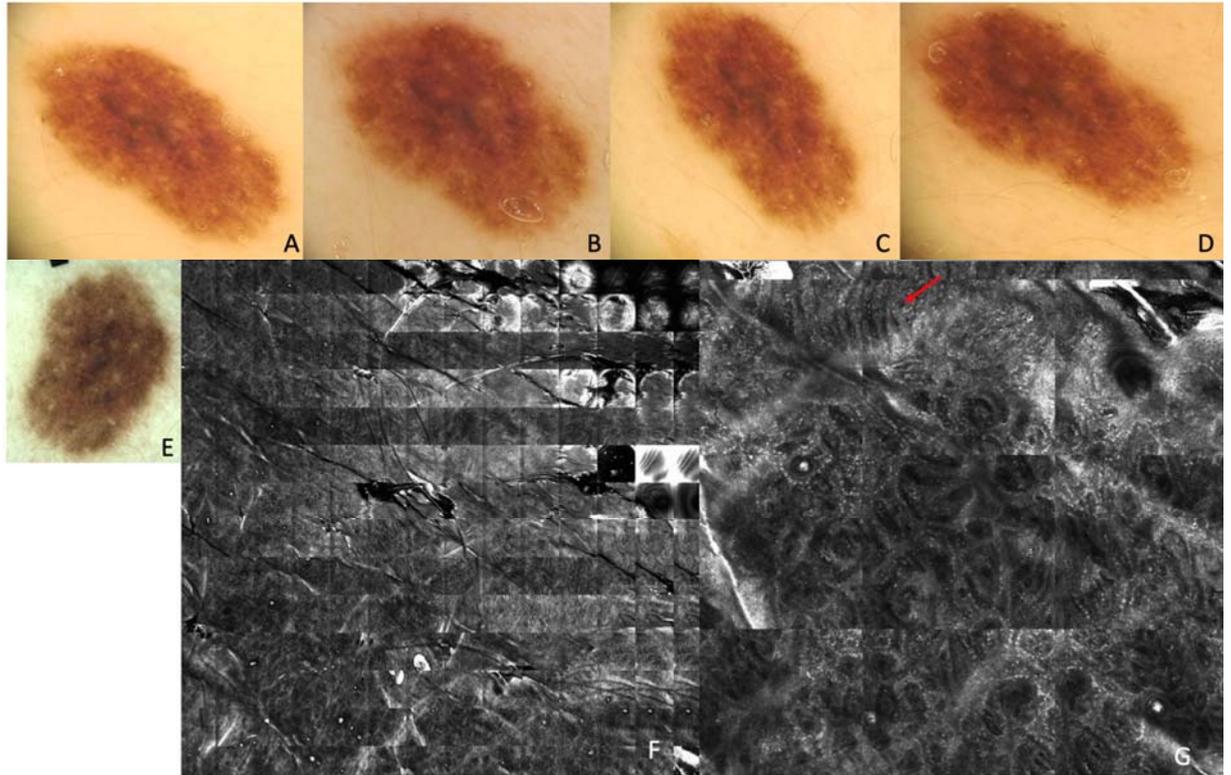


Figura das Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento. A e B: Seguimento de lesão melanocítica que sofreu crescimento simétrico no intervalo de 3 meses, o que indicou a realização do exame de MC. Paciente apresentava SNA. C e D: lesão melanocítica em seguimento dermatoscópico após 6 e 12 meses, respectivamente, após realização da MC. E: imagem dermatoscópica no momento do exame de MC. F: Imagem MC mosaico na epiderme, demonstrando presença de favo de mel típico. G: Mosaico na JDE em maior aumento demonstrando papilas bem demarcadas e presença de interconexões curtas (“bananas”), que significam a fusão de ninhos cruzando as papilas na JDE, encontrados nos nevos melanocíticos atípicos.

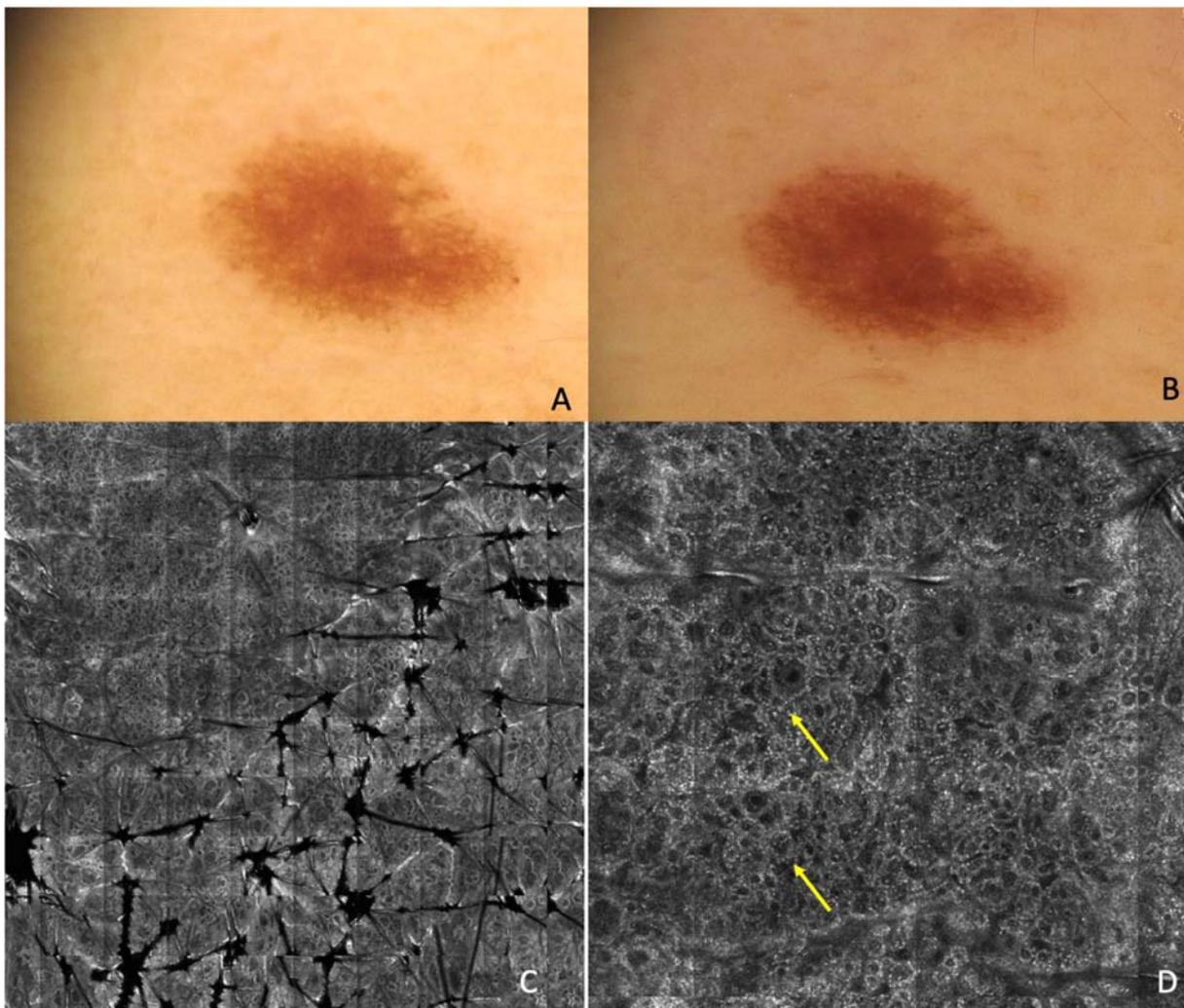


Figura da Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento. A e B: Seguimento de lesão melanocítica que sofreu crescimento assimétrico no intervalo de 5 meses, o que indicou a realização do exame de MC. C: Imagem MC mosaico na JDE, demonstrando padrão em “malha” (*meshwork pattern*) típico, encontrado nos nevos melanocíticos comuns. E: Mosaico em maior aumento demonstrando papilas bem demarcadas (seta amarela).

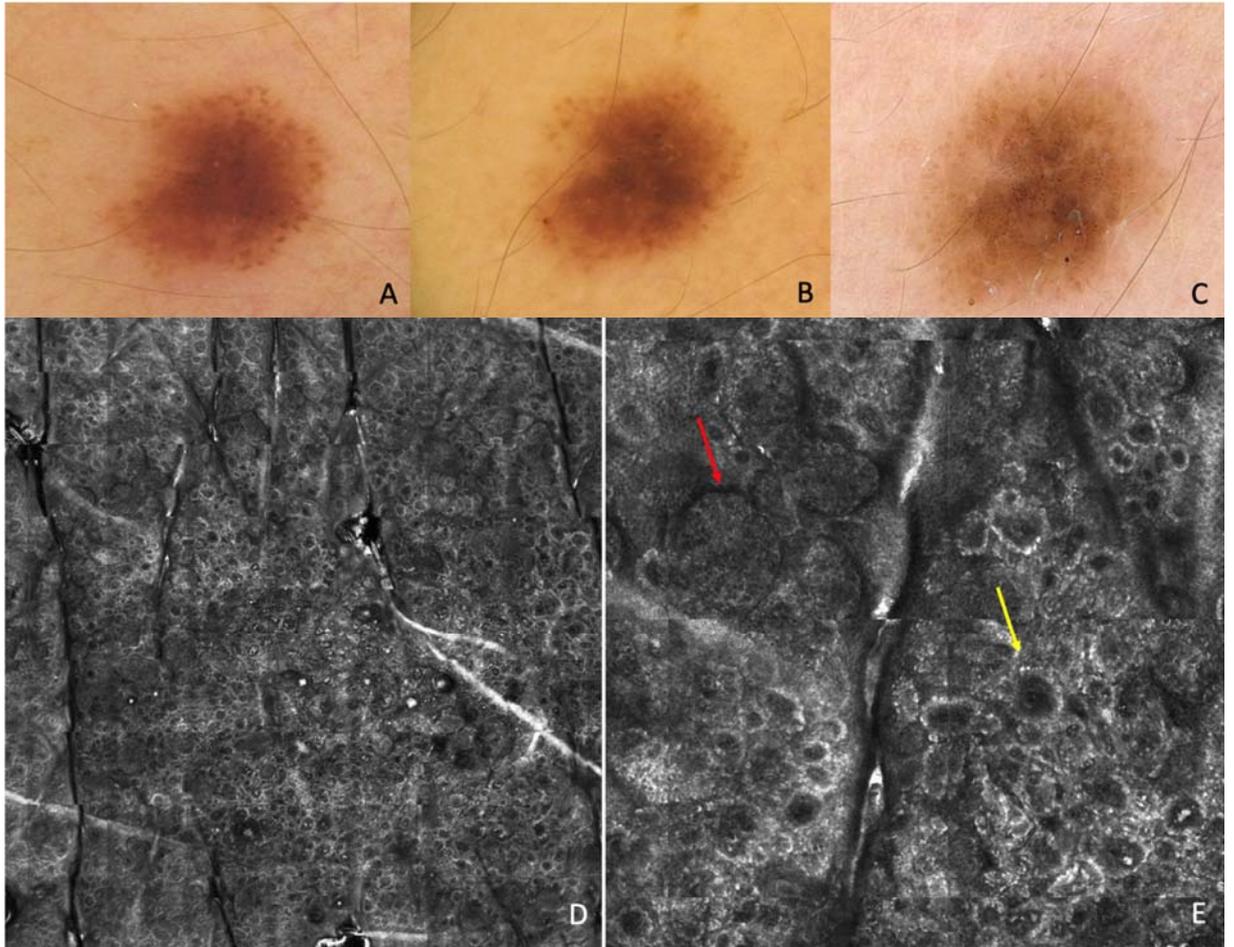


Figura da Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento. A e B: Seguimento de lesão melanocítica com glóbulos periféricos que apresentou crescimento simétrico no intervalo de 4 meses, o que indicou a realização do exame de MC. C: lesão melanocítica em seguimento dermatoscópico após 6 meses da realização da MC, demonstrando crescimento simétrico e homogêneo. D: Imagem MC mosaico na JDE, demonstrando padrão em “malha” (*meshwork pattern*) típico, encontrado nos nevos melanocíticos comuns. E: Mosaico em maior aumento demonstrando papilas bem demarcadas (seta amarela) e ninho dérmico denso e homogêneo na periferia (seta vermelha).

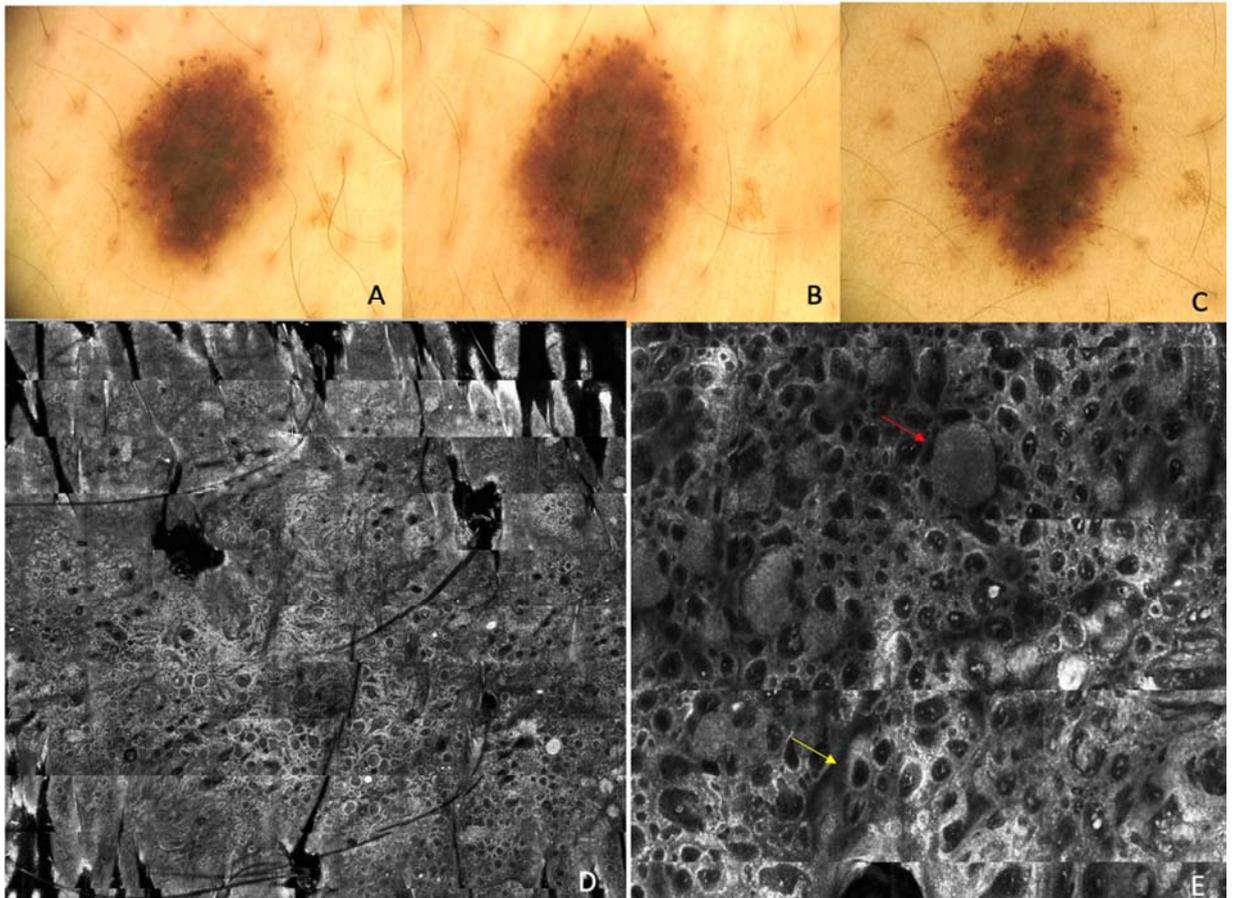


Figura da Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento. A e B: Seguimento de lesão melanocítica com glóbulos periféricos que apresentou crescimento simétrico no intervalo de 6 meses, o que indicou a realização do exame de MC. C: lesão melanocítica em seguimento dermatoscópico após 6 meses da realização da MC, demonstrando estabilização. D: Imagem MC mosaico na JDE, demonstrando padrão em “malha” (*meshwork pattern*) típico, encontrado nos nevos melanocíticos comuns. E: Mosaico em maior aumento demonstrando papilas bem demarcadas (seta amarela) e ninho dérmico denso e homogêneo na periferia (seta vermelha).

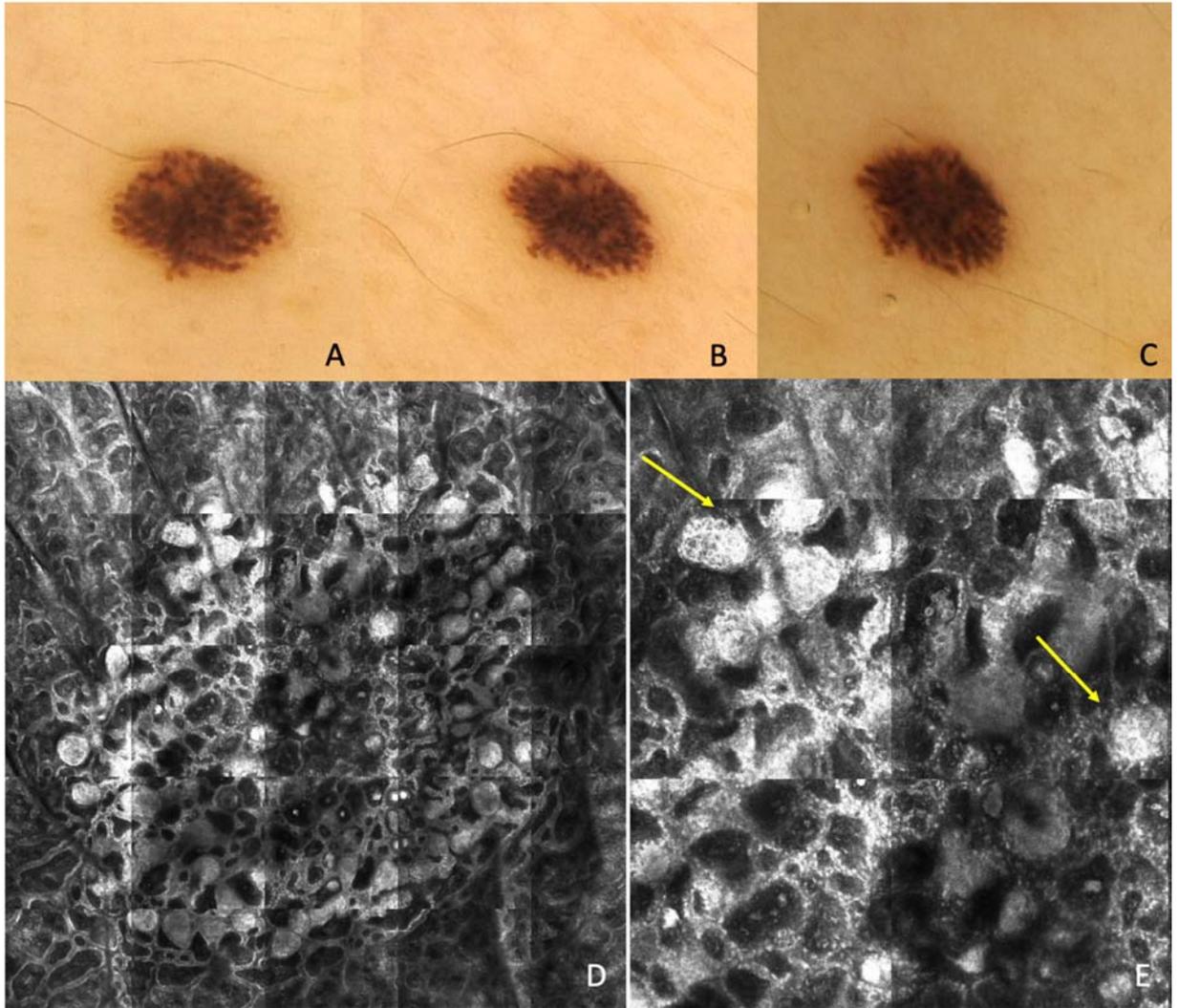


Figura da Imagens dermatoscópicas e de MC do grupo de lesões em seguimento. A e B: Seguimento de lesão melanocítica com padrão globular que apresentou crescimento simétrico no intervalo de 3 meses, o que indicou a realização do exame de MC. C: lesão melanocítica em seguimento dermatoscópico após 6 meses da realização da MC, demonstrando estabilização. D: Imagem MC mosaico na JDE, demonstrando padrão em *clod* típico, encontrado nos nevos melanocíticos comuns. E: Mosaico em maior aumento demonstrando ninhos dérmicos densos e homogêneos na lesão (seta amarela).