

**AVALIAÇÃO DAS NEOPLASIAS CUTÂNEAS DA FACE
ATRAVÉS DOS PADRÕES DA MICROSCOPIA
CONFOCAL *IN VIVO*, DERMATOSCOPIA E
HISTOPATOLOGIA EM CORTES TRANSVERSAIS E
CONVENCIONAIS**

THAIS HELENA BELLO DI GIACOMO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Gisele Gargantini Rezze
Co-Orientadores: Dra Maria Dirlei Begnami e
Dr. Clovis Pinto**

**São Paulo
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Di Giacomo, Thais Helena Bello

Avaliação das neoplasias cutâneas da face através dos padrões da microscopia confocal *in vivo*, dermatoscopia e histopatologia em cortes transversais e convencionais / Thais Helena Bello Di Giacomo – São Paulo, 2014.

130p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Oncologia.

Orientadora: Gisele Gargantini Rezze

Descritores: 1. NEOPLASIAS CUTÂNEAS/diagnóstico.
2. MICROSCOPIA CONFOCAL. 3. DERMOSCOPIA. 4. PELE/patologia.

**“Auch aus Steinen, die einem in den Weg gelegt werden,
kann man Schönes bauen.”**

“Também das pedras no caminho, podem-se
construir coisas belas.”

Johann Wolfgang von Goethe

DEDICATÓRIA

**Aos pequenos gigantes Dudu e Anna, fonte de toda a
inspiração e motivo de tudo, frutos do amor mais forte e
verdadeiro.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora Dra Gisele Rezze por ter idealizado e, conseguido, o primeiro microscópio confocal da America Latina; por seu empenho em transformar assistência em Ciência, e Ciência, em benefício real para os pacientes; por todo o incentivo e pela oportunidade de fazer parte do grupo do qual é propulsora; por ter me dado liberdade e confiança para repensar nosso projeto quando encontramos um *dead end*, por ter me ensinado tanto.

Agradeço à querida amiga Raquel que, altruísta sincera, sempre se dispôs a ajudar, a fazer infinitos favores que nunca poderei retribuir..

Agradeço a Tatiana Blumetti e Adriana D'Agostino, que se mostraram amigas queridas e me mantiveram no caminho, que me deram foco e força.

Agradeço à Juliana Casagrande, sempre um exemplo de competência, doçura e de bom trabalho em equipe.

Agradeço à Luciana Facure, por sua amizade e apoio constante, e pela crença no meu trabalho.

Agradeço à Fernanda Berti, por sua grande dedicação ao grupo e ao Diego Bet, pela inestimável ajuda e presteza, sempre desinteressadas.

Agradeço à Dra. Mariana Petaccia, que tanto contribuiu para os estudos do Grupo, com excelência técnica e atenção ao detalhe, dispondo de seus feriados e finais de semana, e que investiu muito tempo e esforço neste trabalho, particularmente em um momento em que se dedicava também a projetos pessoais.

Agradeço ao Dr. Clovis Pinto, que dedicou muitas horas para a realização desse projeto, contribuindo também com valiosas ideias e sugestões, e à Dra Maria Dirlei, também co-orientadora deste trabalho.

Agradeço ao Seven, sempre competente e disponível.

Agradeço a todo o Departamento de Oncologia Cutânea e o Grupo de Diagnóstico da Pele por Imagem, à querida Verônica pela solicitude, ao Dr. João Duprat, Elimar Gomes, Juliana Arêas, Fernando Parro, Mariane

Campagnari pelos casos encaminhados e ao secretário Leonardo. Ao Maurício Mendonça, pelo compartilhamento de seus casos e idéias

Agradeço à equipe da Biblioteca, em especial à Suely Francisco pelo esmero.

Ao Departamento de Pós Graduação, agradeço a imensa compreensão e cuidado que demonstraram, em vista de todos os entraves que surgiram durante os anos de realização deste trabalho, nas pessoas da Ana Maria Kuninari, Vanuza de Oliveira, Reinaldo Spessato e Luciana Pitombeira.

À Sra Miriam Bizocchi, Profa. Bernadete e à Fundação Carlos Chagas, agradeço o valioso auxílio com a parte estatística aqui apresentada.

Agradeço a Maria Cristina Messina, minha madrinha profissional, exemplo a ser seguido e conselheira pessoal para todos os assuntos, por compartilhar comigo seu talento, grande apoiadora, incentivadora, professora e amiga.

Ao Dr Luiz Guilherme Martins Castro, meu padrinho profissional e mentor, pelo modelo de excelência profissional, por acreditar no meu trabalho e ser um grande amigo, guia e apoiador contumaz dos meus projetos.

Ao Dr Paulo Ricardo Criado, ser humano de caráter incorruptível, agradeço a amizade e as grandes lições que me trouxeram aqui.

Não posso deixar de mencionar a gratidão que tenho àquela Casa onde aprendi meu ofício, a saudosa Faculdade de Medicina da USP, extensiva aos grandes Mestres que comigo compartilharam sua Ciência e sua Arte.

Ao meu marido Cadu, agradeço o suporte de todas as horas, a companhia na jornada mais incrível de todas e o Amor construtivo. Agradeço, dos dez anos de cumplicidade, os últimos em especial, anos de muita compreensão e paciência. Também por suas tabelas e gráficos, por ter sido pai solteiro muitos finais de semana, e pelas altas madrugadas de vigília, comigo, nesse projeto. Sem você, não teria conseguido. Minha gratidão só não é maior que o meu amor.

Agradeço aos pequenos Dudu e Anna, motivo de tudo o que faço, por cederem horas preciosas de convivência com a mamãe para que fosse possível chegar aqui, por entenderem quando a mamãe precisou ficar sentada no computador em vez de brincar - quase sempre.

Agradeço aos meus amigos e à minha família, em especial meus pais, Adelino e Vera, que não mediram esforços na vida para que suas filhas alcançassem o máximo de seus potenciais, ou talvez um pouco mais que isso, acolhendo incondicionalmente nossas muitas limitações, e que nunca economizaram no Amor.

Agradeço às minhas irmãs, pilares inabaláveis da minha vida.

RESUMO

Di Giacomo TB. **Avaliação das neoplasias cutâneas da face através dos padrões da microscopia confocal *in vivo*, dermatoscopia e histopatologia em cortes transversais e convencionais.** São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: A pele é o local mais acometido por neoplasias, em ambos os gêneros. De todas as neoplasias cutâneas, cerca de 80% estão localizadas na face. Para favorecer o diagnóstico precoce das neoplasias cutâneas, a dermatoscopia tem sido amplamente utilizada. Na face, porém, o método apresenta limitações. A microscopia confocal *in vivo* surge hoje como o método de imagem promissor para o diagnóstico não invasivo de lesões cutâneas, com potencial para preencher as lacunas existentes no exame da pele. **OBJETIVOS:** O estudo realizado visou descrever os aspectos das neoplasias cutâneas na face à dermatoscopia e microscopia confocal, sua frequência e impacto diagnóstico, bem como sua correspondência histopatológica. **MÉTODOS:** Dezesseis características dermatoscópicas e vinte e seis características de microscopia confocal e caracteres histopatológicos associados foram aferidos de maneira cega para o diagnóstico em 142 pacientes com neoplasias da face, sendo 54 casos de carcinomas basocelulares, 28 melanomas, 38 queratoses actínicas, sendo 16 pigmentadas, 8 queratoses líquen-plano símile, 7 lentigos solares e 4 carcinomas espinocelulares. Foram analisadas as frequências absolutas e relativas, aplicados o Teste Exato de Qui-Quadrado para Independência, a Regressão Logística para cálculo de *odds ratio*, coeficientes de correlação de Pearson e medidas de avaliação diagnóstica, como sensibilidade e especificidade. **RESULTADOS:** Foram determinadas as principais características dermatoscópicas e de microscopia confocal associadas aos grupos diagnósticos estudados e suas correspondências anatomopatológicas nos cortes convencionais e transversais. O

acometimento folicular mostrou-se um importante elemento para as lesões de melanoma da pele fotoexposta, refletindo-se nas características dermatoscópicas e notadamente à microscopia confocal (estrutura em “girassol”), com odds ratio 93,5 para este diagnóstico, sensibilidade de 81% e especificidade de 98%. **CONCLUSÃO:** Este trabalho conclui que a microscopia confocal in vivo é um método útil para o diagnóstico de lesões neoplásicas da face e apresenta as características associadas aos principais diagnósticos diferenciais e seu substrato anatômico., quando possível complementando a análise com cortes histopatológicos transversais, coplanares ao ponto de vista da microscopia confocal, o que permitiu ilustrar e melhor esclarecer a natureza destas observações.

SUMMARY

Di Giacomo TB. [Dermoscopy and *in vivo* confocal microscopy evaluation of skin neoplasms on the face – comparing with conventional and transverse sections histopathology]. São Paulo; 2014. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

BACKGROUND: In both genders, the most frequent type of cancer is skin cancer. Of all cutaneous cancers, about 80% locate on the face. Dermoscopy has been a very useful tool to aid in early diagnosis of skin cancer. However, this method has limitations regarding the evaluation lesions on the face. *In vivo* reflectance confocal microscopy arises as a novel imaging method for non-invasive diagnosis of cutaneous lesions, potentially overcoming some of the existing difficulties on skin examination. **OBJECTIVES:** The present work assessed the diagnostic features of cutaneous neoplasms of the face, analysing frequencies of main findings on confocal microscopy, dermoscopy and histopathology. **METHODS:** The presence of sixteen dermoscopic features, twenty-six confocal microscopy aspects and associated histopathological characters were blindly analysed in 142 patients with neoplasms of the face, being 54 cases of basal cell carcinomas, 28 melanomas, 38 actinic keratoses, 16 pigmented type, 8 lichen planus-like keratosis, 7 solar lentigines and 4 squamous cell carcinomas. Absolute and relative frequencies were calculated, exact chi-square test, logistic regression to calculate odds ratios and Pearson correlation coefficients were applied and diagnostic assessment measures, such as sensitivity and specificity were also calculated for each one of the selected features. **RESULTS:** Main dermoscopic and confocal microscopy features associated with the distinct diagnostic groups of face lesions, as well as their histopathological correspondence in conventional and transversal sections were determined. Follicular involvement proved to be an important element in melanomas of sun damaged skin, contributing to main dermoscopic features and

especially prominent on confocal microscopy (as a "Sunflower-like" structure), with an odds ratio of 93.5, sensitivity of 81% and specificity of 98% for the diagnosis of melanoma. **CONCLUSION:** We conclude that in vivo confocal microscopy is a useful tool for the diagnosis of neoplastic lesions of the face and present features associated with the differential diagnosis, as well as their anatomic substrate, adding to the analysis with transversal histopathological processing when possible, in order to illustrate and contribute to better understanding of these findings, observed from a common point of view.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Aspectos dermatoscópicos das lesões da face analisados.....	11
Figura 2	Tomada de imagens à microscopia confocal.....	19
Figura 3	Aspectos da pele normal ao exame de microscopia confocal.....	21
Figura 4	Principais critérios analisados na microscopia confocal.....	25
Figura 5	Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de queratose actínica e carcinoma espinocelular.....	45
Figura 6	Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de queratose actínica pigmentada.....	45
Figura 7	Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de lentigo solar.....	46
Figura 8	Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de queratose líquen plano-like.....	46
Figura 9	Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de carcinoma basocelular.....	47
Figura 10	Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de melanoma.....	47
Figura 11	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas nas lesões de queratose actínica e carcinoma espinocelular.....	58

Figura 12	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas nas lesões de queratose actínica pigmentada.....	58
Figura 13	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas nas lesões de lentigo solar.....	59
Figura 14	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas nas lesões de queratose líquen plano-like.....	59
Figura 15	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas nas lesões de carcinoma basocelular.....	60
Figura 16	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas nas lesões de melanoma.....	60
Figura 17	Frequência das características de microscopia confocal I analisadas no grupo queratose actínica pigmentada, lentigo solar e queratose líquen plano-like.....	61
Figura 18	Principais características encontradas nas lesões equivocadamente diagnosticadas como CBC.....	88
Figura 19	Foliculotropismo do melanoma da pele fotoexposta do ponto de vista horizontal – <i>sunflower</i>	110
Figura 20	<i>Streaming</i> – aspecto da microscopia confocal e visualização na histopatologia de cortes transversais.....	114
Figura 21	Ascensão à microscopia confocal e nos cortes transversais.....	119
Figura 22	Imagens equívocas de carcinoma basocelular à microscopia confocal.....	129

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Algoritmos descritos para diagnóstico de melanoma à microscopia confocal.....	23
Quadro 2	Definição dos critérios dermatoscópicos utilizados.....	35
Quadro 3	Definição dos critérios de microscopia confocal aplicados....	36
Quadro 4	Interpretações dos valores do Índice de Cohen Kappa.....	39
Tabela 1	Características clínicas da população do estudo.....	42
Tabela 2	Frequência das características dermatoscópicas nos diferentes grupos diagnósticos.....	44
Tabela 3	Frequência dos diagnósticos entre os casos que apresentaram os diferentes critérios dermatoscópicos.....	50
Tabela 4	Associações de critérios dermatoscópicos com os diferentes diagnósticos – Teste Exato de Chi-Quadrado (Radlow).....	51
Tabela 5	Regressão logística univariada e cálculo do <i>odds ratio</i> para os critérios dermatoscópicos.....	53
Tabela 6	Sensibilidade e especificidade dos critérios dermatoscópicos.....	55
Tabela 7	Frequência das características de microscopia confocal nos diferentes grupos diagnósticos.....	57

Tabela 8	Frequência dos diagnósticos entre os casos que apresentaram os diferentes critérios de microscopia confocal.....	62
Tabela 9	Associações de critérios de microscopia confocal com os diferentes diagnósticos – Teste Exato de Chi-Quadrado (Radlow).....	64
Tabela 10	Regressão logística univariada e cálculo do odds ratio para os critérios de microscopia confocal.....	67
Tabela 11	Sensibilidade e Especificidade dos critérios de microscopia confocal.....	69
Tabela 12	Comparações de frequências entre os principais diagnósticos diferenciais das lesões da face.....	70
Tabela 13	Correlação entre dermatoscopia e microscopia confocal....	73
Tabela 14	Correspondência entre <i>peppering</i> e achados de microscopia confocal.....	74
Tabela 15	Correspondência entre vasos arboriformes e achados de microscopia confocal.....	75
Tabela 16	Correspondência entre áreas em folha/raio de roda e achados de microscopia confocal.....	76
Tabela 17	Correspondência entre <i>fingerprinting</i> , cistos milia-like e pseudoaberturas foliculares e achados de microscopia confocal.....	77

Tabela 18	Correspondência entre acometimento folicular na dermatoscopia, microscopia confocal e histopatologia.....	79
Tabela 19	Achados de microscopia confocal segundo subtipo histológico de carcinoma basocelular.....	80
Tabela 20	Resumo dos aspectos dermatoscópicos e de microscopia confocal para cada grupo diagnóstico.....	81
Tabela 21	Resumo dos resultados por grupo diagnóstico.....	83
Tabela 22	Acurácia diagnóstica da dermatoscopia isolada.....	98
Tabela 23	Acurácia diagnóstica da microscopia confocal isolada.....	100
Tabela 24	Acurácia diagnóstica da combinação dos dois métodos.....	101
Tabela 25	Correspondências da microscopia confocal com a dermatoscopia e histopatologia.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP	Anatomopatológico
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
DSC	Dermatoscopia
IC	Intervalo de confiança
LM	Lentigo Maligno
LMM	Lentigo Maligno Melanoma
LPLK	Queratose Líquen plano-like
LS	Lentigo Solar
MM	Melanoma
OR	<i>odds ratio</i>
QA	Queratose actínica
QAP	Queratose actínica pigmentada
QS	Queratose seborreica
RCM	Microscopia Confocal de Reflectância

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	O Câncer da Pele	1
1.2	O Diagnóstico das Neoplasias Cutâneas.....	2
1.3	A Dermatoscopia	5
1.3.1	Características Dermatoscópicas das Lesões Pigmentadas da face	6
1.3.2	A Dermatoscopia das Lesões não Pigmentadas da Face	12
1.4	A Microscopia Confocal	13
1.4.1	Realização do exame e princípios físicos	16
1.4.2	Microscopia confocal da pele normal.....	20
1.4.3	Microscopia confocal das lesões pigmentadas da face	22
1.4.4	Microscopia confocal das lesões não pigmentadas da face	26
2	JUSTIFICATIVA	29
3	OBJETIVOS	31
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	32
4.1	Material	32
4.1.1	Critérios de Inclusão	32
4.1.2	Critérios de Exclusão	33
4.2	População de Estudo.....	33
4.3	Métodos	33
4.3.1	Dermatoscopia e Microscopia Confocal	33
4.3.2	Exame Histopatológico de Cortes Transversais e Convencionais.....	37
4.4	Análise dos Dados	38
5	RESULTADOS	41
6	DISCUSSÃO	102

7	CONCLUSÃO	130
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	133

ANEXOS

Anexo 1	Termo de informação e consentimento
Anexo 2	Protocolo de Avaliação Dermatoscópica
Anexo 3	Protocolo de Avaliação de Microscopia Confocal
Anexo 4	Protocolo de Análise Histopatológica
Anexo 5	Análises estatísticas complementares

1 INTRODUÇÃO

1.1 O CÂNCER DA PELE

A pele é o local mais acometido por neoplasias, em ambos os gêneros. Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), de 25 a 30% de todos os tumores malignos reportados no Brasil são originados na pele e sua incidência é crescente. O tipo histológico mais comum é o carcinoma basocelular (CBC), que corresponde cerca de 70% de todas as neoplasias cutâneas, seguido pelo carcinoma espinocelular (CEC), 25% e pelo melanoma cutâneo, 4%.

Para o ano de 2014, a incidência estimada pelo INCA é de 98.420 novos casos de câncer de pele não-melanoma entre homens, e de 83.710 novos casos em mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 100,75 casos novos a cada 100 mil homens e 82,24 para cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2014).

Acredita-se que estes dados estejam muito subestimados, tendo em vista o sub-registro e sub-diagnóstico deste tipo de neoplasia, dados o bom prognóstico, a lenta evolução e a dificuldade representada pela falta de critérios diagnósticos, como, por exemplo, na diferenciação entre queratose actínica e carcinoma espinocelular *in situ*. Nos EUA, cerca de 5 milhões de pessoas são tratadas por câncer de pele anualmente, sob o custo estimado

de 8.1 bilhões de dólares (U.S. Department of Health and Human Services 2014).

Já para o câncer de pele melanoma, a estimativa no Brasil em 2014 foi de 2.960 casos novos em homens e 2.930 casos novos em mulheres, o que corresponde a um índice de até 8,61 por 100.000 habitantes, dependendo do Estado considerado (Ministério da Saúde 2014). Nos Estados Unidos, o melanoma causa cerca de 9000 mortes por ano (U.S. Department of Health and Human Services 2014).

A radiação ultravioleta e o fenótipo cutâneo são sabidamente os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de câncer de pele não-melanoma. Para o melanoma, o histórico familiar é considerado fator de risco preponderante, potencializado pela radiação UV. A correlação entre as taxas de radiação UV anuais e a incidência de câncer de pele, e a relação direta entre latitudes com maior incidência solar e maior número de casos corroboram essa constatação (MARKS 2002).

A face, pela constante exposição, é a zona de maior risco para o desenvolvimento de tumores cutâneos. De todas as neoplasias cutâneas, cerca de 80% estão localizadas na face (HARRIS et al. 2001).

1.2 O DIAGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS CUTÂNEAS

O diagnóstico precoce dos tumores de pele não-melanoma pode representar uma importante redução de morbidade, tendo em vista a agressão local e destruição tecidual observada em casos de mais longa

evolução ou de manejo inadequado. O carcinoma espinocelular, além de localmente agressivo, é também responsável pela maior parte das mortes por câncer de pele em indivíduos acima de 85 anos de idade, e tem potencial metastático bem conhecido (WEINSTOCK 1997).

O melanoma cutâneo, por sua vez, é uma neoplasia de comportamento agressivo e que preferencialmente acomete indivíduos jovens. A sobrevida do melanoma depende intimamente do estadió da doença ao diagnóstico, mais especificamente da profundidade da lesão na pele (Índice de Breslow) (BRESLOW 1970). Em estadiós mais avançados, o melanoma cutâneo é pouco responsivo às modalidades terapêuticas e às drogas quimioterápicas atualmente disponíveis (HODI et al. 2010), com benefícios ainda restritos com o uso de imunoterápicos (KAUFMAN et al. 2013). Assim, a cura do melanoma cutâneo está relacionada com a excisão completa do tumor em sua fase inicial e, por este motivo, é indiscutível a necessidade do diagnóstico precoce (GERGER et al. 2005; ARGENZIANO et al. 2008).

Os tumores cutâneos não-melanoma são usualmente identificáveis visualmente pelo dermatologista experiente. Em alguns casos, no entanto, o simples exame dermatológico a olho nu pode não ser conclusivo e a semiologia pode valer-se de biópsias diagnósticas. Em outras situações, ainda, como por exemplo em indivíduos com grande dano actínico, a presença de inúmeras lesões sincrônicas de naturezas distintas pode dificultar a identificação precisa daquelas que requerem maior atenção (AKAY et al. 2010).

As limitações diagnósticas são ainda maiores no caso de lesões pigmentadas. O gênero é uma característica clínica a ser considerada. Queratoses actínicas pigmentadas tem predileção pelo sexo masculino, enquanto lesões de Lentigo Maligno (LM) são mais comuns em mulheres. A descamação pode ser outro aspecto clínico relevante, característica das queratoses actínicas pigmentadas e ausente nas lesões de LM. O “sinal da vizinhança” é mais um critério clínico a ser observado. Lesões de LM geralmente se apresentam como lesões solitárias ou distintas das demais, ao passo que lesões de lentigo solar (LS) e queratose actínica pigmentada (QAP) tendem a apresentar-se como múltiplas lesões adjacentes de aparência similar (LALLAS et al. 2014a). Estas lesões, porém, na maior parte das vezes, não são passíveis de diagnóstico clínico, e recursos complementares fazem-se necessários, em especial a dermatoscopia. (SOYER et al. 2001).

Esta técnica de baixo custo e não invasiva, que hoje utiliza-se de uma lente de aumento acoplada a uma fonte de luz polarizada ou não polarizada, desenvolveu-se ao longo dos últimos 20 anos, disseminou-se e tornou-se ferramenta indispensável ao dermatologista. Permite o diagnóstico precoce de tumores cutâneos, com especial utilidade para as lesões pigmentadas. A acurácia para o diagnóstico clínico do melanoma foi estimada em aproximadamente 65 a 80% dependendo da experiência do examinador (GUITERA et al. 2009). Utilizando-se o exame dermatoscópico, pode-se alcançar um aumento da acurácia clínica de aproximadamente 18% (MARGHOOB et al. 2003).

Para a avaliação de lesões na face, porém, a dermatoscopia apresenta limitações, como será descrito a seguir. Sendo esta a região do tegumento mais exposta à radiação ultravioleta, localização preferencial dos tumores cutâneos e um local onde intervenções cirúrgicas e invasivas surtem grande impacto social e, ocasionalmente, funcional, um recurso diagnóstico complementar não invasivo e ainda mais preciso, a microscopia confocal *in vivo*, pode ser muito promissor.

1.3 A DERMATOSCOPIA

A dermatoscopia é uma técnica não invasiva que baseia-se na observação superficial da pele por meio de um aparelho que acopla uma fonte de luz a uma lente de aumento. O uso de meio de contato (gel ou óleo) e luz polarizada, permitem que estruturas abaixo do estrato córneo sejam visualizadas, à medida que é reduzida a reflexão da luz na superfície da pele. É também chamada de microscopia de superfície, dermoscopia ou ainda, microscopia de epiluminescência.

A técnica e os equipamentos desenvolveram-se sobremaneira nos últimos anos, tornando-se ferramenta indispensável à prática dermatológica. Comercialmente, existem diversos equipamentos, alguns portáteis e outros acoplados a equipamentos fotográficos e de vídeo. Para este estudo, utilizamos o Hybrid HR Pro, 3Gen.

Existem diversos padrões dermatoscópicos descritos, que classificam as lesões conforme as cores, as estruturas observadas, e sua distribuição na

lesão. Seu principal foco é o estabelecimento do diagnóstico das lesões pigmentadas da pele, visando o diagnóstico do melanoma cutâneo nas fases iniciais de evolução e infiltração (PELLACANI et al. 2008). Estas características e padrões permitem a diferenciação entre lesões melanocíticas e não melanocíticas; melanocíticas benignas e malignas. (MALVEHY et al. 2007).

Para lesões não pigmentadas também há critérios dermatoscópicos descritos, que baseiam-se principalmente na análise dos vasos superficiais encontrados nestas lesões.

1.3.1 Características dermatoscópicas das lesões pigmentadas da face

O exame dermatoscópico da face, bem como da pele com alto grau de dano actínico, possui algumas particularidades. A atrofia epidérmica, elastose solar e retificação dos cones epiteliais fazem com que não se forme rede pigmentar, um dos elementos-chave para a classificação da lesão como melanocítica ou não melanocítica, amplamente presente em lesões pigmentadas em outras regiões do tegumento.

Em vez disso, o que se observa especialmente na pele da face pela abundância de anexos, é uma pseudorrede, formada pela interrupção do pigmento melânico nos óstios foliculares e de estruturas anexiais, presente indiscriminadamente em lesões melanocíticas e não-melanocíticas (JAIMES et al. 2013). São as cores deste pigmento e sua distribuição ao redor dos óstios foliculares que direcionam o diagnóstico das lesões pigmentadas na face.

Em 2000, STOLZ et al. (2002) propuseram um modelo diagnóstico dermatoscópico para as lesões de lentigo maligno e lentigo maligno melanoma com acurácia de 93%, sensibilidade de 89% e especificidade de 96% (SCHIFFNER et al. 2000; PRALONG et al. 2012). Segundo estes autores, as características dermatoscópicas **pontos acinzentados, glóbulos acinzentados, estruturas romboidais escuras e pigmentação assimétrica dos óstios foliculares**, combinadas, são as mais comumente observadas nestas lesões e correlacionam-se com os aspectos histopatológicos próprios deste tipo de melanoma, particularmente o foliculotropismo.

Pontos acinzentados são estruturas observadas precocemente à dermatoscopia, que se correlacionam com a deposição de melanófagos e melanina livre na derme superior, também denominadas **estruturas anulares-granulares** pelo seu padrão de distribuição. Quando confluentes, podem dispor-se em pseudorrede, sendo então denominadas de **pseudorrede cinza**.

Pigmentação assimétrica das aberturas foliculares ocorre pela presença de células do melanoma que progressivamente invadem o folículo piloso, também chamada de estrutura em anel de sinete (THOMAS et al. 2013). Quando ocorre acometimento dos óstios foliculares e proliferação celular ao redor, são observadas as **estruturas romboidais escuras**, semelhantes a paralelogramos (ou rombóides). A progressão de células do melanoma para a derme adjacente à bainha folicular pode ser observada como **glóbulo azul-acinzentado** de aspecto bizarro na periferia do folículo.

Nas lesões de melanoma da área fotoexposta ainda podem ser observadas **estrias curtas, borrões ou blotches negros**, ou mesmo outras estruturas dermatoscópicas observadas em melanomas extensivos superficiais e de outras localizações, como **pseudópodes, véu branco-azulado, rede atípica e peppering** (SCHIFFNER et al. 2000; PRALONG et al. 2012).

Recentemente, em uma grande série de casos, foram descritos novos caracteres dermatoscópicos observados em lesões de lentigo maligno e lentigo maligno melanoma. São eles: **escurecimento da pigmentação ao exame dermatoscópico quando comparado ao exame a olho nu; padrão em alvo pigmentado; aumento da densidade vascular; estruturas romboidais vermelhas**, estas últimas também descritas em queratoses actínicas pelo nome de **pseudorrede vermelha** (PRALONG et al. 2012; ZALAUDEK et al. 2012). Segundo os autores que as descreveram, estas observações ainda não são completamente compreendidas do ponto de vista anatomopatológico.

Não obstante a riqueza de caracteres descritos para o melanoma da área fotoexposta, o diferencial com queratose liquenóide, queratose seborreica inicial e queratose líquen plano símile pode ainda assim ser muito difícil de ser realizado em muitos casos, pois estas lesões benignas também apresentam, por vezes, estruturas anulares-granulares, *peppering* ou pseudorrede acinzentada à dermatoscopia (RAJADHYAKSHA et al. 2007; AKAY et al. 2010; TANAKA et al. 2011; BASSOLI et al. 2012; ARGENZIANO et al. 2012). A queratose actínica pigmentada, por sua vez, é considerada

por alguns autores um tumor de colisão entre melanose solar e queratose actínica e constitui um dos principais desafios dermatoscópicos da face (CHUNG et al. 2013). AKAY et al. (2010) encontraram estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica e até mesmo estruturas romboidais em queratoses actínicas pigmentadas à dermatoscopia. O *Blotch* foi a única estrutura visualizada por estes autores exclusivamente nos melanomas. Neste ano, NASCIMENTO et al. (2014) propuseram a consideração de uma nova característica na diferenciação de lesões de queratose actínica pigmentada.

Nestes casos, a observação de estruturas sugestivas de benignidade é de grande auxílio. **Cistos milia-like, pseudoaberturas foliculares, aspecto em impressão digital, bordas em mordida de traça e sinal da geleia** sugerem o diagnóstico de queratose seborreica plana ou melanose solar (SCHIFFNER et al. 2000; SOYER et al. 2011).

A diferenciação entre as lesões pigmentadas benignas na face pode ser difícil de ser realizada, mesmo do ponto de vista histopatológico, pois a intersecção entre estes grupos de lesões é grande. Queratoses actínicas pigmentadas, melanoses solares, queratoses seborreicas planas e queratoses líquen-plano símile compartilham a hiperplasia epidérmica com aumento da pigmentação dos queratinócitos basais, podem apresentar derrame pigmentar e infiltrado inflamatório em maior ou menor grau. A pele com dano actínico intenso, *per se*, apresenta certa atipia dos queratinócitos basais, e, ocasionalmente, também de melanócitos (BUONACCORSI et al. 2014). O diagnóstico de queratose líquen-plano símile é considerado por

muitos autores fase evolutiva de queratoses actínicas, seborreicas ou melanoses solares (COCKERELL e LARSEN 2007). Esta intersecção se reflete nos achados dermatoscópicos e, como veremos a seguir, na microscopia confocal.

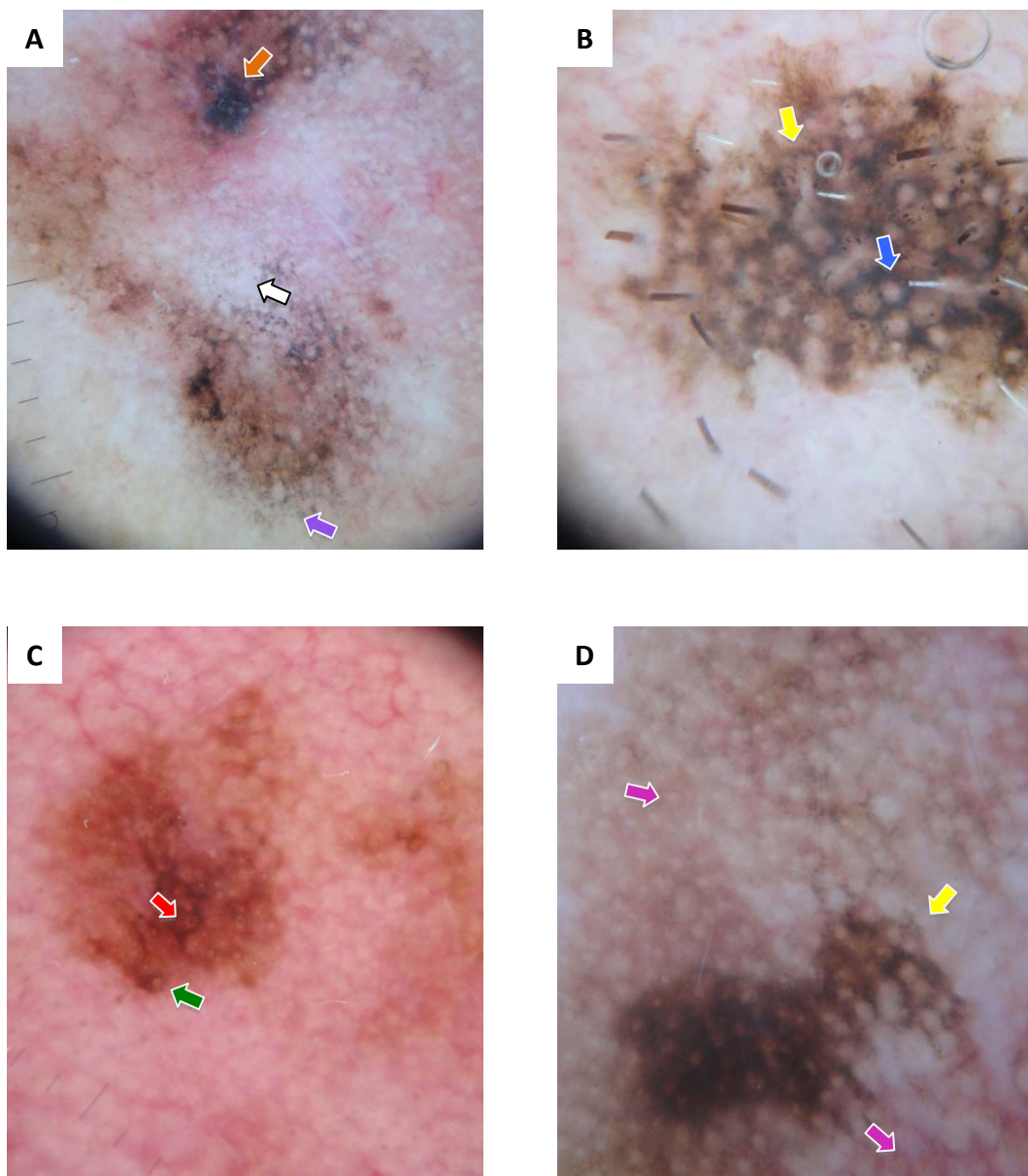


Figura 1 - Aspectos dermatoscópicos das lesões da face analisados associados ao melanoma. 1A: Seta LILÁS corresponde a *peppering*, a BRANCA, a área de regressão, e a LARANJA, *blotch* ou obliteração das aberturas foliculares. 1B: A seta AZUL corresponde a estruturas romboidais, a AMARELA a anulares-granulares. 1C: Seta VERDE corresponde a pigmentação folicular assimétrica, a VERMELHA a estrutura *target-like* ou alvo pigmentado. 1D: Seta PINK corresponde a pseudorrede vermelha/estruturas romboidais vermelhas, a AMARELA a estruturas anulares-granulares.

1.3.2 A dermatoscopia das lesões não pigmentadas da face

O grande dano actínico, muitas vezes presente, pode acarretar um aspecto poiquilodérmico à pele da face, que ao se sobrepor à lesão observada, dificulta a individualização de estruturas características que possam auxiliar no diagnóstico dermatoscópico, principalmente daquelas lesões em que o padrão vascular apresentado é o diferencial para o diagnóstico (AKAY et al. 2010).

Critérios dermatoscópicos bem definidos para o diagnóstico de carcinoma basocelular pigmentados, por exemplo, foram descritos, como os **ninhos ovoides azuis-acinzentados**, **as áreas em folha ou em raio de roda** (FELDER et al 2006a). Em outros casos, no entanto, a ausência de depósitos pigmentares característicos dificulta este diagnóstico, que pode ser sugerido pelo padrão vascular predominante na lesão, em especial pela presença de **telangiectasias arboriformes**. A presença de **ulceração** e **crisálidas** pode ser outro indício (BALAGULA et al. 2012; LALLAS et al. 2014b).

O diagnóstico dermatoscópico do carcinoma espinocelular é ainda mais limitado, podendo ser sugerido em alguns casos em que se observam padrão de **vascularização glomerular** ou **linear irregular**, pérolas córneas, círculos claros e pontos hemorrágicos (FELDER et al. 2006b; BRAGA et al. 2009).

São aspectos dermatoscópicos observados nas queratoses actínicas não pigmentadas a presença de **escama**, o halo claro com plug folicular, a

pseudorrede vermelha, e padrões vasculares que podem ser linear ondulado, espiral ou pontuado (ZALAUDEK et al. 2006).

Para estas neoplasias cutâneas, bem como para as lesões pigmentadas da face, a microscopia confocal vem preencher a lacuna diagnóstica da dermatoscopia, permitindo ainda poupar o paciente de biópsias e procedimentos cirúrgicos invasivos nesta região (KATZ et al 2010).

1.4 A MICROSCOPIA CONFOCAL

A importância do diagnóstico precoce e a necessidade de maior acurácia das neoplasias cutâneas abriram grande espaço para o uso de novas tecnologias, em especial para a Microscopia Confocal de Reflectância a Laser. Através desta técnica, é possível o exame microscópico *in vivo* de processos fisiológicos e patológicos da pele, uma vez que o equipamento realiza secções ópticas dos tecidos sem qualquer processamento, fornecendo imagens dinâmicas, em tempo real, de estruturas microanatômicas (células, núcleos e arquitetura tecidual), com resolução próxima à histológica (GERGER et al 2005; PELLACANI et al. 2005a).

Em 1995, RAJADHYAKSHA et al. descreveram pela primeira vez o uso de microscópio confocal a laser para o exame da pele humana *in vivo* e, desde então, a utilização deste equipamento tem sido amplamente estudada e difundida.

As imagens obtidas por este método estão em planos paralelos à pele, e não perpendiculares, como os cortes histológicos convencionais. Por esta razão, a correlação entre estes dois métodos é considerada um desafio (BUSAM et al. 2001; LANGLEY et al. 2001; SCOPE et al. 2007).

Para a interpretação das imagens obtidas pelo método é necessário um profundo conhecimento da dermatoscopia e de seu significado histopatológico, uma vez que os critérios descritos na microscopia confocal tem correspondência precisa com as características dermatoscópicas por se apresentarem no mesmo plano, horizontal, paralelo à epiderme (PELLACANI et al. 2005b). Diagnósticos são sugeridos a partir da morfologia celular e do reconhecimento de padrões arquiteturais, ainda em estudo, associados aos achados dermatoscópicos (RAJADHYAKSHA et al. 1995).

Critérios específicos e não específicos foram descritos para diversas doenças neoplásicas ou inflamatórias da pele. Em muitos casos, o exame de microscopia confocal *in vivo* complementa clínica e dermatoscopia, guiando o dermatologista no manejo de determinadas lesões cutâneas no pré, intra e pós operatório, ou mesmo como uma ferramenta de follow-up.

A microscopia confocal *in vivo* tem se consolidado progressivamente como método auxiliar para o diagnóstico de lesões consideradas dermatoscopicamente difíceis, sejam estas lesões benignas que apresentam características comuns ao melanoma, ou melanomas incomuns (GUITERA et al. 2009; KATZ et al. 2010). Para a avaliação das lesões eritematosas solitárias, muito frequentes na face e cuja gama de diagnósticos possíveis é ampla, a utilidade da microscopia confocal também

é bastante relevante (BRAGA et al. 2009; MOSCARELLA et al. 2012). Sua maior limitação é o exame de processos além da derme papilar, uma vez que a profundidade máxima de alcance do método é cerca de 250um (KOLM e BRAUN 2012).

O número de publicações envolvendo a microscopia confocal *in vivo* para o diagnóstico de neoplasias cutâneas é crescente e seu emprego com esta finalidade tem sido amplamente difundido nos últimos anos. Uma busca no MEDLINE com os termos “reflectance confocal microscopy” AND skin” no ano 2000 revelaria dez artigos publicados no assunto. Em novembro de 2014, a mesma pesquisa aponta 285 trabalhos. A maior parte destas publicações, porém, envolve pequenas séries ou relatos de caso.

Atualmente, existem apenas alguns estudos publicados em inglês na literatura médica internacional que comparam as características dermatoscópicas com os achados de microscopia confocal e a histopatologia em cortes convencionais (longitudinais) em séries de pacientes. Dentre estes, SCOPE et al. (2007) descreveram estes achados em uma série de 11 lesões melanocíticas; PELLACANI et al. (2008) realizaram um estudo com 202 lesões melanocíticas (SCOPE et.al. 2007; PELLACANI et al. 2008).

Apenas duas publicações, ambas deste Departamento, comparam as características dermatoscópicas, de microscopia confocal e os achados histopatológicos de cortes transversais, como proposto neste estudo. Para análise morfológica precisa, esta correlação pode ser bastante reveladora, pois os três métodos compartilham a mesma perspectiva (plano paralelo à epiderme) (BRAGA et al 2013; NASCIMENTO et al. 2014).

1.4.1 Realização do exame e princípios físicos

O princípio da microscopia confocal baseia-se em um conjunto óptico que associa iluminação de ponto único a um orifício de abertura seletiva de pequeno diâmetro, dispostos em um plano conjugado opticamente (confocal) à frente do detector, a fim de eliminar os sinais de reflexão de porções do objeto que estejam fora do foco e permitir a visualização precisa do ponto de interesse.

A microscopia confocal pode ser realizada através da fluorescência, dependente de contrastes exógenos, ou no modo de reflectância. Tradicionalmente, os microscópios confocais de fluorescência têm sido considerados ferramentas importantes no estudo dos processos biológicos celulares. Seu uso para o exame da pele é restrito.

O microscópio confocal de reflectância, por sua vez, representa uma oportunidade única no exame não invasivo da pele, pois dispensa a utilização dos marcadores fluorescentes ou corantes teciduais. A fonte de iluminação utilizada é um laser de baixa potência (30mW) com comprimento de onda próximo ao infravermelho (830nm), incapaz de causar dano tecidual. A resolução alcançada é de 0,5 a 1µm lateralmente e 4-5µm axialmente, com profundidade máxima de visualização entre 200-300µm. O contraste das imagens confocais ocorre devido às variações naturais do índice de refração das organelas e microestruturas nas diferentes camadas da pele (KOLM e BRAUN 2012).

A queratina epidérmica, por exemplo, apresenta diferentes índices de refração dependendo do estado de diferenciação do queratinócito, pois, com

o aumento progressivo do peso molecular da queratina, esta se torna mais refringente, resultando em uma imagem confocal mais brilhante com queratinócitos bem definidos (RAJADHYAKSHA et al. 1995).

A pigmentação melânica na epiderme também tem um índice de refração alto, de fato, mais alto que o dos queratinócitos. Clínica e dermatoscopicamente a melanina é vista como uma coloração preta ou marrom devido a absorção da luz visível. Quando iluminada pela luz infravermelha, a absorção é bem menor. Esta baixa absorção combinada ao seu alto índice de refração leva ao aumento da luz refletida e dispersada e, conseqüentemente, a melanina à microscopia confocal aparece como uma coloração branca e brilhante (RAJADHYAKSHA et al. 2009).

Com a microscopia confocal *in vivo* também é possível a visualização dos eritrócitos e leucócitos dos capilares da papila dérmica e bandas de colágeno na derme.

O microscópio confocal Vivascope 1500®, utilizado neste estudo, é a versão mais moderna do equipamento, produzido pela Lucid-Tech, em Rochester, NY, EUA. Dispõe de lentes objetivas acopladas tanto a um braço rígido – ideal para avaliação completa com mapeamento das lesões e correlação precisa com a dermatoscopia-, como a um *handpiece* móvel (Vivascope 3000), que permite a avaliação mais sumária de lesões em locais em que a anatomia dificulta o acoplamento adequado do braço rígido.

Para a realização do exame, seleciona-se a lesão cutânea de interesse e sobre ela posiciona-se a lente do aparelho utilizando-se um óleo na interface entre a objetiva e a pele. Isso porque suas objetivas funcionam

com imersão em água, óleo ou gel de ultrassom, cujo índice de refração deve ser semelhante ao da epiderme, resultando em menor dispersão da luz. O índice de refração da epiderme é de aproximadamente 1.375 e do estrato córneo é próximo de 1.470. A melanina tem um índice de refração por volta de 1.700. Para obter imagens de qualidade, é necessária a utilização de um fluido de contato com índice de refração entre 1.330 e 1.500 (RAJADHYAKSHA et al. 2009).

O microscópio confocal produz imagens verticais (*stacks*) com a captura de imagens desde a superfície até a profundidade. A distância entre as imagens capturadas e a profundidade máxima do estudo podem ser determinadas pelo examinador através do software de interface do aparelho. Com aumento de 30 vezes, sua imagem resulta em um campo de visão de 0,5 x 0,5 mm. Imagens adjacentes podem ser capturadas sequencialmente, em um mesmo plano (*blocks*), permitindo a formação pelo programa computacional de um mosaico representativo de toda a lesão em determinado plano horizontal podendo abranger uma lesão de até 8 x 8mm (NEHAL et al. 2008; RAJADHYAKSHA et al. 2009) Figura 2.

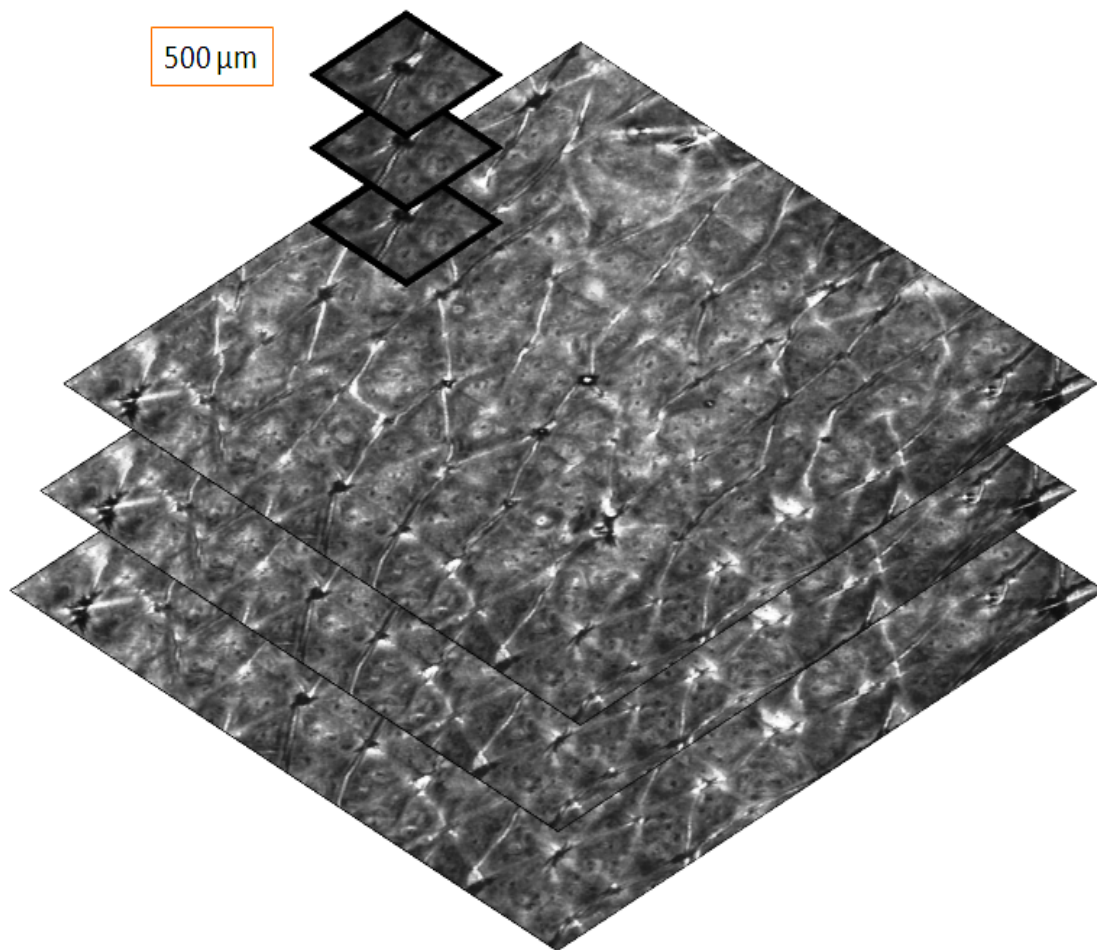


Figura 2 - Microscópio confocal. Tomada de imagens à microscopia confocal. As imagens individuais de 500um x 500um podem ser tomadas em um mesmo plano horizontal, a fim de formar um mosaico de toda a lesão naquela profundidade (BLOCK), ou capturadas em um mesmo ponto com profundidades crescentes (STACK).

1.4.2 Microscopia confocal da pele normal

A camada córnea se apresenta à microscopia confocal de reflectância como um mosaico de células grandes (10 -30 μm) poligonais brilhantes anucleadas, com fissuras e rugas de coloração escura (dermatóglifos). A camada granulosa, por sua vez, apresenta células brilhantes grandes (25 - 35 μm) com citoplasma granuloso e grande núcleo oval escuro. A camada espinhosa apresenta o padrão em "favo de mel" com células poligonais (10 - 25 μm) com núcleo escuro, citoplasma brilhante. A camada suprapapilar é formada por células basais brilhantes contendo melanina e agrupadas na região do topo da papila configurando o padrão em paralelepípedo (*cobblestone*). Na junção dermoepidérmica, os melanócitos e os queratinócitos basais (células pequenas de 7 - 12 μm) apresentam-se em formato redondo, organizados em anéis de células brilhantes ao redor de uma área escura (papila dérmica), que pode apresentar vasos sanguíneos visíveis. Na derme papilar há presença de fibras colágenas reticuladas ou em feixes e, ocasionalmente podem ser visualizados melanófagos ao redor de pequenos vasos. Os melanófagos apresentam-se como células grandes, com bordas mal definidas e brilhantes na derme superior (CALZAVARA-PINTON et al. 2008; NEHAL et al. 2008). Na Figura 3, o aspecto dos padrões honeycomb e cobblestone típicos e os anéis refráteis correspondentes às papilas bem delimitadas – a pele normal vista ao microscópio confocal de reflectância.

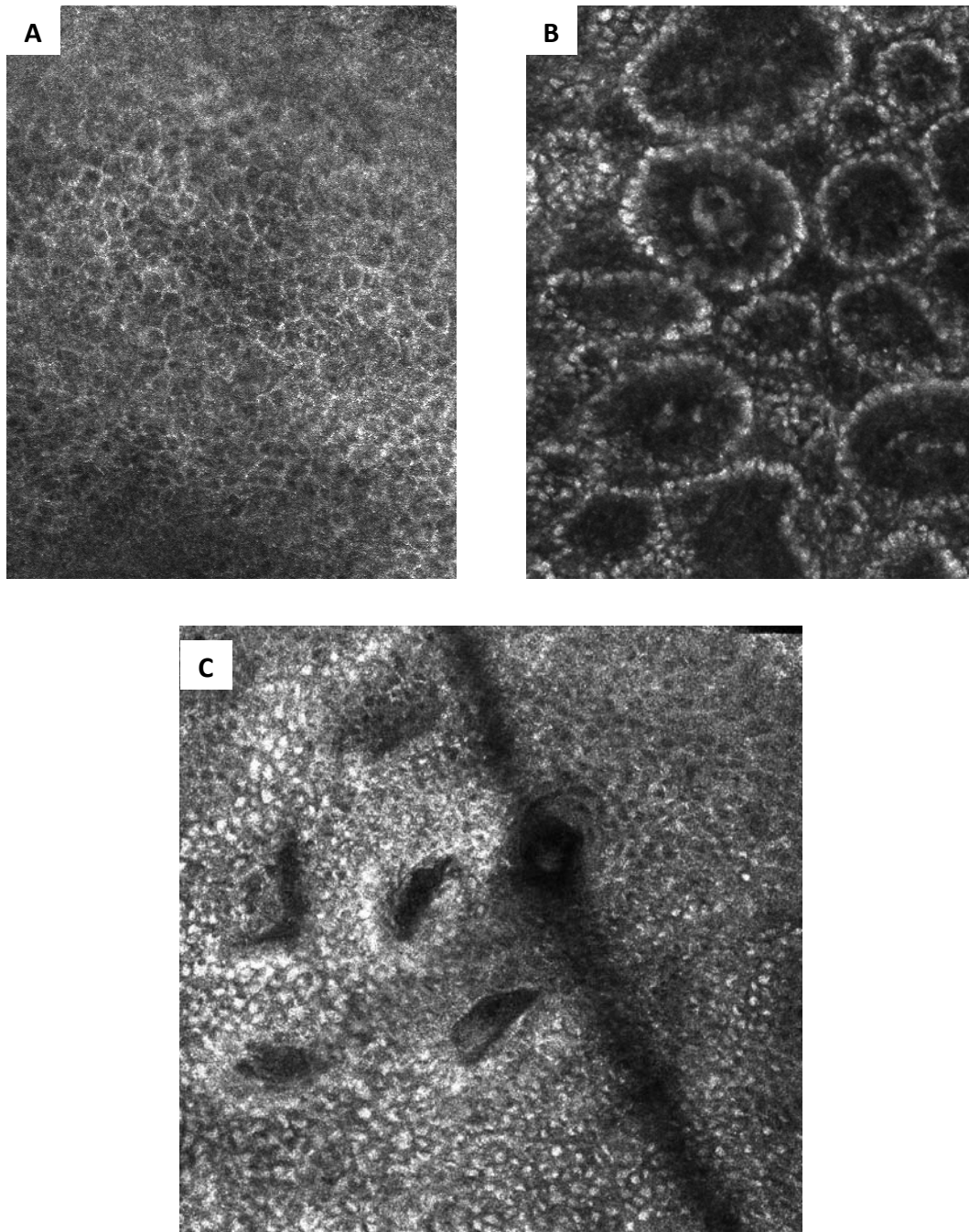


Figura 3 - Aspecto da pele normal à microscopia confocal. Camada de Malpighi observada como padrão *honeycomb* (3A), epiderme suprabasal com aspecto *cobblestone* (pedra de calçamento) (3C) e junção dermoepidérmica com a interface das papilas dérmicas vista como anéis de células refráteis, Papilas demarcadas (3B).

1.4.3 Microscopia confocal das lesões pigmentadas da face

Conforme mencionado anteriormente, o diagnóstico diferencial das lesões pigmentadas da face pode ser difícil de ser realizado clínica e dermatoscopicamente.

Para estes casos, a microscopia confocal tem se revelado um importante método diagnóstico auxiliar. Dois algoritmos foram propostos para o diagnóstico de melanoma (PELLACANI et al. 2007; SEGURA et al. 2009). Um terceiro foi proposto em 2010 especificamente para o melanoma do tipo lentigo maligno (GUITERA et al. 2010a). Estes algoritmos estão resumidos na Tabela 1. Com uma grande série de casos, destaca-se também o trabalho de GUITERA et al. (2012), que propôs algoritmos para o diagnóstico de melanomas e carcinomas basocelulares à microscopia confocal.

Quadro 1 - Algoritmos descritos para diagnóstico de melanoma à microscopia confocal.

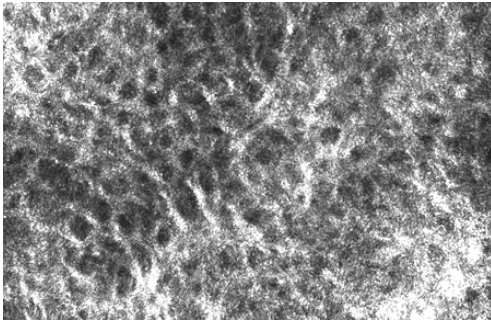
Publicação	Pellacani MM algorithm 2007 (7)	Segura MM algorithm 2009 (8)	Guitera LMM algorithm 2010 (11)
Critérios maiores	Critérios maiores (+2 pontos) • Papilas não demarcadas • Células atípicas na JDE	Critérios maiores (+1 ponto) • Células pagetóides redondas • Células atípicas nucleadas na derme	Critérios maiores (+2 pontos) • Papilas não demarcadas • Células pagetóides redondas grandes (>20 um)
Critérios menores	Critérios menores (+1 ponto) • Células pagetóides redondas • Infiltração pagetoide disseminada • Ninhos cerebriformes • Células nucleadas na derme		Critérios menores (+1 ponto) • >3 células atípicas na JDE (em 5 imagens de 500 um) • Células pagetóides foliculares e/ou células atípicas na JDE • Células atípicas nucleadas na derme
Critérios protetores		Critérios protetores maiores (-1 ponto) • Papilas demarcadas • Células típicas na JDE	Critério protetor menor (-1 ponto) • Padrão honeycomb alargado
Scores	Score ≥ 2 MM; Se 96.3%; Sp 52.1% Score ≥ 3 MM; Se 91.9%; Sp 69.3%	Score > -1 MM; Se 100%; Sp 57.1% Score ≥ 0 MM; Se 86.1%; Sp 95.3%	Score ≥ 2 LMM; Se 85%; Sp 76%

Fonte: CARRERA et al. (2012)

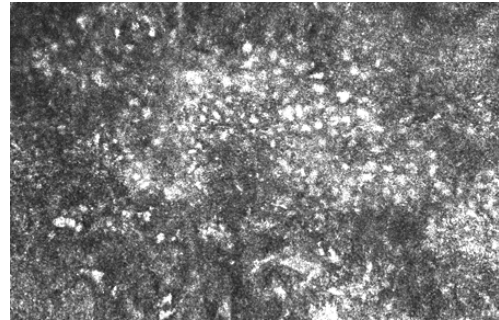
Outros relatos também dedicaram-se à descrição das características específicas do melanoma tipo lentigo maligno e seu diagnóstico diferencial, com séries menores ou relatos de casos (TANNOUS et al. 2002; AHLGRIMM-SIESS et al. 2009; WURM et al. 2012; GUITERA et al 2013; ALARCÓN et al. 2014).

A presença de **células redondas nucleadas na epiderme** e de **papilas não demarcadas** parecem ser os aspectos mais específicos para o diagnóstico dos melanomas (SEGURA et al 2009; GUITERA et al. 2010a). Outros critérios descritos para estas lesões são a presença de **células dendríticas refráteis altas** na epiderme, **padrão de honeycomb ou cobblestone atípicos** ou mesmo **padrão desarranjado na epiderme**, a presença de **células atípicas na junção dermoepidérmica**, a ocorrência de **meshwork atípico**, e o encontro de **ninhos** de células melanocíticas, em especial do tipo *dense and sparse* ou do tipo cerebriforme, observado nos melanomas nodulares. Particularmente nas lesões de melanoma da pele fotoexposta, é observada **proliferação melanocítica ao redor das aberturas foliculares**, ocasional **confluência de melanócitos atípicos** ou mesmo **obliteração da luz folicular**. Ainda, na derme, podem ser observadas **células inflamatórias** e as **plump cells**, que aparecem como corpos refráteis triangulares anucleados e correspondem a melanófagos dérmicos. A presença de **células nucleadas na derme** pode sugerir o diagnóstico de melanoma invasivo (GUITERA et al. 2010a) (Figura 4).

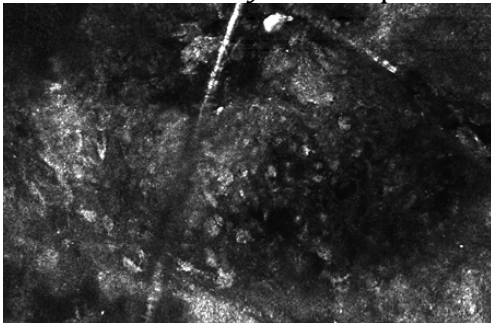
Figura 4 - Principais aspectos de microscopia confocal relacionados ao melanoma



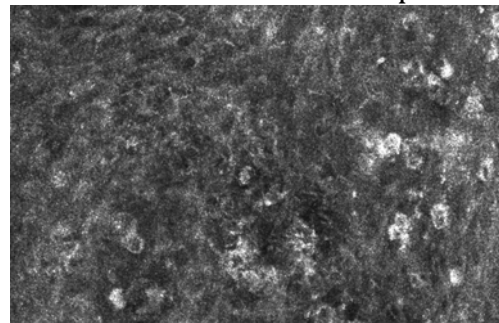
4A - Padrão *Honeycomb* atípico



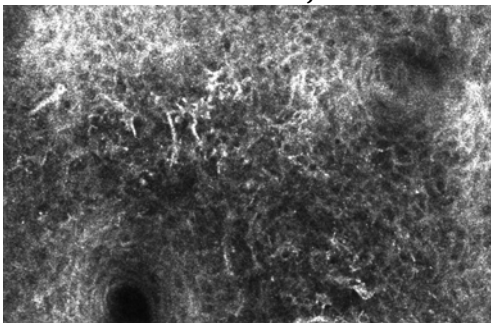
4B - Padrão *Cobblestone* atípico



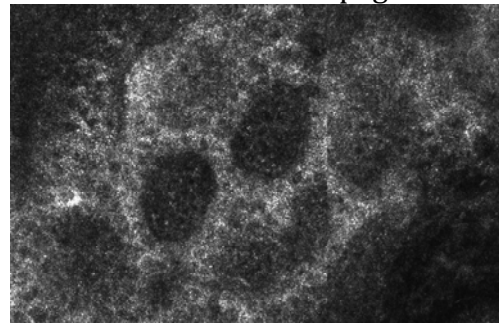
4C - Padrão desarranjado



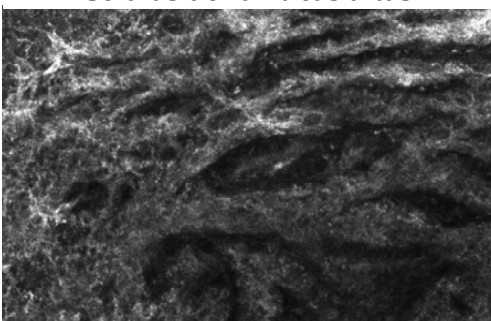
4D - Células redondas pagetóides



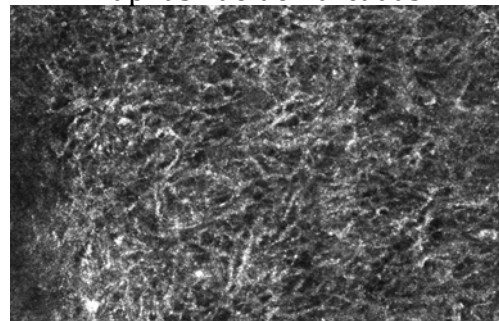
4E - Células dendríticas altas



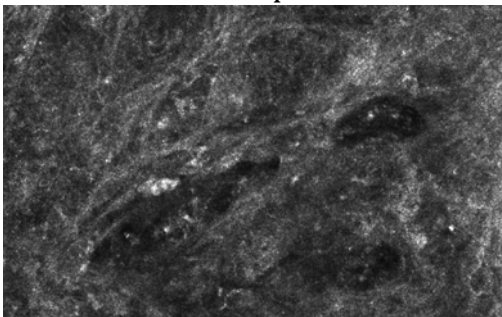
4F - Papilas não demarcadas



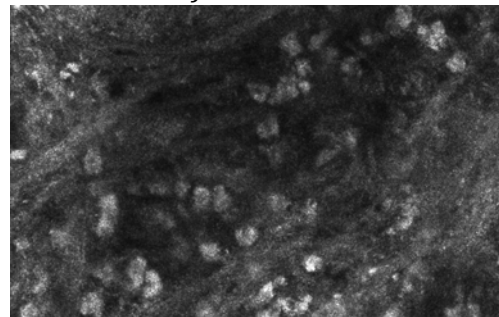
4G - *Meshwork* atípico



4H - *Sheet of cells*



4I - Células atípicas na JDE, nonedged papillae



4J - Células nucleadas na derme

Lentigos solares e queratoses seborreicas planas – e mais raramente melanomas de área fotoexposta-podem apresentar estruturas denominadas ***cord-like***, hiperpigmentação dos queratinócitos basais, e, nos casos de queratoses mais espessas, cistos ***milia-like***, **pseudoaberturas foliculares** ou **projeções bulbosas** (AHLGRIMM-SIESS et al. 2013).

Queratoses líquen-plano símile, por sua vez, podem apresentar remanescentes da lesão inicial, como estruturas *cord-like*, e presença abundante de células inflamatórias e *plump cells* na derme superficial. Não é raro o encontro de células dendríticas refráteis (células de Langerhans) (BASSOLI et al. 2012).

Nas queratoses actínicas pigmentadas, além dos achados que serão descritos a seguir, por vezes podem ser notadas estruturas atribuíveis ao componente lentiginoso destas lesões, como algumas células dendríticas, estruturas *cord-like*, e hiperpigmentação dos queratinócitos basais (ULRICH e ASTNER 2012; WURM et al. 2012).

1.4.4 Microscopia confocal das lesões não pigmentadas da face

A avaliação de tumores cutâneos epiteliais é favorecida pela microscopia confocal pela excelente visualização estrutural da epiderme que ela proporciona. Dada a localização superficial destes tumores, a limitação da microscopia confocal na análise de processos dérmicos não constitui obstáculo para o diagnóstico destas lesões (KOLM e BRAUN 2012)

Critérios diagnósticos precisos foram estabelecidos para carcinomas basocelulares. São eles: **blocos de células monomórficas com núcleos**

alongados polarizados ou paliçada periférica; clefting entre estes blocos de células e o estroma tumoral adjacente; **fluxo leucocitário** ativado lento e **vascularização proeminente (linear, paralela à epiderme)**; desarranjo epidérmico variável; nos casos de carcinomas basocelulares hipopigmentados, a presença de ilhas tumorais pode ser sugerida pela visualização de silhuetas escuras (**dark sillouettes**), circundadas por fibras espessas de colágeno. A polarização de núcleos alongados de queratinócitos adjacentes às ilhas tumorais (**streaming**) é um achado altamente específico (GUITERA et al. 2012).

Um estudo recente com 88 lesões descreveu as diferenças observadas entre três subtipos de carcinomas basocelulares – superficial, nodular e infiltrativo. Os critérios mais relevantes para as lesões do tipo superficial foram *streaming* e cordões em conexão com a epiderme; para as lesões nodulares, grandes ilhas tumorais de células basalóides; para as lesões infiltrativas, silhuetas escuras (LONGO et al. 2014).

O diagnóstico diferencial clínico entre queratose actínica e carcinoma espinocelular é, por vezes, um desafio. Do ponto de vista da microscopia confocal, também não é simples de ser realizado. Nas lesões de queratoses actínicas, pleomorfismo e desarranjo epidérmico podem ser vistos, acompanhados de hiperqueratose, paraqueratose e desprendimento de corneócitos, visualizada como **grandes células redondas refráteis na epiderme**. Nos carcinomas espinocelulares, a hiperqueratose e o desarranjo epidérmico são mais severos, e a paraqueratose, menos frequente. Agregados de queratinócitos atípicos e raramente pérolas córneas podem

ser vistos na junção dermoepidérmica e na porção superficial da derme, alcançada pelo método (RISHPON et al. 2009). Uma publicação muito recente sugeriu critérios para diferenciação entre estas situações (PEPPELMAN et al. 2014).

Recentemente, o grupo do Dr Rabinovitz publicou uma sequência de estudos dos padrões vasculares específicos dos tumores de pele não-melanoma. Destacam-se os **vasos intrapapilares perpendiculares à epiderme**, observados na Doença de Bowen (AHLGRIMM-SIESS et al. 2010a e b; AHLGRIMM-SIESS et al. 2011).

2 JUSTIFICATIVA

Este trabalho tem por meta estudar as bases da microscopia confocal das neoplasias cutâneas da face, baseando-se nas características dermatoscópicas e nos achados histopatológicos convencionais e em cortes transversais, utilizando a experiência prévia do trabalho realizado por Rezze. REZZE et al. (2006a) realizaram um trabalho pioneiro com o objetivo de correlacionar algumas das características dermatoscópicas com os achados histopatológicos em cortes transversais em lesões de melanoma cutâneo. A importância deste trabalho foi a obtenção de uma metodologia eficiente para esta análise coplanar.

Na prática, a microscopia confocal *in vivo* é um exame de difícil interpretação. Seus padrões diagnósticos ainda não foram amplamente definidos e sua aplicação requer treinamento e uma longa curva de aprendizado. Assim, a realização de estudos que beneficiem a compreensão morfológica dos seus achados tem grande relevância, pois poderão contribuir com informações valiosas no desenvolvimento de um método diagnóstico considerado promissor e que vem se estabelecendo de maneira crescente como parte da rotina de dermatologistas dedicados ao estudo das neoplasias cutâneas nos grandes centros mundiais.

A comparação entre a microscopia confocal *in vivo*, a histopatologia em cortes transversais e a dermatoscopia nas lesões da face, como proposto neste estudo, ainda não foi realizada e tem especial interesse pela

particularidade da dermatoscopia nesta região anatômica. Ao compararmos três métodos de imagem complementares e com a mesma perspectiva, esperamos elucidar e ilustrar a relação entre os diversos métodos, ponderando o valor de critérios mais ou menos robustos e fornecendo ferramentas adicionais para o diagnóstico de lesões que são extremamente duvidosas e incomparáveis à dermatoscopia, por vezes poupando o paciente de biópsias e exérese cirúrgicas desnecessárias. Esperamos, desta maneira, contribuir na definição e comprovação de critérios diagnósticos que atualmente estão sendo estudados.

Ainda, espera-se que a demonstração da relação entre microscopia confocal *in vivo* e histopatologia obtidas num mesmo plano e do impacto do uso desse recurso na rotina sirvam como validação da empregabilidade do método como importante ferramenta diagnóstica e de determinação de conduta.

3 OBJETIVOS

- 1 Identificar os achados celulares e arquiteturais das lesões cutâneas da face observados no exame de microscopia confocal *in vivo* e descrever padrões morfológicos para cada grupo de lesões (lentigo maligno/melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, queratose actínica, queratose líquen plano símile, lentigo solar).
- 2 Analisar as frequências dos achados da microscopia confocal *in vivo*, características dermatoscópicas e histopatológicas em cortes convencionais e transversais.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

Neste estudo, foram incluídas lesões na face de pacientes provenientes do Departamento de Oncologia Cutânea do A.C. Camargo Cancer Center, que realizaram exame de microscopia confocal de maio de 2011 a novembro de 2013. Foram incluídos 142 pacientes que preencheram os critérios, cujas documentação fotográfica, imagens de microscopia confocal e histopatologia foram avaliadas.

4.1.1 Critérios de Inclusão

- 1 Pacientes submetidos a exame de microscopia confocal para avaliação de neoplasias da face durante o período do estudo, cujo diagnóstico dermatoscópico fosse sugestivo de melanoma cutâneo, lentigo solar, queratose líquen plano símile, queratose actínica, carcinoma basocelular ou carcinoma espinocelular.
- 2 Os casos em que os pacientes concordaram com o estudo e assinaram o termo de consentimento pós-informado;

4.1.2 Critérios de Exclusão

- 1 Pacientes que não desejaram participar da pesquisa;
- 2 Lesões não localizadas estritamente na face (cervicais ou do couro cabeludo).

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Os pacientes a serem submetidos a exame de microscopia confocal foram selecionados durante suas consultas médicas realizadas no Departamento de Oncologia Cutânea do A.C. Camargo Cancer Center. Após o consentimento pós-informado assinado (Anexo 1), as informações referentes aos pacientes foram registradas em um protocolo preenchido durante a consulta médica. Foram incluídos: a identificação, os dados demográficos, antecedentes pessoais, antecedentes familiares e informações relativas à história clínica.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 Dermatoscopia e Microscopia Confocal

Após a coleta dos dados iniciais, os pacientes foram submetidos ao exame clínico, dermatoscópico e de microscopia confocal. O exame dermatoscópico e o exame de microscopia confocal *in vivo* foram realizados nas lesões selecionadas utilizando-se câmera digital Sony® Cyber Shot DSC-W290 12.1 MP acoplado ao dermatoscópio DermLite II Pro HR

(DermLite®) com uso do adaptador (DermLite® II/III adapters) e o VivaScope® 1500 e VivaCam® Dermoscope (Lucid-Tech, Rochester, New York, EUA) respectivamente. As lesões com suspeita de melanoma, carcinoma basocelular ou carcinoma espinocelular foram excisadas cirurgicamente e encaminhadas para o exame anatomopatológico seguindo a rotina do Departamento de anatomia Patológica do A.C. Camargo Cancer Center.

As lesões com diagnóstico clínico claro de queratose líquen plano símile e lentigo solar não foram necessariamente excisadas por apresentarem caráter benigno; aquelas clinicamente diagnosticadas como queratoses actínicas também foram submetidas ao tratamento convencional realizado no serviço (criocirurgia ou shaving), somente sendo analisadas histopatologicamente quando conveniente para o doente. Nos casos sem exame anatomopatológico, apenas os exames clínico, dermatoscópico e de microscopia confocal foram comparados. O diagnóstico considerado, nestes casos, foi aquele constante no prontuário do paciente.

O método dermatoscópico utilizado foi o de STOLZ et al. (2002) para a face e de análise de padrões (PEHAMBERGER et al. 1993). Os critérios avaliados à dermatoscopia e sua definição constam no Anexo 2 e estão detalhados no Quadro 2. Foram aferidos 16 critérios dermatoscópicos, registrados como variáveis categóricas dicotômicas (0 para ausência e 1 para presença). A análise da imagem dermatoscópica foi realizada de maneira cega e independente, sem acesso a dados do paciente, diagnóstico ou dados de microscopia confocal.

Quadro 2 - Definição dos critérios dermatoscópicos utilizados

Dermatoscopia	Definição
Estruturas anulares-granulares	Múltiplos pontos marrons ou azuis-acinzentados a redor do óstio folicular, com aparência anular-granular.A
Pigmentação folicular assimétrica	Círculos ou anéis de pigmentação cinza distribuídos de maneira assimétrica em torno dos óstios foliculares. Podem conter um círculo ou ponto interno.A
Estruturas romboidais	Áreas espessadas de pigmentação ao redor do óstio folicular com uma aparência rombóide (losango).A
Pigmented target –like structure	Presença de um ponto escuro (não sendo pêlo) dentro do círculo escuro formado por um folículo hiperpigmentado. B
Peppering/ regressão	Granulações acinzentadas esparsas/ Áreas claras (mais claras que a pele adjacente).A
Blotch	Área hiperpigmentada sem estruturas. Na face, corresponde à obliteração folicular. B
Vasos arboriformes	Vasos espessados e ramificados, de aspecto semelhante aos ramos de uma árvore.A
Ulceração	Área desnuda de pele, geralmente recoberta por crosta serohemática. C
Ninhos ovóides azuis-acinzentados	Áreas ovóides ou alongadas confluentes, azuis acinzentadas, maiores do que glóbulos e não visivelmente conectadas com o corpo pigmentado do tumor. C
Áreas em folha/ áreas em raio de roda	Extensões bulbosas castanho-acinzentadas em padrão semelhante à folha de bordo. / Projeções pigmentadas radiais, geralmente encontrando-se em um eixo central. C
Fingerprinting/geleia/traça	Finas linhas castanhas paralelas lembrando impressão digital/Borda bem delimitada com concavidades irregulares.C
Cistos milia-like	Estruturas redondas amarelas ou brancas, correspondendo a cistos intraepidérmicos de queratina. C
Pseudoaberturas foliculares	Estruturas redondas, castanhas ou negras, correspondendo a invaginações epidérmicas. C
Vasos hairpin/twisted looped	Voltas de capilares alongados distintos, por vezes com halo claro ao redor. C
Escama	Área esbranquiçada queratótica. A
Pseuorrede vermelha	Padrão vascular em forma de losango ocupando os espaços interfoliculares.B

SOYER et al. (2011)

PRALONG et al. (2012)

MALVEHY et al.(2009)

O exame de microscopia confocal foi reavaliado retrospectivamente, de maneira cega para dados do paciente, para dermatoscopia e para o diagnóstico histopatológico, segundo os 26 critérios descritos no Anexo 3 e definidos no Quadro 3. Foram empregados termos previamente estabelecidos no Consenso de Terminologia da Microscopia Confocal (PELLACANI et al. 2009).

Quadro 3 - Definição dos critérios de microscopia confocal aplicados

Microscopia Confocal	Definição
Células altas redondas nucleadas	Células grandes nucleadas com núcleo escuro e citoplasma brilhante nas camadas epidérmicas suprabasais.
Células altas dendríticas	Células brilhantes, por vezes nucleadas, com ramificações dendríticas nas camadas epidérmicas suprabasais.
Padrão honeycomb atípico	Irregularidade no tamanho das células e na espessura dos contornos do padrão honeycomb epidérmico.
Padrão cobblestone atípico	Irregularidade no tamanho e ou refratividade das células do padrão de cobblestone epidérmico.
Padrão desarranjado	Desarranjo da arquitetura das camadas superficiais com estruturas granulosas irregularmente distribuídas.
Streaming	Alongamento dos queratinócitos e polarização dos núcleos ao longo de um mesmo eixo.
Dark sillouettes	Estruturas redondas ou ovais, cordonosas ou lobuladas ao nível da JDE ou derme superficial mais escuras que a epiderme ou derme adjacentes
Pseudo aberturas foliculares	Invaginações escuras na epiderme
Cistos milia-like	Estruturas intraepidérmicas redondas grandes refráteis e bem delimitadas
Projeções bulbosas	Estruturas redondas ou ovais contíguas à epiderme e aos cords
Cord-like structures	Estruturas tubulares brilhantes entrelaçadas ou paralelas na JDE com células brilhantes agregadas de contornos imprecisos
Células atípicas na junção dermo-epidérmica	Grandes células (pelo menos duas vezes o diâmetro dos queratinócitos) refráteis com núcleos escuros na camada basal.
Papilas demarcadas	Papila dérmica rodeada por um anel de células brilhantes monomórficas, contrastantes com o fundo escuro.
Papilas não-demarcadas	Papila dérmica sem anel de células refráteis, mas delimitada por células refráteis grandes.
Meshwork	Trama da junção dermoepidérmica observada quando esta se encontra espessada por conta da proliferação celular
Sheets of cells (dendríticas ou redondas)	Células contíguas (mas não agregadas) na transição dermoepidérmica distribuídas no mesmo plano com perda das papilas dérmicas.
Infiltração perifolicular (sunflower)	Disposição radial de células atípicas ao redor do óstio folicular, semelhante a pétalas de um girassol
Ninhos	Presença de agregados bem delimitados de células refráteis.
Colágeno espesso	Bandas de estruturas amorfas ou fibrilares unidas em feixes grandes.
Elastose solar	Fibras dérmicas levemente refráteis de aspecto frouxo
Ilhas tumorais	Estruturas redondas ou ovais, cordonosas ou lobuladas ao nível da JDE ou derme superficial, brilhantes e bem delimitadas
Células inflamatórias	Pequenos pontos brilhantes e pequenas células com citoplasma hiperrefrátil.
Plump cells	Células disformes refráteis, com boras mal delimitadas e usualmente sem núcleo visível, por vezes agregadas nas papilas dérmicas.
Células nucleadas na derme	Células redondas ou triangulares com citoplasma brilhante bem demarcado e núcleo escuro evidente infiltrando a papila dérmica.
Vasos perpendiculares atravessando as papilas	Vasos sanguíneos dilatados na derme papilar que correm perpendicularmente ao plano horizontal da RCM.
Vasos lineares paralelos a epiderme (canaliculares)	Vasos sanguíneos alongados, tortuosos e dilatados orientados paralelamente à superfície da pele.

Nas situações em que a técnica permitiu, foi realizado o armazenamento das imagens em 3 diferentes níveis da epiderme: camada córnea/granulosa, espinhosa/suprabasal e junção dermoepidérmica/derme papilar. Em outras situações, porém, utilizamos a documentação que foi possível, considerando as dificuldades técnicas de certas áreas da face ou de comodidade do paciente, como por exemplo lesões nasais ou palpebrais, casos em que teve de ser utilizado o aparelho *handheld*, capaz de registrar apenas imagens isoladas.

Uma amostra de 20% dos casos foi selecionada por sorteio e reavaliada quanto à presença dos critérios dermatoscópico e de microscopia confocal, 4 meses após a primeira avaliação. Esta nova análise foi utilizada para o cálculo do Índice de Cohen Kappa de concordância interobservacional.

4.3.2 Exame Histopatológico de Cortes Transversais e Convencionais

As peças oriundas das biópsias e exérese foram processadas segundo o protocolo padrão do Departamento de Anatomia Patológica, o diagnóstico definitivo da lesão foi estabelecido, e os pacientes foram tratados seguindo as condutas do Serviço.

Nos casos em que a quantidade de material foi suficiente para tal, um fragmento representativo do bloco foi reincluído para secções transversais. Nos casos em que o material for escasso para reinclusão e secção transversal, foi feita apenas a análise histológica longitudinal convencional.

Os espécimes foram submetidos a nova avaliação por dois patologistas (C.P. e M.P.), para verificação da presença de alguns aspectos específicos, relacionados a achados de interesse à dermatoscopia e microscopia confocal. Estes aspectos estão detalhados no Anexo 4.

Alguns casos tiveram seus exames realizados em outros Serviços. Nestes casos, dispusemos apenas do diagnóstico anatomopatológico final.

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Para responder aos objetivos do estudo foram utilizadas, além de técnicas básicas de análise exploratória de dados como frequência absoluta e relativa, outras seis técnicas de análise estatística: o Teste Exato de Qui-Quadrado para Independência, a Regressão Logística, o Índice Cohen de Kappa, medidas de avaliação diagnóstica, como sensibilidade e especificidade, pesquisa de Multicolinearidade e cálculo do coeficiente de correlação de Pearson.

O Índice Cohen de Kappa foi aplicado para avaliar a concordância entre duas avaliações realizadas num intervalo de 4 meses. O valor k informa a proporção de concordância não aleatória (além da esperada pelo acaso) entre observadores ou medidas da mesma variável categórica, e seu valor varia de "menos 1" (completo desacordo) a "mais 1" (concordância total). Se a medida concorda mais frequentemente do que seria esperado pelo acaso, então o índice k é positivo; se a concordância é completa $k = 1$.

Zero indica o mesmo que leituras feitas ao acaso. O Quadro 4 apresenta os valores do k e respectivas interpretações.

Quadro 4 - Interpretações dos valores do Índice de Cohen Kappa

Kappa	Concordância
<0.00	Nenhuma
0.00 - 0.20	Leve
0.21 - 0.40	Justa
0.41 - 0.6	Moderada
0.61 - 0.80	Boa
0.81 - 0.99	Ótima
1	Perfeita

Fonte: Adaptado de LANDIS e KOCH (1977)

O Teste Exato de Qui Quadrado para Independência foi utilizado para avaliar, estatisticamente e de forma bivariada, a associação (dependência) entre duas variáveis categóricas. Foi utilizado para encontrar associações entre critérios dermatoscópicos e de microscopia confocal e entre cada um destes e a histopatologia. Em caso de baixa frequência de categoria utiliza-se testes exatos como, por exemplo, o teste exato de Fisher para independência de variáveis com duas categorias. Quando falamos em tabelas de RxC categorias é bastante comum o uso do teste exato de Qui-quadrado baseado no método de Radlow e Alf (RADLOW e ALF 1975).

Já a Regressão Logística Univariada foi utilizada para avaliar o efeito das características (dermatoscópicas e microscópicas) na ocorrência de

cada categoria do diagnóstico histopatológico (padrão ouro), através da obtenção do *odds ratio*.

Foi realizado cálculo do coeficiente de correlação de Pearson, do cruzamento entre as características de dermatoscopia, de microscopia confocal, entre as características destes dois exames e entre estes e a histopatologia.

A fim de avaliar a multicolinearidade dos critérios analisados e a eventual interferência nos resultados, foi realizada regressão linear múltipla para obtenção dos valores de VIF (Fator de Inflação da Variância) e Tolerância. VIF <10 e Tolerância >0,1 indicam que a colinearidade entre as variáveis não foi significativa a ponto de interferir nos resultados.

Todos os testes de hipóteses desenvolvidos consideraram uma significância de 5%, isto é, a hipótese nula foi rejeitada quando p-valor foi menor ou igual a 0,05

5 RESULTADOS

Foram incluídos 142 casos no total, sendo 54 carcinomas basocelulares, 28 melanomas, 38 queratoses actínicas, sendo 16 pigmentadas, 8 queratoses líquen-plano símile, 7 lentigos solares e 4 carcinomas espinocelulares. Três casos não receberam diagnóstico clínico ou anatomopatológico.

A Tabela 1 detalha as frequências das características clínicas analisadas, como sexo, gênero, idade ao diagnóstico, localização das lesões e diagnóstico. As pacientes do sexo feminino corresponderam a 58% dos casos (n=82), a idade média foi de 62 anos, variando de 6 a 88, e a localização preferencial das lesões foi nariz (32,4%), malar (31,7%), fronte (17,1%), mento (7,7%) e outros/ não disponível (10,6%).

Tabela 1 - Características clínicas da população do estudo

5a) Faixa etária

Faixa etária (anos)	Quantidade	%
>60	80	56,3%
20 a 40	7	4,9%
40 a 60	47	33,1%
<20	2	1,4%
N/D	6	4,2%
Total Geral	142	100,0%

5b) Sexo

Sexo	Quantidade	%
Feminino	82	57,7%
Masculino	60	42,3%
Total Geral	142	100,0%

5c) Localização da lesão

Localização	Quantidade	%
Nariz	46	32,4%
Malar	45	31,7%
Fronte	25	17,6%
Mento	11	7,7%
Outros	4	2,8%
N/D	11	7,7%
Total Geral	142	100,0%

5d) Grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Quantidade	%
CBC	54	38,0%
MM	28	19,7%
QA	22	15,5%
Qap	16	11,3%
LPLK	8	5,6%
LS	7	4,9%
CEC	4	2,8%
N/D	3	2,1%
Total Geral	142	100,0%

Dentre os 142 pacientes, 136 foram submetidos a análise dermatoscópica.

O índice kappa calculado para averiguar a concordância entre as duas avaliações realizadas para os critérios dermatoscópicos foi de 0,85, sendo considerada ótima concordância. Os índices de Cohen Kappa calculados individualmente para cada critério encontram-se no Anexo 5.

A frequência dos diferentes achados dermatoscópicos para cada um dos grupos diagnósticos analisados encontram-se detalhadas na Tabela 2 e ilustradas nas Figuras 5 a 10. Este tipo de gráfico, chamado gráfico de radar, permite a visualização da distribuição dos caracteres dermatoscópicos e de microscopia confocal analisados. Cada eixo radial representa uma característica analisada e cada circunferência representa 20%, progressivamente, até o quinto círculo externo, que representa 100%. Para esta representação gráfica, os diagnósticos de carcinoma espinocelular, em número reduzido, foram agrupados às queratoses actínicas não pigmentadas.

Tabela 2 – Frequência das características dermatoscópicas nos diferentes grupos diagnósticos

	estruturas anulares granulares	pigmentação folicular assimétrica	estruturas romboidais	target-like	peppering/ regressão	blotch	vasos arboriformes	ulceração	ninhos ovóides	áreas em folha/ áreas em raio de roda	fingerprinting/geleia/trac-a	cistos milia-like	pseudoaberturas foliculares	vasos hairpin/twisted looped	escama	pseudorrede vermelha
CBC	0%	0%	0%	0%	2%	6%	65%	25%	35%	27%	2%	0%	0%	10%	37%	12%
CEC	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	25%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%	50%
LPLK	50%	25%	13%	0%	63%	0%	0%	13%	0%	0%	38%	25%	25%	0%	38%	25%
LS	29%	0%	0%	0%	0%	0%	29%	0%	0%	0%	57%	0%	0%	0%	14%	0%
MM	88%	88%	73%	42%	54%	38%	8%	4%	0%	0%	19%	0%	0%	4%	15%	38%
QA	5%	0%	0%	0%	5%	0%	38%	5%	0%	0%	5%	0%	0%	0%	43%	57%
Qap	56%	50%	13%	6%	56%	6%	25%	0%	6%	13%	31%	6%	0%	0%	44%	38%
Total	29%	25%	17%	9%	23%	11%	37%	13%	14%	12%	14%	2%	2%	5%	35%	29%

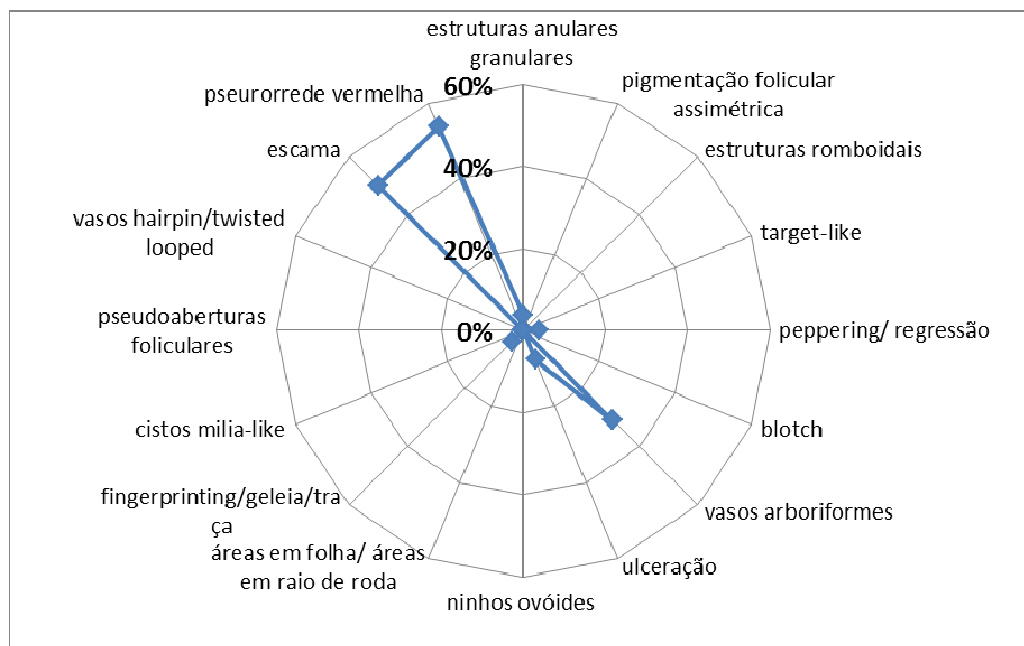


Figura 5 - Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de queratose actínica e carcinoma espinocelular.

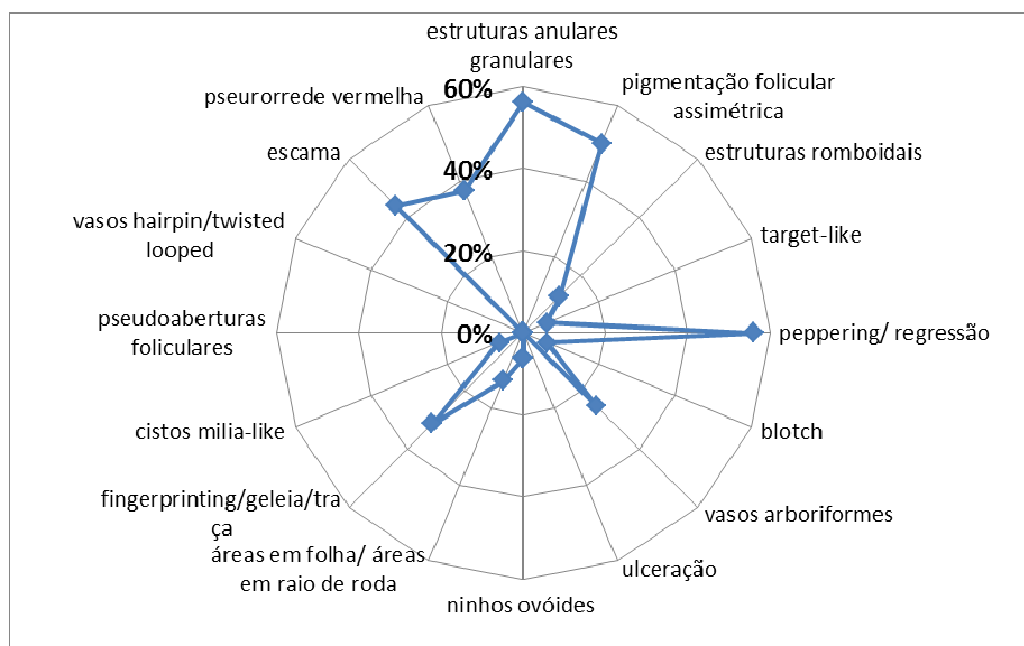


Figura 6 - Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de queratose actínica pigmentada.

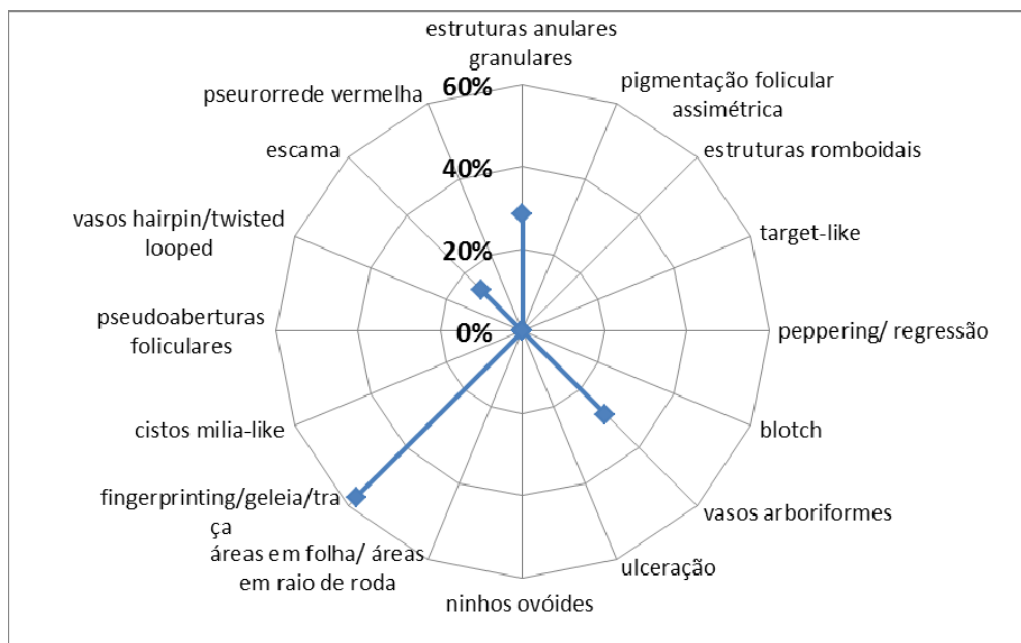


Figura 7 - Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de lentigo solar.

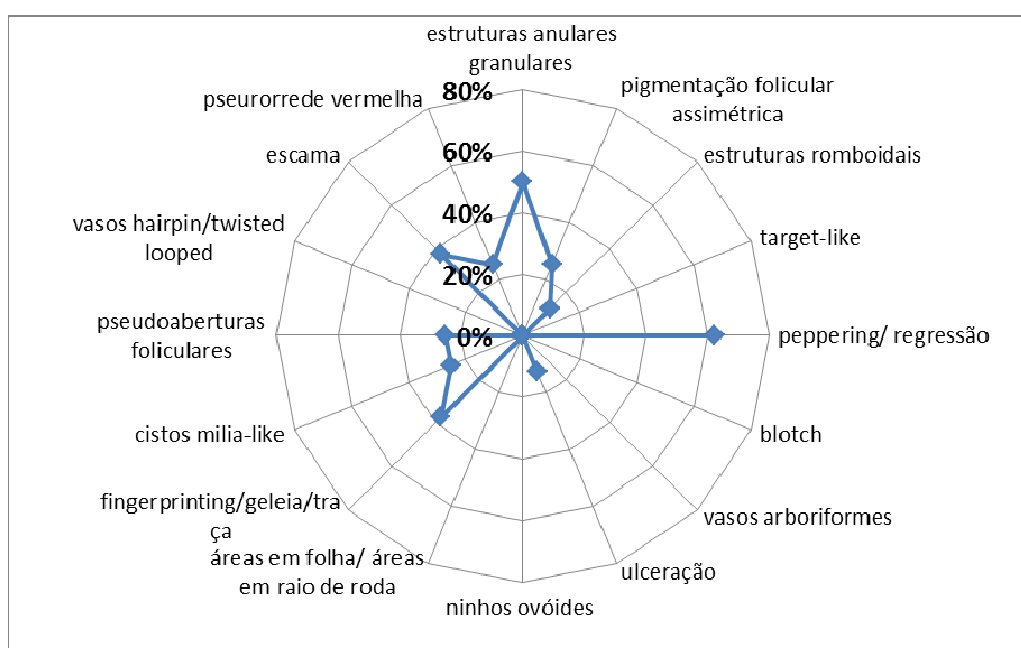


Figura 8 - Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de queratose líquen plano-like.

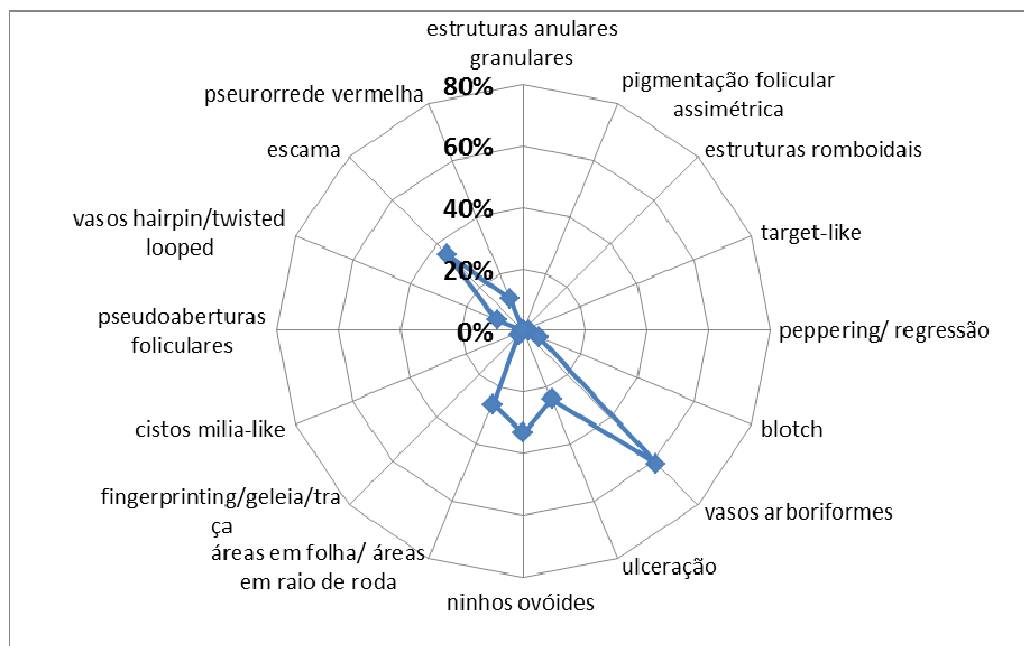


Figura 9 - Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de carcinoma basocelular.

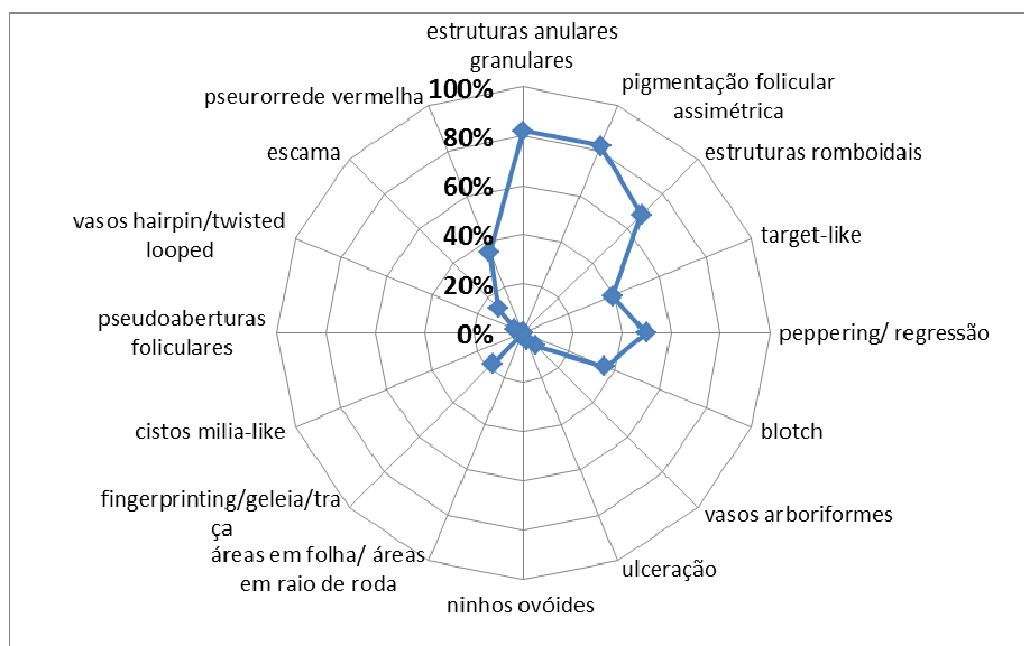


Figura 10 - Frequência das características dermatoscópicas analisadas nas lesões de melanoma.

Na Tabela 3, observa-se a frequência de cada um dos diagnósticos dentre os casos que apresentaram os diferentes caracteres à dermatoscopia.

A associação entre as características dermatoscópicas analisadas e os diferentes tipos de lesões na face foi analisada através do teste exato de Chi Quadrado e Regressão Logística.

Dentre as 16 variáveis do exame dermatoscópico pesquisadas, detectou-se associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de CBC para vasos arboriformes, ulceração, ninhos ovóides e áreas em folha/raio de roda.

Estruturas anulares-granulares, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e target like, *peppering*, *fingerprinting*, sinal da geleia, borda em mordida de traça e pseudorrede vermelha foram estatisticamente menos frequentes nestes casos.

Escamas foram estatisticamente mais associadas ao diagnóstico de CEC; *peppering*, cistos milia-like e pseudoaberturas foliculares com LPLK; *Fingerprinting*, sinal da geleia e borda em mordida de traça com LS; pseudorrede vermelha foi mais frequente e estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e *peppering* estatisticamente menos frequentes em QAs.

Estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica e *peppering* tiveram associação com o diagnóstico de QAP com relevância estatística. Nos pacientes com diagnóstico de melanoma, foi mais frequente o encontro de estruturas anulares-granulares, pigmentação folicular

assimétrica, estruturas romboidais e *target-like*, a presença de *peppering* e *blotch*. Nestes mesmos pacientes, foi menos comum o encontro de vasos arboriformes, áreas em folha/raio de roda, ninhos ovoides azuis-acinzentados e escamas, com significância estatística. A Tabela 4 detalha estes resultados. As associações estatisticamente significativas estão em vermelho.

Tabela 3 - Frequência dos diagnósticos entre os casos que apresentaram os diferentes critérios dermatoscópicos

	estruturas anulares granulares	pigmentação folicular assimétrica	estruturas romboidais	target-like	peppering/ regressão	blotch	vasos arboriformes	ulceração	ninhos ovóides	áreas em folha/ áreas em raio de roda	fingerprintin g/geleia/traç a	cistos milia-like	pseudoaberturas foliculares	vasos hairpin/twisted looped	escama	pseuorrede vermelha
CBC	0%	0%	0%	0%	3%	21%	67%	76%	95%	88%	5%	0%	0%	83%	40%	16%
CEC	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	6%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	9%	5%
LPLK	10%	6%	5%	0%	17%	0%	0%	6%	0%	0%	16%	67%	100%	0%	6%	5%
LS	5%	0%	0%	0%	0%	0%	4%	0%	0%	0%	21%	0%	0%	0%	2%	0%
MM	59%	70%	86%	92%	47%	71%	4%	6%	0%	0%	26%	0%	0%	17%	9%	26%
QA	3%	0%	0%	0%	3%	0%	16%	6%	0%	0%	5%	0%	0%	0%	19%	32%
Qap	23%	24%	9%	8%	30%	7%	8%	0%	5%	13%	26%	33%	0%	0%	15%	16%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 4 - Associações de critérios dermatoscópicos com os diferentes diagnósticos – Teste Exato de Chi-Quadrado (Radlow).

Variável	Categoria	Estatística	CBC			CEC			LPLK			LS			MM			QA			QAP		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor
Estruturas anulares granulares	0	N	45	51	0,0000	92	4	0,3236	92	4	0,2278	91	5	1,0000	93	3	0,0000	76	20	0,0075	90	6	0,0079
		% linha	47	53		96	4		96	4		95	5		97	3		79	21		94	6	
	1	N	39	0		39	0		35	4		37	2		16	23		38	1		30	9	
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR	0	% linha	100	0	0,0000	100	0	0,5719	90	10	1,0000	95	5	0,1947	41	59	0,0000	97	3	0,0040	77	23	0,0161
		% linha	52	51		99	4		97	6		96	7		100	3		82	21		95	8	
	1	N	33	0		33	0		94	6		93	7		97	3		80	20		92	8	
ESTRUTURAS ROMBOIDAIS	0	% linha	100	0	0,0001	100	0	0,6120	31	2		33	0		10	23		33	0		25	8	
		% linha	63	51		110	4		94	6	1,0000	107	7	0,3656	30	70	0,0000	100	0	0,0463	76	24	0,7447
	1	N	22	0		96	4		94	6		94	6		107	7		93	21		100	14	
Target-like	0	% linha	100	0	0,0095	100	0	1,0000	22	0		22	0		3	19		82	18		88	12	
		% linha	73	51		120	4		95	5	0,6162	100	0	0,6328	14	86	0,0000	100	0	0,2124	91	9	1,0000
	1	N	27	41		97	3		116	8		117	7		109	15		103	21		109	15	
PEPPER/ING/ REGRESSÃO	0	% linha	100	0	0,0000	100	0	0,5755	94	6		94	6		88	12		83	17		88	12	
		% linha	56	50		102	4		12	0	0,0132	12	0		1	11		12	0		11	1	
	1	N	29	1		30	0		100	0		100	0	0,2091	92	100	0,0001	100	0	0,0442	92	8	
BLOTCH	0	% linha	97	3	0,2501	100	0	1,0000	97	3		93	7		89	11		81	19		93	7	
		% linha	74	48		118	4		25	5		30	0		16	14		29	1		21	9	
	1	N	61	39		97	3		83	17	0,6015	100	0	0,6123	53	47	0,0000	97	3	0,1263	70	30	0,7023
VASOS ARBORIFORMES	0	% linha	79	21	0,0000	100	0	0,2963	114	8		115	7		106	16		101	21		107	15	
		% linha	68	18		82	4		93	7	0,0511	94	6	0,7148	87	13	0,0005	83	17	1,0000	88	12	
	1	N	79	21		95	5		14	0		14	0		4	10		14	0		13	1	
ULCERAÇÃO	0	% linha	81	38	0,0006	116	3	1,0000	100	0		100	0		29	71		100	0		93	7	
		% linha	68	32		97	3		78	8	0,0511	81	5	0,7148	62	24	0,0005	73	13	1,0000	74	12	0,4108
	1	N	17	33		50	0		91	9		94	6		72	28		85	15		86	14	
NINHOS OVÓIDES	0	% linha	84	33	0,0000	113	4	0,6375	50	0		48	2		42	8		46	4		46	4	
		% linha	72	28		97	3		100	0		96	4		84	16		84	16		92	8	
	1	N	1	18		19	0		112	7	1,0000	112	7	0,5958	94	25	0,1939	99	20	0,3122	103	16	0,2201
ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIO DE RODA	0	% linha	83	37	0,0000	116	4	1,0000	94	6		94	6		79	21		83	17		87	13	
		% linha	69	31		97	3		16	1		17	0		16	1		16	1		17	0	
	1	N	2	14		16	0		100	0		100	0		94	6		78	22		88	12	
FINGERPRINTING/geleia/traça	0	% linha	66	50	0,0021	112	4	0,6282	16	0		16	0		16	0		16	0		14	2	
		% linha	57	43		97	3		100	0	0,0942	113	3	0,0092	100	0		100	0		88	13	
	1	N	19	1		20	0		96	4		97	3		95	21	0,5381	96	20	0,2009	105	11	0,0613
CISTOS MILIA-LIKE	0	% linha	95	5	0,2917	100	0	1,0000	17	3		16	4		15	5		19	1		15	5	
		% linha	82	51		129	4		85	15	0,0089	126	7	1,0000	75	25	0,6199	95	5		75	25	
	1	N	3	0		3	0		95	5		95	5		80	20		84	16		89	11	
PSEUDOABERTURAS	0	% linha	100	0	0,5278	100	0	1,0000	1	2		3	0		3	0		3	0		2	1	
		% linha	83	51		130	4		33	67	0,0031	100	0	1,0000	100	0		100	0		67	33	
	1	N	62	38		97	3		128	6		127	7		108	26	1,0000	113	21	1,0000	118	16	1,0000
VASOS HAIRPIN/TWISTED	0	% linha	100	0	0,0277	100	0	1,0000	0	2		2	0		2	0		2	0		2	0	
		% linha	84	46		126	4		100	0		100	0		100	0		100	0		100	0	
	1	N	65	35		97	3		122	8	1,0000	123	7	1,0000	105	25	1,0000	109	21	0,5899	114	16	0,6120
ESCAMA	0	% linha	17	83	0,7099	100	0	0,0131	94	6		93	7		81	19		84	16		88	12	
		% linha	57	32		89	0		6	0		6	0		5	1		6	0		6	0	
	1	N	28	19		43	4		100	0	1,0000	83	6	0,4213	83	17	0,0373	100	0	0,4560	100	0	
PSEURORREDE VERMELHA	0	% linha	53	45	0,0014	96	2	0,5761	84	5		83	6		67	22		77	12		80	9	0,5769
		% linha	60	40		91	9		94	6		93	7		75	25		87	13		90	10	
	1	N	54	46		98	2		44	3		46	1		43	4		38	9		40	7	
		% linha	32	6		36	2		94	6	1,0000	91	7	0,1900	82	16	0,2250	89	9	0,0022	88	10	0,3821
		% linha	84	16		95	5		36	2		38	0		28	10		26	12		32	6	
		% linha							95	5		100	0		74	26		68	32		84	16	

A Regressão Logística permitiu o cálculo do *odds ratio* para as características dermatoscópicas associadas com determinados diagnósticos, positiva ou negativamente. Estes resultados encontram-se na Tabela 5. Aqueles de relevância estatística, em vermelho, serão discutidos oportunamente.

Foi realizado também cálculo do coeficiente de correlação de Pearson entre as características dermatoscópicas e entre estas e os grupos diagnósticos. Estes resultados estão apresentados no Anexo 5. Também no Anexo 5 está o cálculo de multicolinearidade para a dermatoscopia.

Tabela 5 - Regressão logística univariada e cálculo do *odds ratio* para os critérios dermatoscópicos e cada diagnóstico

Variável	Categorias comparadas	CBC		CEC		LPLK		LS		MM		QA		QAP	
		OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor
Estruturas anulares granulares	1 vs 0	-	0,94	-	0,96	2,63	0,19	0,98	0,98	45,45	<.0001	0,10	0,03	4,50	0,01
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	1 vs 0	-	0,95	-	0,96	1,04	0,96	-	0,95	76,92	<.0001	-	0,95	3,80	0,01
ESTRUTURAS ROMBOIDAIS	1 vs 0	-	0,96	-	0,97	0,73	0,77	-	0,96	100,00	<.0001	-	0,96	0,71	0,67
Target-like	1 vs 0	-	0,97	-	0,97	-	0,97	-	0,97	76,92	<.0001	-	0,97	0,66	0,70
PEPPERING/ REGRESSÃO	1 vs 0	0,04	0,00	-	0,97	6,85	0,01	-	0,95	6,85	<.0001	0,15	0,07	6,06	0,00
BLOTCH	1 vs 0	0,42	0,20	-	0,97	-	0,97	-	0,97	16,67	<.0001	-	0,97	0,55	0,58
VASOS ARBORIFORMES	1 vs 0	7,35	<.0001	-	0,95	-	0,96	0,68	0,65	0,11	0,00	1,07	0,89	0,54	0,30
ULCERAÇÃO	1 vs 0	6,94	0,00	2,42	0,46	1,00	1,00	-	0,97	0,24	0,17	0,31	0,27	-	0,97
NINHOS OVÓIDES	1 vs 0	45,45	0,00	-	0,97	-	0,96	-	0,96	-	0,96	-	0,96	0,38	0,36
ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIO DE RODA	1 vs 0	15,63	0,00	-	0,98	-	0,97	-	0,97	-	0,96	-	0,96	1,08	0,92
FINGERPRINTING/geleia/traça	1 vs 0	0,07	0,01	-	0,97	3,92	0,08	9,43	0,01	1,51	0,47	0,25	0,19	3,18	0,06
CISTOS MILIA-LIKE	1 vs 0	-	0,99	-	0,98	41,67	0,00	-	0,99	-	0,98	-	0,98	3,94	0,28
PSEUDOABERTURAS FOLICULARES	1 vs 0	-	0,99	-	0,99	-	0,99	-	0,99	-	0,99	-	0,99	-	0,99
VASOS HAIRPIN/TWISTED LOOPED	1 vs 0	9,09	0,05	-	0,98	-	0,98	-	0,98	0,84	0,88	-	0,98	-	0,98
ESCAMA	1 vs 0	1,21	0,61	-	0,94	1,15	0,86	0,30	0,27	0,28	0,03	1,52	0,39	1,56	0,41
PSEURORREDE VERMELHA	1 vs 0	0,22	0,00	2,67	0,34	0,85	0,85	-	0,95	1,83	0,19	4,57	0,00	1,65	0,37

Foram calculadas Sensibilidade e Especificidade de cada critério dermatoscópico para cada diagnóstico. Estes resultados encontram-se na Tabela 6. Destacam-se os vasos arboriformes para o diagnóstico de CBC (Sensibilidade de 65% e Especificidade de 80%), a presença de escama para o diagnóstico de CEC (Sensibilidade de 100%, Especificidade 67%), *peppering* para o diagnóstico de LPLK (63% de sensibilidade e 80% de especificidade), o grupo de características “*fingerprinting*, sinal da geleia e borda em mordida de traça” para o diagnóstico de Lentigo Solar (Sensibilidade 57% e Especificidade 88%), pseudorrede vermelha para o diagnóstico de QA (Sensibilidade 57% e Especificidade 77%). Para o diagnóstico de queratose actínica pigmentada, a presença de estruturas anulares granulares apresentou sensibilidade de 60% e especificidade de 75%, pigmentação folicular assimétrica, sensibilidade de 50% e especificidade de 79% e *peppering* apresentou sensibilidade de 56% e especificidade de 83%. Para o diagnóstico de melanoma, a presença de estruturas anulares granulares apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 85%, pigmentação folicular assimétrica, sensibilidade de 88% e especificidade de 91%, estruturas romboidais mostraram sensibilidade de 73% e especificidade 97%, e, por fim, *peppering* apresentou sensibilidade de 54% e especificidade de 85%.

Tabela 6 – Sensibilidade e Especificidade dos critérios dermatoscópicos para cada grupo diagnóstico

Variável	CBC		CEC		LPLK		LS		MM		QA		QAP	
	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es
Estruturas anulares granulares	0%	54%	0%	70%	50%	72%	29%	71%	88%	85%	5%	67%	60%	75%
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	0%	61%	0%	75%	25%	76%	0%	74%	88%	91%	0%	71%	50%	79%
ESTRUTURAS ROMBOIDAIS	0%	74%	0%	83%	13%	84%	0%	83%	73%	97%	0%	81%	13%	83%
Target-like	0%	86%	0%	91%	0%	91%	0%	91%	42%	99%	0%	90%	6%	91%
PEPPERING/ REGRESSÃO	2%	66%	0%	77%	63%	80%	0%	77%	54%	85%	5%	75%	56%	83%
BLOTCH	6%	87%	0%	89%	0%	89%	0%	89%	38%	96%	0%	88%	6%	89%
VASOS ARBORIFORMES	65%	80%	0%	62%	0%	61%	29%	63%	8%	56%	38%	63%	25%	62%
ULCERAÇÃO	25%	95%	25%	88%	13%	88%	0%	87%	4%	85%	5%	86%	0%	86%
NINHOS OVÓIDES	35%	99%	0%	86%	0%	85%	0%	85%	0%	83%	0%	83%	6%	85%
ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAO DE RODA	27%	98%	0%	88%	0%	88%	0%	88%	0%	85%	0%	86%	13%	88%
FINGERPRINTING/geleia/traça	2%	78%	0%	85%	38%	87%	57%	88%	19%	86%	5%	83%	31%	88%
CISTOS MILIA-LIKE	0%	96%	0%	98%	25%	99%	0%	98%	0%	97%	0%	97%	6%	98%
PSEUDOABERTURAS FOLICULARES	0%	98%	0%	98%	25%	100%	0%	98%	0%	98%	0%	98%	0%	98%
VASOS HAIRPIN/TWISTED LOOPED	10%	99%	0%	95%	0%	95%	0%	95%	4%	95%	0%	95%	0%	95%
ESCAMA	37%	67%	100%	67%	38%	66%	14%	64%	15%	61%	43%	67%	44%	67%
PSEURORREDE VERMELHA	12%	62%	50%	73%	25%	72%	0%	71%	38%	75%	57%	77%	38%	73%

Cento e treze casos tiveram seus exames de microscopia confocal analisados. Os demais não puderam ser encontrados por problemas relacionados ao armazenamento de dados no aparelho. Para comparação das duas avaliações realizadas da microscopia confocal, o índice de Cohen Kappa médio calculado foi de 0,81, sendo considerado ótimo (Quadro 4). Os índices calculados individualmente para cada critério analisado encontra-se no Anexo 5.

A Tabela 7 mostra a frequência dos achados de microscopia confocal segundo os diagnósticos, ilustrada individualmente nas Figuras 11 a 16. Dada a grande intersecção entre as observações nos casos de lentigo solar, queratose actínica pigmentada e queratose liquen plano like, estes três diagnósticos foram agrupados. As características deste novo grupo podem ser visualizadas na Figura 17.

Tabela 7 - Frequência das características de microscopia confocal nos diferentes grupos diagnósticos

	papilas não-demarcadas	meshwork	shhets of cells	infiltração perifolicular	ninhos	colágeno espesso	elastose	ilhas tumorais	células inflamatórias	plump cells	celulas nucleadas na derme	vasos perpendiculares	vasos paralelos
CBC	2%	5%	0%	0%	0%	86%	48%	82%	70%	68%	7%	7%	70%
CEC	0%	0%	0%	0%	0%	75%	0%	25%	50%	50%	25%	25%	50%
LPLK	13%	13%	0%	0%	0%	25%	50%	25%	88%	75%	0%	25%	50%
LS	0%	0%	0%	0%	0%	40%	60%	0%	40%	40%	0%	0%	40%
MM	43%	76%	67%	81%	38%	24%	67%	5%	95%	90%	67%	5%	24%
QA	0%	11%	0%	0%	0%	56%	78%	33%	44%	50%	0%	22%	50%
Qap	8%	17%	0%	33%	0%	42%	67%	8%	92%	83%	17%	0%	8%
Total	11%	21%	13%	19%	7%	58%	57%	42%	72%	70%	18%	10%	48%

	células altas nucleadas	celulas dendriticas altas	honeycom batipico	cobbleston e atipico	desarranjo	streaming	dark sillouettes	pseudoaberturas	cistos milia-like	projeções bulbosas	cords	celulas atipicas na junção	papilas demarcadas
CBC	7%	7%	89%	5%	0%	75%	82%	0%	20%	2%	14%	2%	34%
CEC	0%	0%	100%	0%	0%	25%	25%	0%	50%	0%	0%	0%	0%
LPLK	25%	13%	75%	25%	0%	25%	38%	25%	13%	25%	75%	0%	63%
LS	20%	0%	40%	0%	0%	0%	20%	20%	0%	0%	40%	0%	60%
MM	48%	90%	81%	10%	29%	0%	5%	5%	5%	0%	62%	76%	10%
QA	17%	0%	89%	6%	0%	39%	44%	11%	17%	17%	22%	17%	39%
Qap	25%	42%	92%	8%	0%	17%	8%	17%	25%	8%	58%	50%	25%
Total	20%	25%	85%	7%	5%	40%	46%	7%	17%	6%	34%	23%	31%

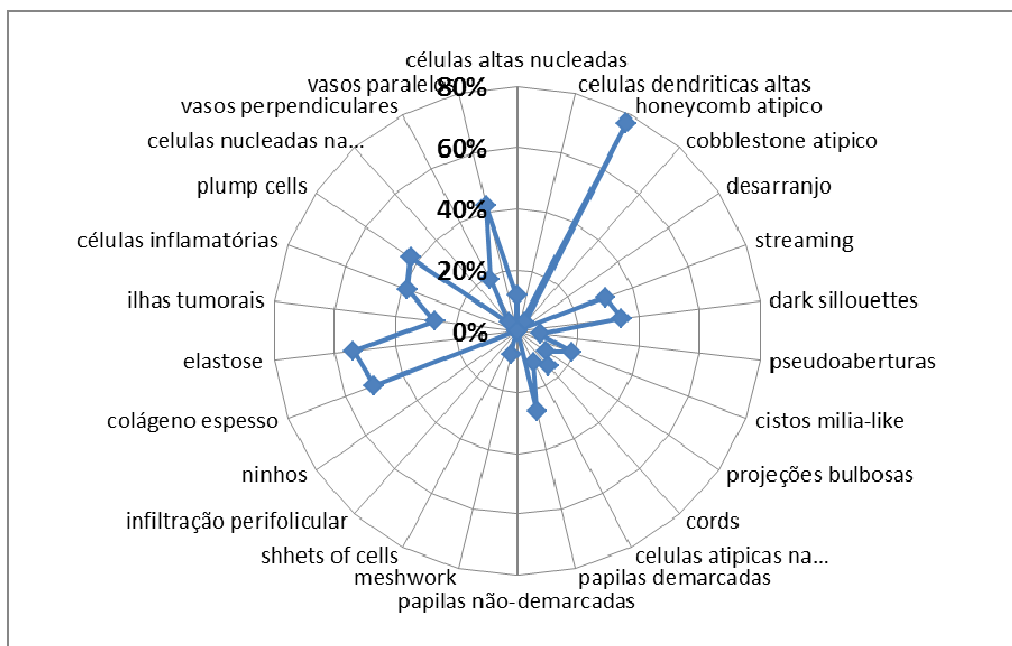


Figura 11 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nas lesões de queratose actínica e carcinoma espinocelular.

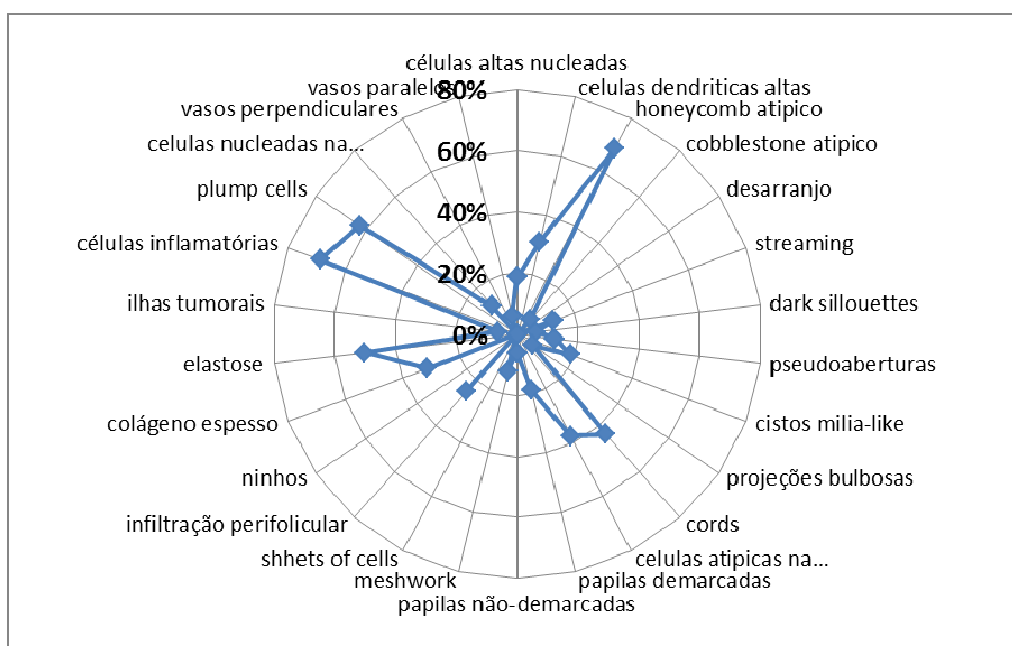


Figura 12 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nas lesões de queratose actínica pigmentada.

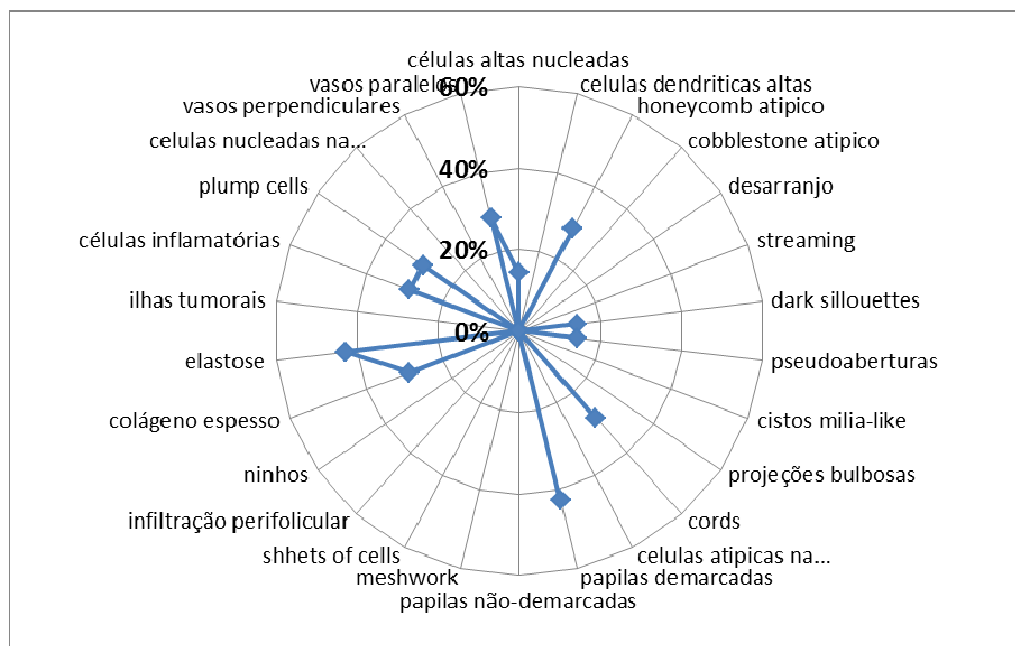


Figura 13 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nas lesões de lentigo solar.

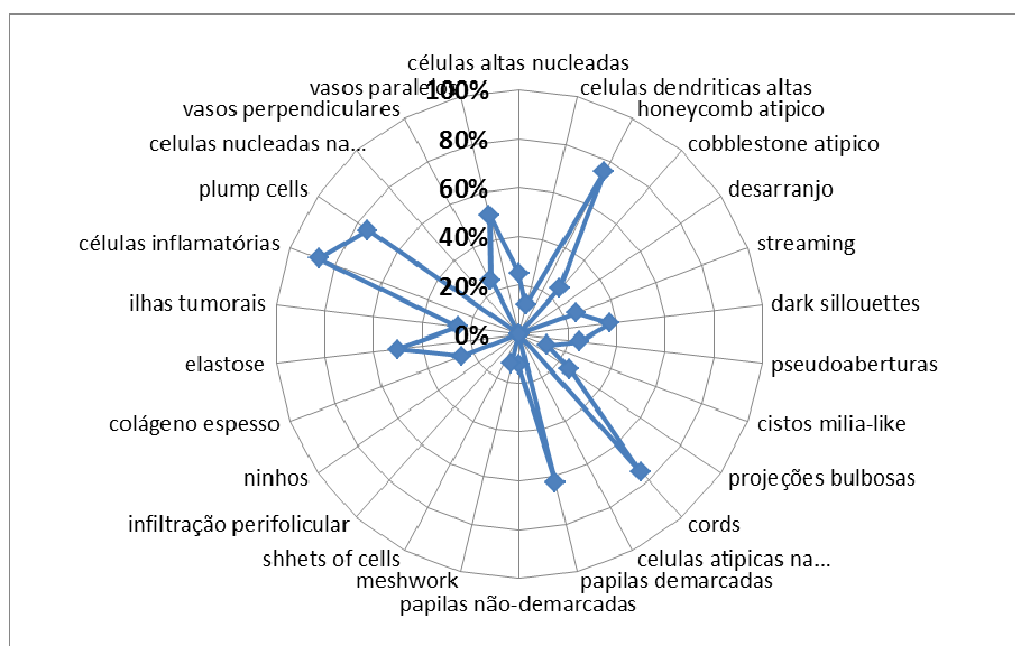


Figura 14 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nas lesões de queratose líquen plano-like.

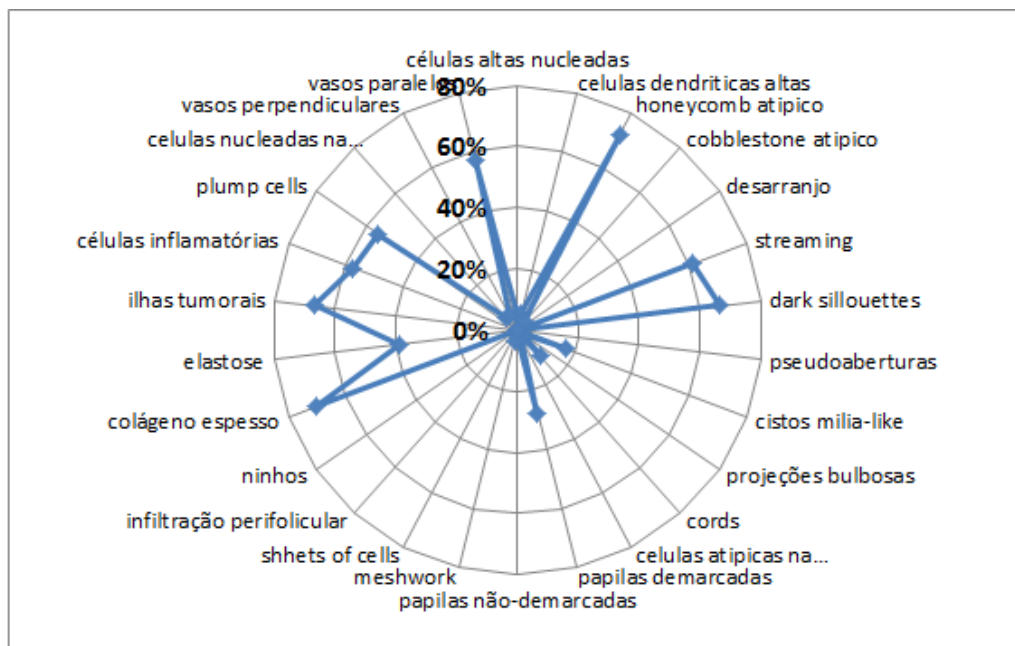


Figura 15 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nas lesões de carcinoma basocelular.

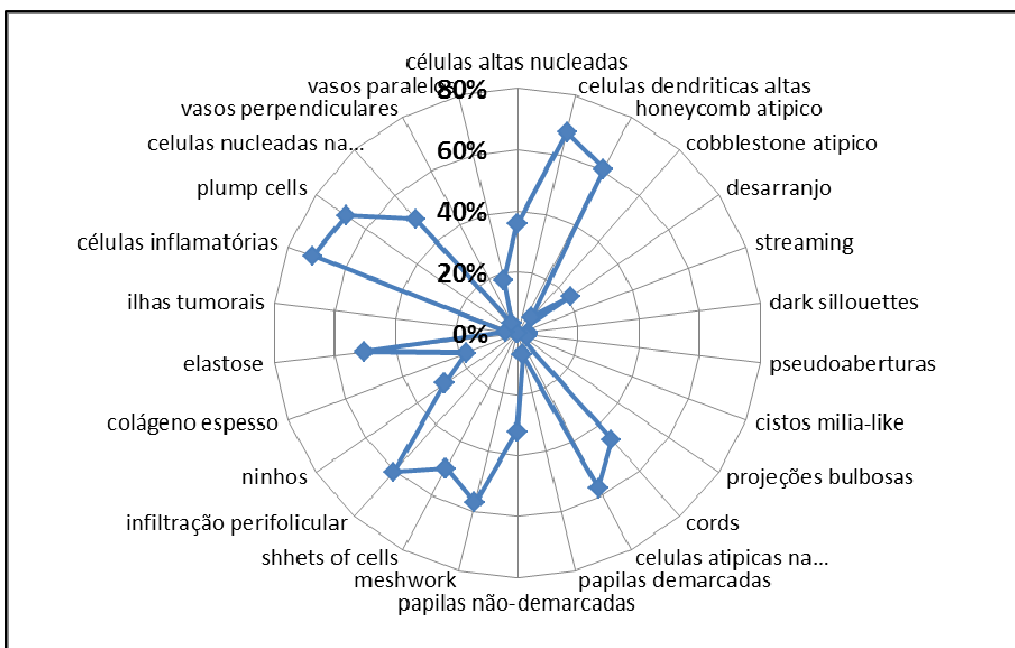


Figura 16 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nas lesões de melanoma.

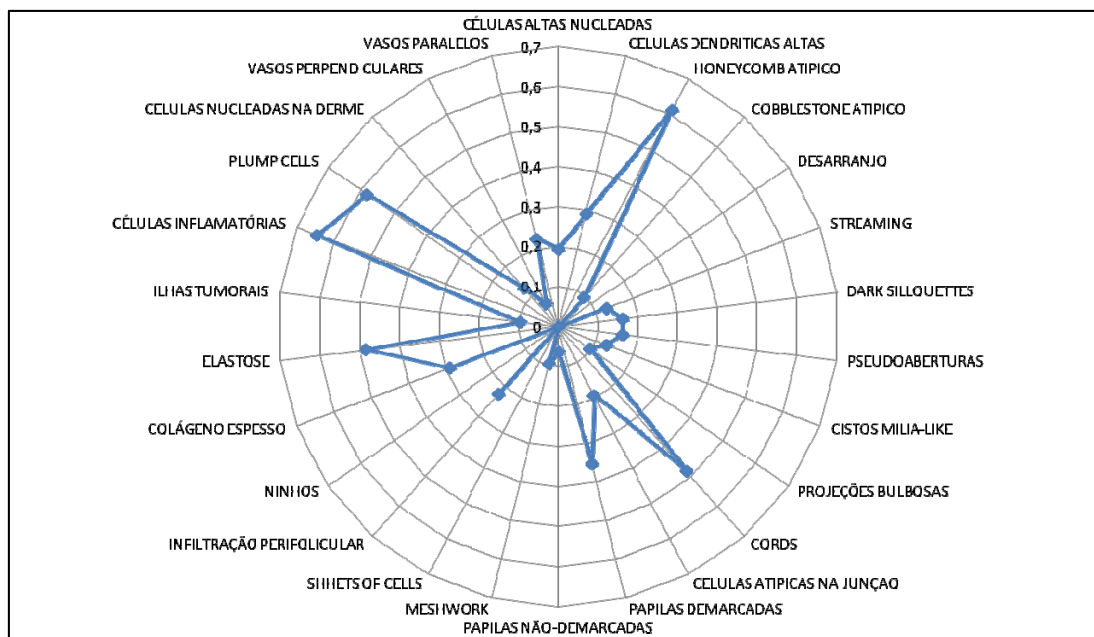


Figura 17 - Frequência das características de microscopia confocal analisadas nos pacientes que obtiveram diagnóstico de queratose actínica pigmentada, lentigo solar ou queratose líquen plano-like.

Na Tabela 8, observa-se a frequência de diagnósticos para cada observação realizada.

Tabela 8 - Frequência dos diagnósticos entre os casos que apresentaram os diferentes critérios de microscopia confocal

	células altas nucleadas	celulas dendriticas altas	honeycomb atipico	cobblestone e atipico	desarranjo	streaming	dark sillouettes	pseudoaberturas	cistos milia-like	projeções bulbosas	cords	celulas atipicas na junção	papilas demarcadas
CBC	14%	11%	41%	25%	0%	73%	71%	0%	47%	14%	16%	4%	43%
CEC	0%	0%	4%	0%	0%	2%	2%	0%	11%	0%	0%	0%	0%
LPLK	9%	4%	6%	25%	0%	4%	6%	25%	5%	29%	16%	0%	14%
LS	5%	0%	2%	0%	0%	0%	2%	13%	0%	0%	5%	0%	9%
MM	45%	68%	18%	25%	100%	0%	2%	13%	5%	0%	34%	62%	6%
QA	14%	0%	17%	13%	0%	16%	16%	25%	16%	43%	11%	12%	20%
Qap	14%	18%	12%	13%	0%	4%	2%	25%	16%	14%	18%	23%	9%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

	papilas não-demarcadas	meshwork	shhets of cells	infiltração perifolicular	ninhos	colágeno espesso	elastose	ilhas tumorais	células inflamatórias	plump cells	celulas nucleadas na derme	vasos perpendiculares	vasos paralelos
CBC	8%	9%	0%	0%	0%	58%	33%	77%	38%	38%	15%	27%	57%
CEC	0%	0%	0%	0%	0%	5%	0%	2%	2%	3%	5%	9%	4%
LPLK	8%	4%	0%	0%	0%	3%	6%	4%	9%	8%	0%	18%	7%
LS	0%	0%	0%	0%	0%	3%	5%	0%	2%	3%	0%	0%	4%
MM	75%	70%	100%	81%	100%	8%	22%	2%	25%	24%	70%	9%	9%
QA	0%	9%	0%	0%	0%	15%	22%	13%	10%	12%	0%	36%	17%
Qap	8%	9%	0%	19%	0%	8%	13%	2%	14%	13%	10%	0%	2%
Total	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Analogamente ao que foi realizado para as características dermatoscópicas, as associações entre as variáveis de interesse ao exame de microscopia confocal e os diferentes diagnósticos foram testadas através do teste exato de Chi Quadrado com o modelo de Radlow, cujos resultados estão detalhados na Tabela 9. Dentre aqueles com relevância estatística, destaca-se a maior frequência de *streaming*, *dark sillouettes*, colágeno espesso, ilhas tumorais e vasos canaliculares (paralelos à epiderme), e menor frequência de *cords* e papilas não demarcadas nos carcinomas basocelulares; células dendríticas altas, células atípicas na junção dermoepidérmica, papilas não-demarcadas, *meshwork*, *sheets of cells* e infiltração perifolicular mais frequentemente observadas nos melanomas, com menor frequência de papilas demarcadas, colágeno espesso, *plump cells* e vasos paralelos. Elastose foi estatisticamente menos frequente no CEC; *cords* mais frequentes nas lesões de LPLK; honeycomb atípico foi mais incomum em lesões de LS. Queratoses actínicas pigmentadas apresentaram frequências estatisticamente mais baixas de células atípicas na junção dermoepidérmica, *dark sillouettes*, ilhas tumorais e vasos canaliculares. A presença de células inflamatórias na derme teve associação inversa com o diagnóstico de queratose actínica não pigmentada.

O impacto de cada característica estatisticamente relevante para o diagnóstico foi calculado através da Regressão Logística (*odds ratio*), elencada na Tabela 10.

Tabela 9 – Associações de critérios de microscopia confocal com os diferentes diagnósticos – Teste Exato de Chi-Quadrado (Radlow) (parte 1/3).

Variável	Categoria	Estatística	CBC			CEC			LPLK			LS			MM			QA			QAP		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor
CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	0	N			0,0070			1,0000			0,6520			1,0000			0,0010			1,0000			0,7000
		% linha																					
		N																					
CELULAS DENDRITICAS ALTAS	0	N			0,0000			0,5700			0,6770			0,3300			0,0000			0,0060			0,1670
		% linha																					
		N																					
HONEYCOMB ATÍPICO	0	N	12	5	0,4317	17	0	0,6228	15	2	0,6040	14	3	0,0238	13	4	0,7351	15	2	0,7363	16	1	0,6896
		% linha	71	29		100	0		88	12		82	18		76	24		88	12		94	6	
	1	N	57	39		92	4		90	6		94	2		79	17		80	16		85	11	
COBBLESTONE ATÍPICO	0	N	63	42	0,4798	101	4	1,0000	99	6	0,0993	100	5	1,0000	86	19	0,6405	88	17	1,0000	94	11	1,0000
		% linha	60	40		96	4		94	6		95	5		82	18		84	16		90	10	
	1	N	6	2		8	0		6	2		8	0		6	2		7	1		7	1	
DESARRANJO	0	N	63	44	0,0799	103	4	1,0000	99	8	1,0000	102	5	1,0000	92	15	0,0000	89	18	0,5872	95	12	0,6238
		% linha	59	41		96	4		93	7		95	5		86	14		83	17		89	11	
	1	N	6	0		6	0		6	0		6	0		0	6		6	0		6	0	
STREAMING	0	N	57	11	0,0000	65	3	0,6497	62	6	0,4738	63	5	0,1551	47	21	0,0000	57	11	1,0000	58	10	0,1198
		% linha	84	16		96	4		91	9		93	7		69	31		84	16		85	15	
	1	N	12	33		44	1		43	2		45	0		45	0		38	7		43	2	
DARK SILLOUETTES	0	N	54	8	0,0000	59	3	0,6255	57	5	0,7276	58	4	0,3759	42	20	0,0000	52	10	1,0000	51	11	0,0112
		% linha	87	13		95	5		92	8		94	6		68	32		84	16		82	18	
	1	N	15	36		50	1		48	3		50	1		50	1		43	8		50	1	
PSEUDOABERTURAS	0	N	61	44	0,0219	101	4	1,0000	99	6	0,0993	101	4	0,3121	85	20	1,0000	89	16	0,6113	95	10	0,2017
		% linha	58	42		96	4		94	6		96	4		81	19		85	15		90	10	
	1	N	8	0		8	0		6	2		7	1		7	1		6	2		6	2	
		% linha	100	0		100	0		75	25		88	13		88	13		75	25		75	25	

Cont/ Tabela 9 – parte 2/3

Variável	Categori	Estatisti ca	CBC			CEC			LPLK			LS			MM			QA			QAP		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor
CISTOS MILIA-LIKE	0	N	59	35	0,4464	92	2	0,1308	87	7	1,0000	89	5	0,5872	74	20	0,1196	79	15	1,0000	85	9	0,6871
		% linha	63	37		98	2		93	7		95	5		79	21		84	16		90	10	
	1	N	10	9		17	2		18	1		19	0		18	1		16	3		16	3	
		% linha	53	47		89	11		95	5		100	0		95	5		84	16		84	16	
PROJEÇÕES BULBOSAS	0	N	63	43	0,2441	102	4	1,0000	100	6	0,0773	101	5	1,0000	85	21	0,3449	91	15	0,0793	95	11	1,0000
		% linha	59	41		96	4		94	6		95	5		80	20		86	14		90	10	
	1	N	6	1		7	0		5	2		7	0		7	0		4	3		6	1	
		% linha	86	14		100	0		71	29		100	0		100	0		57	43		86	14	
CORDS	0	N	37	38	0,0004	71	4	0,2985	73	2	0,0169	72	3	1,0000	67	8	0,0042	61	14	0,2945	70	5	0,1016
		% linha	49	51		95	5		97	3		96	4		89	11		81	19		93	7	
	1	N	32	6		38	0		32	6		36	2		25	13		34	4		31	7	
		% linha	84	16		100	0		84	16		95	5		66	34		89	11		82	18	
CELULAS ATÍPICAS NA JUNÇÃO	0	N	44	43	0,0000	83	4	0,5720	79	8	0,1946	82	5	0,3423	82	5	0,0000	72	15	0,5608	81	6	0,0292
		% linha	51	49		95	5		91	9		94	6		94	6		83	17		93	7	
	1	N	25	1		26	0		26	0		26	0		10	16		23	3		20	6	
		% linha	96	4		100	0		100	0		100	0		38	62		88	12		77	23	
PAPILAS DEMARCADAS	0	N	49	29	0,6771	74	4	0,3090	75	3	0,0589	76	2	0,3218	59	19	0,0190	67	11	0,5789	69	9	0,7516
		% linha	63	37		95	5		96	4		97	3		76	24		86	14		88	12	
	1	N	20	15		35	0		30	5		32	3		33	2		28	7		32	3	
		% linha	57	43		100	0		86	14		91	9		94	6		80	20		91	9	
PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	0	N	58	43	0,0268	97	4	1,0000	94	7	1,0000	96	5	0,6509	89	12	0,0000	83	18	0,2087	90	11	1,0000
		% linha	57	43		96	4		93	7		95	5		88	12		82	18		89	11	
	1	N	11	1		12	0		11	1		12	0		3	9		12	0		11	1	
		% linha	92	8		100	0		92	8		100	0		25	75		100	0		92	8	
MESHWORK	0	N	48	41	0,0013	85	4	0,5794	82	7	0,6908	84	5	0,3672	84	5	0,0000	73	16	0,3566	79	10	1,0000
		% linha	54	46		96	4		92	8		94	6		94	6		82	18		89	11	
	1	N	21	2		23	0		22	1		23	0		7	16		21	2		21	2	
		% linha	91	9		100	0		96	4		100	0		30	70		91	9		91	9	
SHHETS OF CELLS	0	N	55	44	0,0022	95	4	1,0000	91	8	0,5927	94	5	0,6245	92	7	0,0000	81	18	0,1209	87	12	0,3560
		% linha	56	44		96	4		92	8		95	5		93	7		82	18		88	12	
	1	N	14	0		14	0		14	0		14	0		0	14		14	0		14	0	
		% linha	100	0		100	0		100	0		100	0		0	100		100	0		100	0	
INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR	0	N			0,0000			1,0000			0,3480			0,5820			0,0000			0,2300			0,2310
		% linha																					
	3	N																					
		% linha																					

Cont/ Tabela 9 - parte 3/3.

Variável	Categoric	Estatisti ca	CBC			CEC			LPLK			LS			MM			QA			QAP		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor
NINHOS	0	N			0,2200			1,0000			1,0000			1,0000			0,0000			0,3510			0,5970
		% linha																					
	3	N																					
COLÁGENO ESPESSO		% linha	100	0		100	0		100	0		100	0		0	100		100	0		100	0	
	0	N	41	6	0,0000	46	1	0,6399	41	6	0,0650	44	3	0,6476	31	16	0,0005	39	8	0,7998	40	7	0,2321
		% linha	87	13		98	2		87	13		94	6		66	34		83	17		85	15	
ELASTOSE	1	N	28	38		63	3		64	2		64	2		61	5		56	10		61	5	
		% linha	42	58		95	5		97	3		97	3		92	8		85	15		92	8	
	0	N	26	23	0,1729	45	4	0,0329	45	4	0,7255	47	2	1,0000	42	7	0,3393	45	4	0,0686	45	4	0,5481
ILHAS TUMORAIS		% linha	53	47		92	8		92	8		96	4		86	14		92	8		92	8	
	1	N	43	21		64	0		60	4		61	3		50	14		50	14		56	8	
		% linha	67	33		100	0		94	6		95	5		78	22		78	22		88	13	
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	0	N	57	8	0,0000	62	3	0,6356	59	6	0,4634	60	5	0,0710	45	20	0,0001	53	12	0,4455	54	11	0,0126
		% linha	88	12		95	5		91	9		92	8		69	31		82	18		83	17	
	1	N	12	36		47	1		46	2		48	0		47	1		42	6		47	1	
PLUMP CELLS		% linha	25	75		98	2		96	4		100	0		98	2		88	13		98	2	
	0	N	19	13	0,8333	30	2	0,5760	31	1	0,4371	29	3	0,1367	31	1	0,0136	22	10	0,0091	31	1	0,1739
		% linha	59	41		94	6		97	3		91	9		97	3		69	31		97	3	
CELULAS NUCLEADAS NA DERME	1	N	50	31		79	2		74	7		79	2		61	20		73	8		70	11	
		% linha	62	38		98	2		91	9		98	2		75	25		90	10		86	14	
	0	N	21	14	1,0000	33	2	0,5865	33	2	1,0000	32	3	0,3218	33	2	0,0190	26	9	0,0924	33	2	0,3365
VASOS PERPENDICULARES		% linha	60	40		94	6		94	6		91	9		94	6		74	26		94	6	
	1	N	48	30		76	2		72	6		76	2		59	19		69	9		68	10	
		% linha	62	38		97	3		92	8		97	3		76	24		88	12		87	13	
VASOS PARALELOS	0	N			0,2100			0,5470			0,3470			0,5840			0,0000			0,0390			1,0000
		% linha																					
	3	N																					
VASOS PARALELOS		% linha	83	17		100	0		100	0		100	0		17	83		100	0		100	0	
	0	N	61	41	0,5241	99	3	0,3400	96	6	0,1745	97	5	1,0000	82	20	0,4733	88	14	0,0730	90	12	0,3664
		% linha	60	40		97	3		94	6		95	5		80	20		86	14		88	12	
VASOS PARALELOS	1	N	8	3		10	1		9	2		11	0		10	1		7	4		11	0	
		% linha	73	27		91	9		82	18		100	0		91	9		64	36		100	0	
	0	N	45	13	0,0003	56	2	1,0000	54	4	1,0000	55	3	1,0000	42	16	0,0151	49	9	1,0000	47	11	0,0042
VASOS PARALELOS		% linha	78	22		97	3		93	7		95	5		72	28		84	16		81	19	
	1	N	24	31		53	2		51	4		53	2		50	5		46	9		54	1	
		% linha	44	56		96	4		93	7		96	4		91	9		84	16		98	2	

Tabela 10 - Regressão logística univariada e cálculo do *odds ratio* para os critérios de microscopia confocal

Variável	Categorias comparadas	CBC		CEC		LPLK		LS		MM		QA		QAP	
		OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor	OR	p-valor
CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	1 vs 0	0,19	0,01	-	1,00	-	0,68	-	0,98	6,06	0,00	-	0,74	-	0,61
CELULAS DENDRITICAS ALTAS	1 vs 0	0,13	0,00	-	1,00	-	0,42	-	1,00	87,61	<.0001	-	1,00	-	0,16
HONEYCOMB ATIPICO	1 vs 0	1,64	0,39	-	0,97	0,50	0,42	0,10	0,02	0,70	0,57	1,50	0,61	2,07	0,50
COBBLESTONE ATIPICO	1 vs 0	0,50	0,41	-	0,97	5,49	0,06	-	0,98	1,51	0,63	0,74	0,78	1,22	0,86
DESARRANJO	1 vs 0	-	0,98	-	0,98	-	0,98	-	0,98	-	0,97	-	0,98	-	0,97
STREAMING	1 vs 0	14,29	<.0001	0,49	0,55	0,48	0,38	-	0,95	-	0,93	0,95	0,93	0,27	0,10
DARK SILLOUETTES	1 vs 0	16,13	<.0001	0,39	0,43	0,71	0,65	0,29	0,28	0,04	0,00	0,97	0,95	0,09	0,03
PSEUDOABERTURAS	1 vs 0	-	0,98	-	0,97	5,49	0,06	3,61	0,28	0,61	0,65	1,86	0,47	3,16	0,19
CISTOS MILIA-LIKE	1 vs 0	1,52	0,41	5,41	0,10	0,69	0,74	-	0,97	0,21	0,13	0,99	0,99	1,77	0,43
PROJEÇÕES BULBOSAS	1 vs 0	0,24	0,20	-	0,97	6,67	0,04	-	0,98	-	0,97	4,55	0,06	1,44	0,75
CORDS	1 vs 0	0,18	0,00	-	0,96	6,85	0,02	1,33	0,76	4,35	0,00	0,51	0,27	3,16	0,07
CELULAS ATIPICAS NA JUNÇÃO	1 vs 0	0,04	0,00	-	0,96	-	0,95	-	0,96	26,32	<.0001	0,63	0,49	4,05	0,03
PAPILAS DEMARCADAS	1 vs 0	1,27	0,57	-	0,96	4,17	0,06	3,56	0,18	0,19	0,03	1,52	0,43	0,72	0,64
PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	1 vs 0	0,12	0,05	-	0,96	1,22	0,86	-	0,97	22,22	<.0001	-	0,97	0,74	0,79
MESHWORK	1 vs 0	0,11	0,00	-	0,97	0,53	0,57	-	0,96	38,46	<.0001	0,43	0,29	0,75	0,73
SHHETS OF CELLS	1 vs 0	-	0,97	-	0,97	-	0,96	-	0,97	-	0,95	-	0,97	-	0,97
INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR	1 vs 0	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	93,50	<.0001	-	1,00	-	0,18
NINHOS	1 vs 0	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00
COLÁGENO ESPESSO	1 vs 0	9,26	<.0001	2,19	0,50	0,21	0,07	0,46	0,40	0,16	0,00	0,87	0,79	0,47	0,22
ELASTOSE	1 vs 0	0,55	0,13	-	0,94	0,75	0,70	1,16	0,88	1,68	0,31	3,15	0,06	1,61	0,46
ILHAS TUMORAIS	1 vs 0	21,28	<.0001	0,44	0,48	0,43	0,31	-	0,95	0,05	0,00	0,63	0,39	0,10	0,03
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	1 vs 0	0,91	0,82	0,38	0,34	2,93	0,32	0,24	0,13	10,20	0,03	0,24	0,01	4,88	0,14
PLUMP CELLS	1 vs 0	0,94	0,88	0,43	0,41	1,38	0,71	0,28	0,18	5,32	0,03	0,38	0,06	2,43	0,27
CELULAS NUCLEADAS NA DERME	1 vs	-	0,23	-	0,70	-	1,00	-	1,00	28,67	<.0001	-	1,00	-	0,92
VASOS PERPENDICULARES	1 vs 0	0,56	0,41	3,30	0,32	3,56	0,15	-	0,97	0,41	0,41	3,60	0,06	-	0,97
VASOS PARALELOS	1 vs 0	4,46	0,00	1,06	0,96	1,06	0,94	0,69	0,69	0,26	0,02	1,06	0,90	0,08	0,02

Sensibilidade e Especificidade também foram calculadas, de todos os critérios de microscopia confocal analisados para cada diagnóstico considerado. Estes resultados estão apresentados na Tabela 11 e serão discutidos em profundidade adiante. Destacam-se *streaming*, *dark sillouettes*, colágeno espesso e ilhas tumorais nos carcinomas basocelulares, *cords* nas LPLKs, papilas demarcadas nos Lentigos Solares e a falta de critérios de microscopia confocal de alta sensibilidade e especificidade para os diagnósticos de CEC, QA e QA pigmentada. Para os melanomas, ressaltamos a presença de células dendríticas altas (sensibilidade e especificidade de 90%), a presença de células atípicas na junção dermoepidérmica, *meshwork*, *sheets of cells*, infiltração perifolicular e células nucleadas na derme.

A fim de testar a capacidade destes exames na diferenciação entre grupos diagnósticos com demandas terapêuticas distintas, foi realizado o teste exato de Chi Quadrado (Radlow) para pesquisa de diferença estatística na distribuição das frequências das características dermatoscópicas e de microscopia confocal entre os grupos de lesões pigmentadas da face (MM versus QAP, LS e LPLK), carcinoma basocelular versus QA e CEC versus QA. Estes resultados constam na Tabela 12.

Tabela 11 - Sensibilidade e Especificidade dos critérios de microscopia confocal

Variável	CBC		CEC		LPLK		LD		MM		QA		QAP	
	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es	Se	Es
CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	7%	72%	0%	80%	25%	81%	20%	81%	48%	87%	17%	80%	25%	81%
CELULAS DENDRITICAS ALTAS	7%	64%	0%	74%	13%	74%	0%	74%	90%	90%	0%	71%	42%	77%
HONEYCOMB ATIPICO	89%	17%	100%	16%	75%	14%	40%	13%	81%	14%	89%	16%	92%	16%
COBBLESTONE ATIPICO	5%	91%	0%	93%	25%	94%	0%	93%	10%	93%	6%	93%	8%	93%
DESARRANJO	0%	91%	0%	94%	0%	94%	0%	94%	29%	100%	0%	94%	0%	94%
STREAMING	75%	83%	25%	60%	25%	59%	0%	58%	0%	51%	39%	60%	17%	57%
DARK SILLOUETTES	82%	78%	25%	54%	38%	54%	20%	54%	5%	46%	44%	55%	8%	50%
PSEUDOABERTURAS	0%	88%	0%	93%	25%	94%	20%	94%	5%	92%	11%	94%	17%	94%
CISTOS MILIA-LIKE	20%	86%	50%	84%	13%	83%	0%	82%	5%	80%	17%	83%	25%	84%
PROJEÇÕES BULBOSAS	2%	91%	0%	94%	25%	95%	0%	94%	0%	92%	17%	96%	8%	94%
CORDS	14%	54%	0%	65%	75%	70%	40%	67%	62%	73%	22%	64%	58%	69%
CELULAS ATÍPICAS NA JUNÇÃO	2%	64%	0%	76%	0%	75%	0%	76%	76%	89%	17%	76%	50%	80%
PAPILAS DEMARCADAS	34%	71%	0%	68%	63%	71%	60%	70%	10%	64%	39%	71%	25%	68%
PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	2%	84%	0%	89%	13%	90%	0%	89%	43%	97%	0%	87%	8%	89%
MESHWORK	5%	70%	0%	79%	13%	79%	0%	79%	76%	92%	11%	78%	17%	79%
SHHETS OF CELLS	0%	80%	0%	87%	0%	87%	0%	87%	67%	100%	0%	85%	0%	86%
INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR	0%	70%	0%	81%	0%	80%	0%	81%	81%	96%	0%	78%	33%	83%
NINHOS	0%	88%	0%	93%	0%	92%	0%	93%	38%	100%	0%	92%	0%	92%
COLÁGENO ESPESSO	86%	59%	75%	42%	25%	39%	40%	41%	24%	34%	56%	41%	42%	40%
ELASTOSE	48%	38%	0%	41%	50%	43%	60%	44%	67%	46%	78%	47%	67%	45%
ILHAS TUMORAIS	82%	83%	25%	57%	25%	56%	0%	56%	5%	49%	33%	56%	8%	53%
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	70%	28%	50%	28%	88%	30%	40%	27%	95%	34%	44%	23%	92%	31%
PLUMP CELLS	68%	30%	50%	30%	75%	31%	40%	30%	90%	36%	50%	27%	83%	33%
CELULAS NUCLEADAS NA DERME	7%	75%	25%	83%	0%	81%	0%	81%	67%	93%	0%	79%	17%	82%
VASOS PERPENDICULARES	7%	88%	25%	91%	25%	91%	0%	90%	5%	89%	22%	93%	0%	89%
VASOS PARALELOS	70%	65%	50%	51%	50%	51%	40%	51%	24%	46%	50%	52%	8%	47%

Tabela 12 - Comparações de frequências entre os principais diagnósticos diferenciais das lesões da face

Variável	Categoria	Estatístico	QAP: LPLK: LQ vs MM			QED vs QA			QED vs QA		
			UP: LPLK	MM	p-valor	CEC	QA	p-valor	CEC	QA	p-valor
Estruturas anulares granulares	0	N	16	3	0.004	4	20	1.000	61	20	
	1	% linha	83	17		17	83		72	28	0.292
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	0	N	15	23		0	1		0	1	
	1	% linha	39	61		0	100		0	100	
	0	N	21	3	0.000	4	21	0.000	51	21	0.000
	1	% linha	88	13		16	84		71	29	
ESTRUTURAS ROMBOIDAIS	0	N	10	23		-	-		-	-	
	1	% linha	30	70		-	-		-	-	
	0	N	28	7	0.000	4	21	0.000	51	21	0.000
	1	% linha	80	20		16	84		71	29	
Target-like	0	N	3	19		-	-		-	-	
	1	% linha	14	86		-	-		-	-	
	0	N	30	15	0.000	4	21	0.000	51	21	0.000
	1	% linha	67	33		16	84		71	29	
PENNERINO/ REGRESSÃO	0	N	1	11		-	-		-	-	
	1	% linha	8	92		-	-		-	-	
	0	N	17	12	0.599	4	20	1.000	50	20	1.000
	1	% linha	59	41		17	83		71	29	
BLOTCH	0	N	14	14		0	1		1	1	
	1	% linha	60	60		0	100		60	60	
	0	N	30	16	0.001	4	21	0.001	48	21	0.661
	1	% linha	66	36		16	84		70	30	
VASOS ARBORIFORMES	0	N	1	10		-	-		3	0	
	1	% linha	9	91		-	-		100	0	
	0	N	25	24	0.269	4	13	0.269	16	13	0.066
	1	% linha	51	49		24	76		58	42	
ULCERAÇÃO	0	N	6	2		0	8		33	8	
	1	% linha	75	25		0	100		80	20	
	0	N	30	25	1.000	3	20	0.300	38	20	0.053
	1	% linha	65	45		13	87		66	34	
NINHOS OVÓIDES	0	N	1	1		1	1		13	1	
	1	% linha	60	60		60	60		83	7	
	0	N	30	26	1.000	4	21	1.000	33	21	0.002
	1	% linha	54	46		16	84		51	39	
ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIO DE RODA	0	N	1	0		-	-		16	0	
	1	% linha	100	0		-	-		100	0	
	0	N	29	26	0.495	4	21	0.495	37	21	0.007
	1	% linha	53	47		16	84		64	36	
FINGERPRINTING/geleia/trança	0	N	2	0		-	-		14	0	
	1	% linha	100	0		-	-		100	0	
	0	N	19	21	0.149	4	20	1.000	50	20	1.000
	1	% linha	48	63		17	83		71	29	
CISTOS MILIA-LIKE	0	N	12	6		0	1		1	1	
	1	% linha	71	29		0	100		50	50	
	0	N	28	28	0.243	4	21	0.243	51	21	0.243
	1	% linha	62	48		16	84		71	29	
PSEUDOABERTURAS FOLICULARES	0	N	3	0		-	-		-	-	
	1	% linha	100	0		-	-		-	-	
	0	N	29	26	0.196	4	21	0.196	61	21	0.196
	1	% linha	53	47		16	84		71	29	
VASOS HAIRPIN/TWISTED LOOPED	0	N	2	0		-	-		-	-	
	1	% linha	100	0		-	-		-	-	
	0	N	31	26	0.466	4	21	0.466	46	21	0.312
	1	% linha	65	45		16	84		69	31	
ESCLAMA	0	N	0	1		-	-		5	0	
	1	% linha	0	100		-	-		100	0	
	0	N	20	22	0.132	0	12	0.096	32	12	0.791
	1	% linha	48	82		0	100		73	27	
	0	N	11	4		4	8		18	8	
	1	% linha	73	27		31	69		55	33	

Na primeira comparação (MM versus QAP, LS e LPLK), houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e *target-like*, e *blotch*. Não houve diferença estatisticamente significativa entre melanomas e outras lesões pigmentadas da face quanto à observação de *peppering*. No exame de microscopia confocal, células dendríticas altas, padrão epidérmico desarranjado, células atípicas na junção dermoepidérmica, papilas não demarcadas, *meshwork*, *sheets of cells* e infiltração perifolicular (sunflower) e ninhos, foram mais observados nos melanomas, com diferença estatisticamente significativa. Papilas demarcadas foram mais observadas no grupo QAP, LPLK, LS, com relevância estatística.

Nenhuma das características dermatoscópicas analisadas foi distintamente distribuída entre QAs e CECs em nosso estudo. Ao exame de microscopia confocal, a presença de elastose foi maior entre as QAs, com relevância estatística.

Entre CBCs e QAs, houve diferença estatisticamente significativa na observação dermatoscópica de ninhos ovóides e áreas em folha/raio de roda, mais frequentes nos CBCs e pseudorrede vermelha, mais encontrada nas queratoses actínicas. Nas observações realizadas à microscopia confocal, a análise estatística permitiu encontrar maior frequência de *streaming*, *dark sillouettes*, ilhas tumorais e colágeno espesso entre os CBCs e mais elastose entre as QAs.

Foi realizada comparação entre as frequências das características dermatoscópicas e de microscopia confocal, a fim de pesquisar correspondências estatísticas que corroborassem aquelas teorizadas anteriormente neste trabalho. Estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e *target-like*, e *blotch* mostraram associação estatisticamente significativa com o encontro de infiltração perifolicular de células atípicas à microscopia confocal (Tabela 13). *peppering* mostrou associação estatisticamente relevante com a presença de células nucleadas na derme à microscopia confocal (Tabela 14). A presença de vasos arboriformes à dermatoscopia relacionou-se com o encontro de streaming, e vasos canaliculares paralelos à epiderme no exame de microscopia confocal (Tabela 15). Áreas em folha/raio de roda e ninhos ovóides azuis acinzentados relacionaram-se com o encontro de streaming e ilhas tumorais, mas não com (Tabela 16). Houve correspondência estatística entre *fingerprinting* e *cords*, entre pseudoaberturas foliculares e cistos milia-like com projeções bulbosas e pseudoaberturas à microscopia confocal, e cistos milia-like com *cords* (Tabela 17).

Tabela 13 - Correlação entre dermatoscopia e microscopia confocal

Variável	Categoria	Estatística	INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR				p-valor
			0	1	2	3	
Estruturas anulares granulares	0	N	76	1	2	0	0,0000
		% linha	96	1	3	0	
	1	N	12	6	4	6	
		% linha	43	21	14	21	
Pigmentação folicular assimétrica	0	N	79	3	2	1	0,0000
		% linha	93	4	2	1	
	1	N	9	4	4	6	
		% linha	39	17	17	26	
Estruturas romboidais	0	N	83	2	4	2	0,0000
		% linha	91	2	4	2	
	1	N	5	5	2	5	
		% linha	29	29	12	29	
Target-like	0	N	87	5	4	3	0,0001
		% linha	88	5	4	3	
	1	N	1	2	2	4	
		% linha	11	22	22	44	
Blotch	0	N	84	5	4	4	0,0051
		% linha	87	5	4	4	
	1	N	4	2	2	3	
		% linha	36	18	18	27	

Tabela 14 - Correspondência entre *peppering* e achados de microscopia confocal.

Variavel	Categoria	Estatistica	PEPPERING/ REGRESSÃO		
			0	1	p-valor
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	0	N	29	3	0,1123
		% linha	91	9	
	1	N	58	18	
		% linha	76	24	
PLUMP CELLS	0	N	30	3	0,1115
		% linha	91	9	
	1	N	57	18	
		% linha	76	24	
CELULAS NUCLEADAS NA DERME	0	N	77	12	0,0064
		% linha	87	13	
	1	N	1	0	
		% linha	100	0	
	2	N	6	6	
		% linha	50	50	
	3	N	3	3	
		% linha	50	50	

Tabela 15 - Correspondência entre vasos arboriformes e achados de microscopia confocal.

Variavel	Categoria	Estatistica	VASOS ARBORIFORMES		
			0	1	p-valor
STREAMING	0	N	49	16	0,0072
		% linha	75	25	
	1	N	21	22	
		% linha	49	51	
DARK SILLOUETTE S	0	N	45	15	0,0158
		% linha	75	25	
	1	N	25	23	
		% linha	52	48	
VASOS PARALELOS	0	N	41	14	0,0436
		% linha	75	25	
	1	N	29	24	
		% linha	55	45	

Tabela 16 - Correspondência entre ninhos ovóides e áreas em folha/raio de roda e achados de microscopia confocal.

Variável	Categoria	Estatística	NINHOS OVÓIDES			ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIOS DE RODA		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor
STREAMING	0	N	60	5	0,0136	62	3	0,0009
		% linha	92	8		95	5	
	1	N	32	11		31	12	
		% linha	74	26		72	28	
DARK SILLOUETTES	0	N	54	6	0,1722	54	6	0,2639
		% linha	90	10		90	10	
	1	N	38	10		39	9	
		% linha	79	21		81	19	
ILHAS TUMORAIS	0	N	62	1	0,0000	62	1	0,0000
		% linha	98	2		98	2	
	1	N	30	15		31	14	
		% linha	67	33		69	31	

Tabela 17 - Correspondência de *fingerprinting*, cistos milia-like e pseudoaberturas foliculares com achados de microscopia confocal.

Variável	Categoria	Estatística	FINGERPRINTING/geleia/traça			CISTOS MILIA-LIKE			FOLICULARES		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor
PSEUDOABERTURAS	0	N	88	12	1,0000	99	1	0,0140	100	0	0,0048
		% linha	88	12		99	1		100	0	
	1	N	7	1		6	2		6	2	
		% linha	88	13		75	25		75	25	
CISTOS MILIA-LIKE	0	N	77	13	0,1199	88	2	1,0000	88	2	1,0000
		% linha	86	14		98	2		98	2	
	1	N	18	0		17	1		18	0	
		% linha	100	0		94	6		100	0	
PROJEÇÕES BULBOSAS	0	N	88	13	0,5948	100	1	0,0106	101	0	0,0036
		% linha	87	13		99	1		100	0	
	1	N	7	0		5	2		5	2	
		% linha	100	0		71	29		71	29	
CORDS	0	N	66	5	0,0342	71	0	0,0381	71	0	0,1153
		% linha	93	7		100	0		100	0	
	1	N	29	8		34	3		35	2	
		% linha	78	22		92	8		95	5	

Foram aplicados os mesmos testes para avaliação das associações entre características dermatoscópicas e de microscopia confocal com aspectos histopatológicos capazes de justificá-las, em teoria (Tabela 18). Dentre as características dermatoscópicas analisadas, foi possível observar associação entre estruturas romboidais, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e *target-like* com infiltração perifolicular histopatológica por melanócitos neoplásicos nos melanomas ($p\text{-valor} < 0,0001$ para todas estas). As limitações metodológicas envolvidas nestes resultados serão discutidas oportunamente.

As características de microscopia confocal que apresentaram correspondência estatisticamente significativa foram infiltração perifolicular (sunflower) com infiltração perifolicular por melanócitos atípicos na histopatologia ($p\text{-valor} 0,001$), células dendríticas altas com ascensão de melanócitos ($p < 0,0001$), células atípicas na JDE e papilas não-demarcadas com proliferação celular atípica na junção dermoepidérmica no histopatológico ($p = 0,017$ para ambas) e, por fim, *streaming* com polarização de queratinócitos sobrejacentes às ilhas tumorais.

Tabela 18 - Correspondência entre acometimento folicular na dermatoscopia e microscopia confocal.

Variável	Categoria	Estatística	INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR - SUNFLOWER				p-valor
			0	1	2	3	
Estruturas anulares granulares	0	N	76	1	2	0	0,0000
		% linha	96	1	3	0	
	1	N	12	6	4	6	
		% linha	43	21	14	21	
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	0	N	79	3	2	1	0,0000
		% linha	93	4	2	1	
	1	N	9	4	4	6	
		% linha	39	17	17	26	
ESTRUTURAS ROMBOIDAIAS	0	N	83	2	4	2	0,0000
		% linha	91	2	4	2	
	1	N	5	5	2	5	
		% linha	29	29	12	29	
Target-like	0	N	87	5	4	3	0,0001
		% linha	88	5	4	3	
	1	N	1	2	2	4	
		% linha	11	22	22	44	
BLOTCH	0	N	84	5	4	4	0,0051
		% linha	87	5	4	4	
	1	N	4	2	2	3	
		% linha	36	18	18	27	

As características de microscopia confocal observadas nos carcinomas basocelulares foram testadas para cada tipo histológico (superficial, sólido ou infiltrativo) (Tabela 19). Houve associação estatisticamente significativa entre *streaming* e o tipo superficial e entre o tipo sólido e a ocorrência de *streaming*, *dark sillouettes*, *cords*, colágeno espesso, ilhas tumorais e vasos paralelos.

Tabela 19 - Achados de microscopia confocal segundo subtipo histológico de carcinoma basocelular

Variavel	Categoria	Estatística	Infiltrativo			Superficial			Sólido		
			0	1	p-valor	0	1	p-valor	0	1	p-valor
STREAMING	0	N	9	2	1,0000	67	1	0,0361	60	8	0,0000
		% linha	82	18		99	1		88	12	
	1	N	29	4		40	5		21	24	
		% linha	88	12		89	11		47	53	
DARK SILLOUETTES	0	N	7	1	1,0000	61	1	0,0891	56	6	0,0000
		% linha	88	13		98	2		90	10	
	1	N	31	5		46	5		25	26	
		% linha	86	14		90	10		49	51	
CORDS	0	N	32	6	0,5734	70	5	0,4363	48	27	0,0144
		% linha	84	16		93	7		64	36	
	1	N	6	0		37	1		33	5	
		% linha	100	0		97	3		87	13	
COLÁGENO ESPESSO	0	N	6	0	0,5734	46	1	0,3980	42	5	0,0006
		% linha	100	0		98	2		89	11	
	1	N	32	6		61	5		39	27	
		% linha	84	16		92	8		59	41	
ILHAS TUMORAIS	0	N	7	1	1,0000	63	2	0,3987	60	5	0,0000
		% linha	88	13		97	3		92	8	
	1	N	31	5		44	4		21	27	
		% linha	86	14		92	8		44	56	
VASOS PARALELOS	0	N	11	2	1,0000	56	2	0,4302	49	9	0,0031
		% linha	85	15		97	3		84	16	
	1	N	27	4		51	4		32	23	
		% linha	87	13		93	7		58	42	

A Tabela 20 resume os achados relevantes da Regressão Logística para cada grupo diagnóstico. As Tabelas 21A a 21N resumem as observações estatísticas de interesse para cada grupo diagnóstico à dermatologia e microscopia confocal.

Tabela 20 - Resumo dos aspectos dermatoscópicos e de microscopia confocal para cada grupo diagnóstico

a) Dermatoscopia

DIAG.	DERMATOSCOPIA					
	CRITÉRIOS DE RISCO (OR>1 COM p-value<0,05)			CRITÉRIOS PROTETORES (OR<1 COM p-value<0,05)		
		odds ratio	p-value		odds ratio	p-value
MM	ESTRUTURAS ROMBOIDAIS	100,00	<.0001	ESCAMA	0,28	0,03
	PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	76,92	<.0001	VASOS ARBORIFORMES	0,11	0,00
	TARGET-LIKE	76,92	<.0001			
	ESTRUTURAS ANULARES-GRANULARES	45,45	<.0001			
	BLOTCH	16,67	<.0001			
	PEPPERING/ REGRESSÃO	6,85	<.0001			
CBC	NINHOS OVÓIDES	45,45	0,0003	PEPPERING/ REGRESSÃO	0,04	0,0017
	ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAO DE RODA	15,63	0,0004	FINGERPRINTING/SINAL DA GELEIA/MORDIDA DE TRAÇA	0,07	0,0106
	VASOS ARBORIFORMES	7,35	<.0001	PSEURORREDE VERMELHA	0,22	0,002
	ULCERAÇÃO	6,94	0,0014			
CEC						
LPLK	PEPPERING/ REGRESSÃO	6,85	0,01			
	CISTOS MILIA-LIKE	41,67	0,00			
LS	FINGERPRINTING/SINAL DA GELEIA/MORDIDA DE TRAÇA	9,43	0,01			
QA	PSEURORREDE VERMELHA	4,57	0,00	ESTRUTURAS ANULARES-GRANULARES	0,10	0,03
QAP	PEPPERING/ REGRESSÃO	6,06	0,001			
	ESTRUTURAS ANULARES-GRANULARES	4,50	0,008			
	PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	3,80	0,015			

Cont/ Tabela 20

b) Microscopia confocal

DIAG.	MICROSCOPIA CONFOCAL					
	CRITÉRIOS DE RISCO (OR>1 COM p-value<0,05)			CRITÉRIOS PROTETORES (OR<1 COM p-value<0,05)		
		odds ratio	p-value		odds ratio	p-value
MM	INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR	93,50	<.0001	DARK SILLOUETTES	0,04	0,00
	CELULAS DENDRITICAS ALTAS	87,61	<.0001	ILHAS TUMORAIS	0,05	0,00
	MESHWORK	38,46	<.0001	COLÁGENO ESPESSO	0,16	0,00
	CELULAS NUCLEADAS NA DERME	28,67	<.0001	PAPILAS DEMARCADAS	0,19	0,03
	CELULAS ATIPICAS NA JUNÇÃO	26,32	<.0001	VASOS PARALELOS	0,26	0,02
	PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	22,22	<.0001			
	CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	10,20	0,03			
	CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	6,06	0,00			
	PLUMP CELLS	5,32	0,03			
	CORDS	4,35	0,00			
CBC	ILHAS TUMORAIS	21,28	<.0001	CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	0,19	0,01
	DARK SILLOUETTES	16,13	<.0001	CELULAS DENDRITICAS ALTAS	0,13	0,00
	STREAMING	14,29	<.0001	CELULAS ATIPICAS NA JUNÇÃO	0,04	0,00
	COLÁGENO ESPESSO	9,26	<.0001	MESHWORK	0,11	0,00
	VASOS PARALELOS	4,46	0,00	PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	0,12	0,05
				CORDS	0,18	0,00
CEC						
LPLK	PROJEÇÕES BULBOSAS	6,67	0,04			
	CORDS	6,85	0,02			

Tabela 21 - Resumo dos resultados por grupo diagnóstico. Fatores de risco (diretamente relacionados) em vermelho, fatores protetores (inversamente relacionados) em verde"

Dermatoscopia - CBC													
	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Estruturas anulares granulares		p<0,0001		-0,5			Ninhos ovóides azuis-acidentados	35%	p<0,001	45,45	0,5	35%	99%*
Pigmentação follicular assimétrica		p<0,0001		-0,4			Áreas em folha / em raio de roda	27%	P<0,001	15,63	0,4	27%	98%*
Estruturas romboidais		p< 0,001		-0,3			Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça	2%	p= 0,002	0,07			
Target-like structure		P<0,01					Cistos milia-like						
Peppering / regressão	2%	p<0,0001	0,04	-0,4			Pseudoaberturas foliculares						
Blotch	6%						Vasos hairpin / twisted looped	10%					
Vasos arboriformes	65%	p<0,001	7,35	0,5	65%*	80%*	Escama	37%					
Ulceração	25%	p<0,001	6,94	0,3	25%	95%	Pseudorrede vermelha	12%	p=0,001	0,22			

Dermatoscopia - CEC

	Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Estruturas anulares granulares							Ninhos ovóides azuis-acidentados						
Pigmentação follicular assimétrica							Áreas em folha / em raio de roda						
Estruturas romboidais							Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça						
Target-like structure							Cistos milia-like						
Peppering / regressão							Pseudoaberturas foliculares						
Blotch							Vasos hairpin / twisted looped						
Vasos arboriformes							Escama	100%	p=0,01				
Ulceração	25%						<u>Pseudorrede vermelha</u>	50%					

Dermatoscopia - LPLK

	Freq.	Chi- quadrado	<u>Odds Ratio</u>	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Estruturas anulares granulares	50%						Ninhos ovóides azuis-acidentados						
Pigmentação follicular assimétrica	25%						Áreas em folha / em raio de roda						
Estruturas romboidais	13%						<u>Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça</u>	38%					
Target-like structure							Cistos milia-like	25%	p<0,01	41,67	0,4	25%	99%*
Peppering / regressão	63%	p=0.01	6,85		63%*	80%*	Pseudoaberturas foliculares	25%	p<0,01		0,5	25%	100%*
Blotch							Vasos hairpin / twisted looped						
Vasos arboriformes							Escama	38%					
Ulceração	13%						<u>Pseudorrede vermelha</u>	25%					

Dermatoscopia - LS

	Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Estruturas anulares granulares	29%						Ninhos ovóides azuis-acidentados						
Pigmentação follicular assimétrica							Áreas em folha / em raio de roda						
Estruturas romboidais							Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça	57%	p=0,01	9,43		57%	88%
Target-like structure							Cistos milia-like						
Peppering / regressão							Pseudoaberturas foliculares						
Blotch							Vasos hairpin / twisted looped						
Vasos arboriformes	29%						Escama	14%					
Ulceração							<u>Pseudorrede vermelha</u>						

Dermatoscopia - QA

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Estruturas anulares granulares	5%	p<0,01	0,10				Ninhos ovóides azuis-acidentados						
Pigmentação follicular assimétrica		p<0,01					Áreas em folha / em raio de roda						
Estruturas romboidais		p=0,04					Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça	5%					
Target-like structure							Cistos milia-like						
Peppering / regressão	5%	p=0,04					Pseudoaberturas foliculares						
Blotch							Vasos hairpin / twisted looped						
Vasos arboriformes	38%						Escama	43%					
<u>Ulceração</u>	5%						Pseudorrede vermelha	57%	p=0,002	4,57		57%*	77%*

Dermatoscopia - Qap

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Estruturas anulares granulares	56%	p<0,01	4,50		60%	75%	Ninhos ovóides azuis-acidentados	6%					
Pigmentação follicular assimétrica	50%	p=0,02	3,80		50%	79%	Áreas em folha / em raio de roda	13%					
Estruturas romboidais	13%						Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça	31%					
Target-like structure	6%						Cistos milia-like	6%					
Peppering / regressão	56%	p<0,01	6,06	0,3	56%	83%	Pseudoaberturas foliculares						
Blotch	6%						Vasos hairpin / twisted looped						
Vasos arboriformes	25%						Escama	44%					
Ulceração							Pseudorrede vermelha	38%					

Dermatoscopia - MM

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Estruturas anulares granulares	88%	p<0,0001	45,45	0,6	88%*	85%*	Ninhos ovóides azuis-acidentados		p=0,02				
Pigmentação follicular assimétrica	88%	p<0,0001	76,92	0,7	88%*	91%*	Áreas em folha / em raio de roda		p=0,04				
Estruturas romboidais	73%	p<0,0001	100,00	0,8	73%*	97%*	Fingerprinting/Sinal da geleia/Mordida de traça	19%					
Target-like structure	42%	p<0,0001	76,92	0,6	42%*	99%*	Cistos milia-like						
Peppering / regressão	54%	p<0,001	6,85	0,4	54%	85%	Pseudoaberturas foliculares						
Blotch	38%	p<0,0001	16,67	0,5	38%	96%*	Vasos hairpin / twisted looped	4%					
Vasos arboriformes	8%	p<0,001	0,11				Escama	15%	p=0,04	0,28			
Ulceração	4%						Pseudorrede vermelha	38%					

Microscopia Confocal- CBC

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Células altas nucleadas	7%	p<0,01	0,19	-0,3			Non-edged	2%	P=0,03	Odds Ratio			
Células dendríticas altas	7%	p<0,0001	0,13				Meshwork	5%	p=0,001	0,11	-0,3		
Honeycomb atípico	89%						Sheets of cells		p=0,002				
Cobblestone atípico	5%						Sunflower		p<0,0001		-0,4		
Desarranjo							Ninhos						
Streaming	75%	p<0,0001	14,29	0,6	75%*	83%*	Colágeno espesso	86%	p<0,0001	9,26	0,5	86%*	59%*
Dark sillouetes	82%	p<0,0001	16,13	0,6	82%*	78%*	Elastose	48%					
Pseudo-aberturas		p=0,02					Ilhas tumorais	82%	p<0,0001	21,28	0,6	82%*	83%*
Cistos milia-like	20%						Células inflamatórias	70%					
Projeções bulbosas	2%						Plump cells	68%					
Cords	14%	p<0,001	0,18	-0,3			Células nucleadas na derme	7%					
Células atípicas na junção	2%	p<0,0001	0,04	-0,4			Vasos perpendiculares	7%					
Papilas demarcadas	24%						Vasos paralelos	70%	p<0,001	4,46	0,4	70%*	65%*

Microscopia Confocal- CEC

	Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Células altas nucleadas							Non-edged						
Células dendríticas altas							Meshwork						
Honeycomb atípico	100%						Sheets of cells						
Cobblestone atípico							Sunflower						
Desarranjo							Ninhos						
Streaming	25%						Colágeno espesso	75%					
Dark sillouetes	25%						Elastose		p=0,03				
Pseudo-aberturas							Ilhas tumorais	25%					
Cistos milia-like	50%						Células inflamatórias	50%					
Projeções bulbosas							Plump cells	50%					
Cords							Células nucleadas na derme	25%					
Células atípicas na junção							Vasos perpendiculares	25%					
Papilas demarcadas							Vasos paralelos	50%					

Microscopia Confocal- LPLK

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Células altas nucleadas	25%						Non-edged	13%					
Células dendríticas altas	13%						Meshwork	13%					
Honeycomb atípico	75%						Sheets of cells						
Cobblestone atípico	25%						Sunflower						
Desarranjo							Ninhos						
Streaming	25%						Colágeno espesso	25%					
Dark sillouetes	38%						Elastose	50%					
Pseudo-aberturas	25%						Ilhas tumorais	25%					
Cistos milia-like	13%						Células inflamatórias	88%					
Projeções bulbosas	25%		6,67		25%	95%	Plump cells	75%					
Cords	75%	p=0,02	6,85	0,3	75%*	70%*	Células nucleadas na derme						
Células atípicas na junção							Vasos perpendiculares	25%					
Papilas demarcadas	63%	P=0,06			63%	71%	Vasos paralelos	50%					

Microscopia Confocal- LS

	Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Células altas nucleadas	20%						Non-edged						
Células dendríticas altas							Meshwork						
Honeycomb atípico	40%	p=0,02	0,10				Sheets of cells						
Cobblestone atípico							Sunflower						
Desarranjo							Ninhos						
Streaming							Colágeno espesso	40%					
Dark sillouetes	20%						Elastose	60%					
Pseudo-aberturas	20%						Ilhas tumorais						
Cistos milia-like							Células inflamatórias	40%					
Projeções bulbosas							Plump cells	40%					
Cords	40%						Células nucleadas na derme						
Células atípicas na junção							Vasos perpendiculares						
Papilas demarcadas	60%				60%*	70%*	Vasos paralelos	40%					

Microscopia Confocal- QA

	Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi- quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Células altas nucleadas	17%						Non-edged						
Células dendríticas altas		P<0,01					Meshwork	11%					
Honeycomb atípico	89%						Sheets of cells						
Cobblestone atípico	6%						Sunflower						
Desarranjo							Ninhos						
Streaming	39%						Colágeno espesso	56%					
Dark sillouetes	44%						Elastose	78%					
Pseudo-aberturas	11%						Ilhas tumorais	33%					
Cistos milia-like	17%						Células inflamatórias	44%	p<0,01	0,24	-0,3		
Projeções bulbosas	17%						Plump cells	50%					
Cords	22%						Células nucleadas na derme		p=0,04				
Células atípicas na junção	17%						Vasos perpendiculares	22%					
Papilas demarcadas	39%						Vasos paralelos	50%					

Microscopia Confocal- Qap

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibilidade	Especificidade
Células altas nucleadas	25%						Non-edged	8%					
Células dendríticas altas	42%						Meshwork	17%					
Honeycomb atípico	92%						Sheets of cells						
Cobblestone atípico	8%						Sunflower	33%					
Desarranjo							Ninhos						
Streaming	17%						Colágeno espesso	42%					
Dark sillouetes	8%	p=0,01	0,09	-0,3			Elastose	67%					
Pseudo-aberturas	17%						Ilhas tumorais	8%	p=0,01	0,10			
Cistos milia-like	25%						Células inflamatórias	92%					
Projeções bulbosas	8%						Plump cells	83%					
Cords	58%						Células nucleadas na derme	17%					
Células atípicas na junção	50%	p=0,03	4,05		50%	80%	Vasos perpendiculares						
Papilas demarcadas	25%						Vasos paralelos	8%	p<0,01	0,08	-0,3		

Microscopia Confocal- MM

	Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- Lidade	Especifi- cidade		Freq.	Chi-quadrado	Odds Ratio	Pearson	Sensibi- lidade	Especifi- cidade
Células altas nucleadas	48%	p=0,001	6,06	0,3	48%	87%	Non-edged	43%	p<0,001	22,22	0,5	43%	97%
Células dendríticas altas	90%	p<0,001	87,61	0,7	90%*	90%*	Meshwork	76%	p<0,001	38,46	0,7	76%*	92%*
Honeycomb atípico	81%				81%	14%	Sheets of cells	67%	p<0,001		0,8	67%*	100%*
Cobblestone atípico	10%						Sunflower	81%	p<0,001	93,50	0,8	81%*	96%*
Desarranjo	29%	p<0,001		0,5	29%	100%*	Ninhos	38%	p<0,001		0,6	38%	100%*
Streaming		p<0,001		-0,4			Colágeno espesso	24%	p<0,001	0,16	-0,3		
Dark sillouetes	5%	p<0,001	0,04	-0,4			Elastose	67%					
Pseudo-aberturas	5%						Ilhas tumorais	5%	p<0,001	0,05	-0,4		
Cistos milia-like	5%						Células inflamatórias	95%	p=0,01	10,20		95%	34%
Projeções bulbosas							Plump cells	90%	p=0,02	5,32		90%	36%
Cords	62%	p<0,01	4,35	0,3	62%*	73%*	Células nucleadas na derme	67%	p<0,001	28,67	0,6	67%	93%
Células atípicas na junção	76%	p<0,001	26,32	0,6	76%*	89%*							

As Tabelas 22-24 mostram a acurácia diagnóstica para cada tipo de exame e para a combinação deles, considerando os diagnósticos isolados (86% de acurácia diagnóstica) e o agrupamento entre QA e CEC, e QAP, LPLK e LS (91% de acurácia diagnóstica). Não houve diferença estatística na acurácia diagnóstica entre os diferentes grupos diagnósticos.

O principal erro observado foi a superestimação do diagnóstico do carcinoma basocelular em casos de queratose actínica, que será discutida a seguir. Na Figura 18 estão elencadas as principais características observadas na microscopia confocal nestes casos

Tabela 22 – Acurácia diagnóstica da dermatoscopia isolada

a) Sem agrupamento

Grupo diagnóstico	Correto	Errado	Total	% corretos
CBC	44	7	51	86%
CEC	2	2	4	50%
LPLK	3	5	8	38%
LS	5	2	7	71%
MM	26	1	27	96%
QA	14	7	21	67%
Qap	8	8	16	50%
Total Geral	102	32	134	76%

b) Com agrupamento QA, LP, LPLK, LS

Grupo diagnóstico	Correto	Errado	Total	% corretos
CBC	44	8	52	85%
CEC	2	2	4	50%
MM	26	1	27	96%
QA	13	7	20	65%
qap, ls, lplk	26	5	31	84%
Total Geral	111	23	134	83%

Tabela 23 - Acurácia diagnóstica da microscopia confocal isolada

a) Sem agrupamento

Grupo diagnóstico	Correto	Errado	Total	% corretos
CBC	42	2	44	95%
CEC	2	2	4	50%
LPLK	5	3	8	63%
LS	4	1	5	80%
MM	19	2	21	90%
QA	11	7	18	61%
Qap	5	7	12	42%
Total Geral	88	24	112	79%

b) Com agrupamento QA, LP, LPLK, LS

Grupo diagnóstico	Correto	Errado	Total	% corretos
CBC	42	2	44	95%
CEC	2	2	4	50%
MM	19	2	21	90%
QA	11	7	18	61%
qap, ls, lplk	18	7	25	72%
Grand Total	92	20	112	82%

Tabela 24 – Acurácia diagnóstica da combinação dos dois métodos.

Acerto no diagnóstico combinado	N	%	p-valor
Erro	20	14%	<.0001
Acerto	122	86%	
Total	142	100%	

Acerto no diagnóstico combinado (agrupamento QAP,LS, LPLK)	N	%	p-valor
0	13	9%	<.0001
1	129	91%	
Total	142	1	

Duvida clínica	Estatística	Acerto diagnóstico combinado		Total	p-valor
		0	1		
0	N	0	24	24	0,0422
	% linha	0	100		
1	N	18	94	112	
	% linha	16	84		
Total (missing=6)		18	118	136	

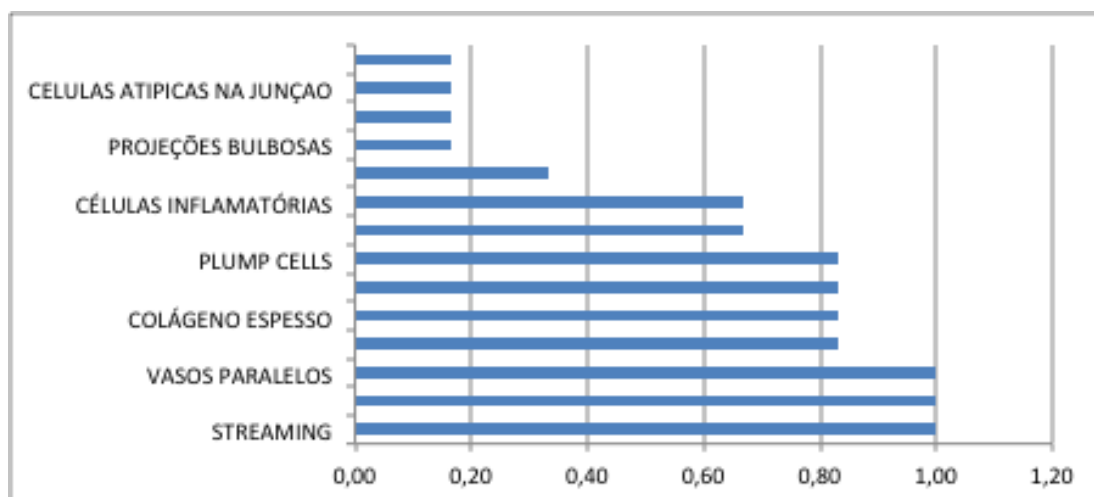


Figura 18 - Principais características de microscopia confocal encontradas nas lesões equivocadamente diagnosticadas como carcinoma basocelular.

6 DISCUSSÃO

Baseando-se em aspectos puramente clínicos, o diagnóstico de algumas lesões da face pode ser difícil de ser realizado. A dermatoscopia é um método complementar consagrado e de grande auxílio, aumentando a acurácia diagnóstica clínica em até 18% (MARGHOOB et al. 2003). Nesta localização, porém, encontra limitações por conta da peculiaridade anatômica da pele da face e intenso dano solar, com retificação dos cones epiteliais e poiquilodermia, conforme descrito anteriormente. Lesões pigmentadas benignas, como queratose líquen-plano like e lentigos solares, e lesões de queratoses actínicas pigmentadas compartilham algumas características dermatoscópicas com lesões de lentigo maligno, tornando, por vezes, este diagnóstico diferencial impossível de ser realizado sem o exame anatomopatológico. Desta maneira, o emprego de um método diagnóstico não-invasivo adicional, que permita melhorar o diagnóstico diferencial das neoplasias da face, traz benefícios evidentes.

A microscopia confocal é um método diagnóstico não-invasivo, cujos princípios físicos e principais critérios diagnósticos já foram elencados anteriormente. O número de publicações no assunto é crescente, embora ainda poucos estudos tenham realizado comparação com aspectos histopatológicos em um número relevante de casos. O presente trabalho propõe uma análise das frequências dos achados dermatoscópicos e de microscopia confocal e histopatologia de lesões na face e comparação dos

resultados obtidos nos três métodos, com o objetivo de caracterizar os padrões destas lesões nos diferentes exames, justificá-los do ponto de vista morfológico e avaliar sua relevância para o diagnóstico.

Com este intuito, a metodologia planejada dispôs de uma lista de critérios serem observados em cada um dos exames (Anexos 2, 3 e 4). A presença ou ausência de cada um destes critérios foi registrada como uma variável categórica dicotômica (0 ou 1).

As características clínicas aferidas foram idade e gênero dos pacientes e localização das lesões e estão detalhadas na Tabela 1. A média de idade foi de 62 anos, variando de 6 a 88. O paciente de 6 anos possuía diagnóstico de xeroderma pigmentoso. Excluindo este *outlier*, a nova média de idade foi de 63 anos, variando de 25 a 88.

Os pacientes eram em sua maioria do sexo feminino, correspondendo a 82 pacientes, 58% do total. Esta observação foi dissonante da estatística nacional, que mostra maior incidência em homens (Ministério da Saúde 2014). A localização preferencial das lesões foram o nariz (32,4%) e as regiões malares (31,7%), seguidos pela fronte (17,6%), o que corrobora o papel da intensa exposição solar na carcinogênese cutânea.

A distribuição dos diagnósticos das diferentes neoplasias na nossa casuística não obedeceu àquela esperada para a população geral, que seria de cerca de 70% de carcinomas basocelulares, 25% de carcinomas espinocelulares e 5% de melanoma (Ministério da Saúde 2014). Isso se deveu ao fato de não terem sido incluídos todos os pacientes que buscaram o Serviço no período do estudo, mas apenas aqueles selecionados para o

exame de microscopia confocal. Por conta do fluxo próprio do Departamento, casos de melanoma em geral são encaminhados para exame de microscopia confocal, ao passo que os casos de carcinoma espinocelular, por outro lado, são agendados diretamente para exérese cirúrgica e muito raramente encaminhados para realização de exame previamente à cirurgia. Da mesma maneira, lesões benignas, imensamente mais frequentes na população, são prontamente dispensadas em um Serviço de Oncologia Cutânea, nos casos em que o diagnóstico está claro.

Este viés de seleção também tem potencial impacto sobre nossos resultados, uma vez que grande parte das lesões de carcinoma basocelular e queratoses actínicas encaminhados à microscopia confocal, por exemplo, eram possíveis recidivas ou casos muito incipientes, com achados dermatoscópicos frustrados e, conseqüentemente, maior dificuldade diagnóstica à microscopia confocal.

Ao exame dermatoscópico, dezesseis critérios foram selecionados para compor o *checklist* de nossa análise, sendo estes os atributos mais relevantes da literatura para os diagnósticos envolvidos neste trabalho.

Estruturas anulares-granulares, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais, *peppering* e *blotch* são estruturas dermatoscópicas classicamente associadas ao melanoma da pele fotoexposta, mas também descritos em queratoses actínicas pigmentadas e queratoses líquen-plano-like, excetuando-se o *blotch* (AKAY et al. 2010). Estruturas em alvo pigmentado (*target-like*) foram descritas mais recentemente e incluídas também em nossa análise.

Estas características dermatoscópicas foram mais frequentes nos Melanomas. A análise destas frequências através do teste exato de Chi Quadrado de Radlow permitiu identificar associação estatisticamente significativa da presença de cada uma destas características com o diagnóstico de melanoma; estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica e *peppering* associaram-se também ao diagnóstico de queratose actínica pigmentada com significância estatística, OR de 4.5, 3.8 e 6.06, respectivamente; *peppering* mostrou também associação com o diagnóstico LPLK (OR 6,85).

A Regressão Logística evidenciou OR de 45,45 para diagnóstico de melanoma com a presença de estruturas anulares granulares, com sensibilidade de 88% e especificidade de 85%, OR de 76,92 para pigmentação folicular assimétrica (Sensibilidade 88% e Especificidade 91%) e estruturas *target-like* (Sensibilidade 42% e Especificidade 99%), OR de 100 para estruturas romboidais (Sensibilidade 73% e Especificidade 97%), 6,85 para *peppering* (Sensibilidade 54% e Especificidade 85%) e 16,67 para *blotch* (Sensibilidade 38% e Especificidade 96%), todos com $p < 0.0001$. O *odds ratio* é a razão de chances, o quanto a presença de determinada característica aumenta ou reduz a chance de um diagnóstico. Em outras palavras, a presença de estruturas romboidais, por exemplo, aumenta em 100 vezes a probabilidade de a lesão analisada ser um melanoma.

Acredita-se que todas estas características dermatoscópicas mencionadas, que mostraram-se estatisticamente relacionadas a um incremento real na probabilidade de se diagnosticar um melanoma, estejam

relacionadas ao espectro de acometimento folicular progressivo, proposto por STOLZ et al. (2002) para o Lentigo Maligno (STOLZ et al. 2002).

As estruturas em alvo pigmentado, foram descritas recentemente por PRALONG et al. (2012). Os autores que as descreveram acreditam que se trata de forma particular de invasão infundibular e frisam que o ponto pigmentado central não corresponde a um pêlo.

“Melanocytes descending far down adnexal epithelial structures” foi um dos 12 critérios propostos por Ackerman para diferenciar melanoma em pele fotoexposta de hiperplasia da pele actinicamente lesada (ACKERMAN et al 1993). De fato, WEYERS et al. (1996) descreveram melanócitos infiltrando porções mais profundas dos folículos pilosos (abaixo das glândulas sebáceas) em apenas 12% dos casos com hiperplasia melanocítica da pele com foto dano, contra 96% dos casos de LM (WEYERS et al. 1996).

O acometimento folicular por melanócitos atípicos no Lentigo Maligno é, portanto, um processo bem conhecido, apesar de pouco compreendido. Em um artigo publicado em 2008, baseados nos modelos mais recentes de carcinogênese a partir de células tronco, ZALAUDEK et al. (2008) advogam que a origem do melanoma da pele fotoexposta estaria não nos melanócitos da camada basal da epiderme, mas em células-tronco precursoras situadas na bainha externa do epitélio folicular. Esta teoria justifica de maneira lógica os achados de dermatoscopia, microscopia confocal e histopatológicos, e pode explicar, inclusive, o comportamento distinto deste tipo de Melanoma.

O principal estudo morfológico realizado para investigar a relação entre melanócitos atípicos e a microanatomia folicular sugere a existência de uma barreira biológica que limita a infiltração melanocítica além da área do bulge (POZDNYAKOVA et al. 2009). De acordo com estes autores, tal restrição pode ser explicada por interações moleculares entre queratinócitos e melanócitos, envolvendo fatores de crescimento, desenvolvimento e imunológicos, diferentemente expressos nos queratinócitos além da zona do bulge, que, por sua vez, mostram comportamento biológico e expressão proteica distintos. Expressão de CD 200 e Tenascin-C na área poupada, por exemplo, pode estar implicada no bloqueio da infiltração melanocítica e justificar a longa fase de crescimento radial do Lentigo Maligno. Embora seja razoável considerar o turnover aumentado de queratinócitos como um possível obstáculo à proliferação melanocítica, POZDNYAKOVA et al. (2009) não observaram papel relevante deste mecanismo em seu estudo (POZDNYAKOVA et al. 2009).

Na histopatologia convencional, o envolvimento folicular é percebido no plano longitudinal, perpendicular à epiderme, e os poucos estudos que foram realizados para investigar este e outros aspectos do melanoma da pele fotoexposta à histopatologia avaliaram a profundidade vertical da invasão, enquanto a dermatoscopia revela o envolvimento folicular no plano horizontal, classicamente descrito como progressivamente centrípeto (WEYERS et al. 1996; POZDNYAKOVA et al 2009). Logo, a perspectiva horizontal proporcionada pelo nosso estudo é útil para melhor caracterização do envolvimento folicular no melanoma da pele fotoexposta, possibilitando,

por exemplo, a compreensão do substrato anatomopatológico por trás da estrutura em alvo pigmentado, ainda pouco estudado.

De acordo com nossas observações, o círculo escuro externo corresponde à infiltração melanocítica do epitélio infundibular periférico. Na face, os pêlos do tipo vellus situam-se usualmente a menos de 2mm da superfície, tornando mais superficial e mais passível de visualização a porção poupada do epitélio folicular, correspondendo ao halo interno hipopigmentado. O ponto negro central no centro da estrutura em alvo pode ser explicado pela eliminação transepidérmica da melanina em excesso, que culmina com a pigmentação da queratina acumulada no óstio folicular.

A RCM compartilha com a dermatoscopia o plano horizontal e, por este motivo, permite que as mesmas estruturas sejam visualizadas em detalhe de uma perspectiva concordante. De fato, como sugerido pela dermatoscopia, o acometimento folicular por melanócitos atípicos no melanoma da pele fotoexposta é um critério de extrema relevância, e é claramente observado na RCM. Nota-se um aspecto característico nas lesões em que isso ocorre, com a formação de estruturas que lembram girassóis, sendo o centro a luz folicular e as “pétalas”, as células neoplásicas, na maior parte das vezes dendríticas, radialmente dispostas. Esta estrutura que aqui denominamos “girassol” ou *sunflower*, provavelmente corresponde dermatoscopicamente a pigmentação folicular assimétrica, padrão em alvo, estruturas romboidais ou mesmo *blotch*, a depender da intensidade da infiltração neoplásica (Figura 19). A presença deste critério ao exame de microscopia confocal esteve estatisticamente

relacionada ao diagnóstico de melanoma ($p < 0.001$), com grande impacto diagnóstico, com OR de 93,5 ($p < 0,0001$) e obteve correspondência estatisticamente significativa com o encontro de infiltração perifolicular no exame anatomopatológico ($p = 0,001$).

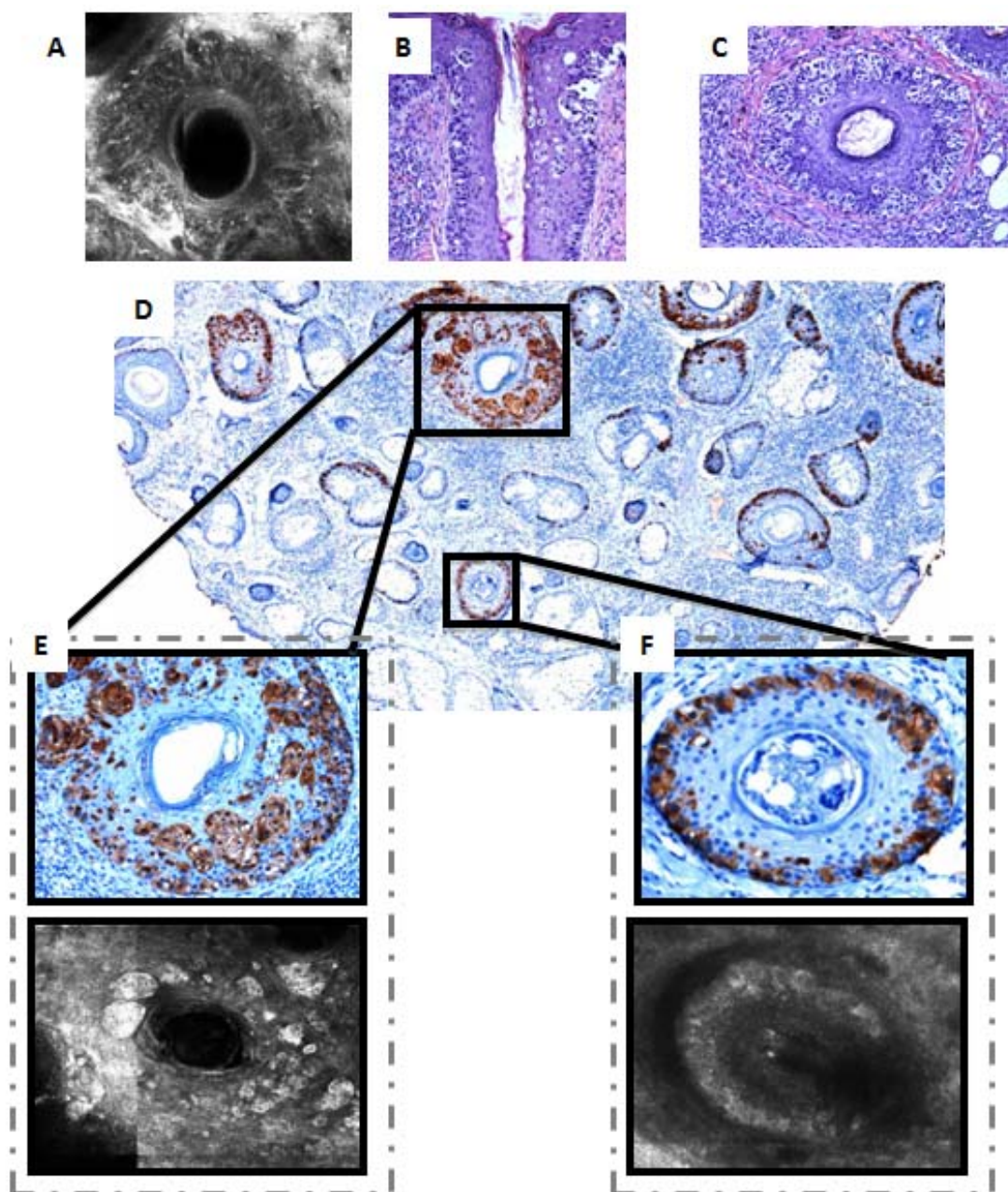


Figura 19 - Folliculotropismo do melanoma da pele fotoexposta do ponto de vista horizontal. A e B- Invasão do epitélio folicular à histopatologia convencional (H.E. 400x). C – Foliculo pilossebáceo em corte transversal, com infiltração circunferencial do epitélio folicular por melanócitos atípicos (H.E. 400x). D- Corte transversal de lesão de melanoma da face. Coloração imunohistoquímica de Melan A (40x). E e F – Foliculos pilosos no maior detalhe e correspondência com imagem de microscopia confocal.

Para tentar corroborar esta correlação e associá-la à progressão do melanoma, classificamos esta ocorrência em 1) sunflower com infiltração folicular periférica; 2) sunflower com infiltração do epitélio folicular; 3) sunflower com presença de células neoplásicas intraluminais. A subdivisão em categorias, com baixo número de casos em cada uma delas, impossibilitou, no entanto, a confirmação dessa correspondência pelo encontro de significância estatística na associação dos diferentes graus de infiltração perifolicular na microscopia confocal com as diferentes características dermatoscópicas do modelo de progressão de Stolz, e com diferentes graus de infiltração melanocítica perifolicular à histopatologia de cortes transversais. Acreditamos que a dificuldade técnica em garantir a avaliação folicular em um mesmo nível de profundidade na microscopia confocal e na histopatologia de cortes transversais também tenha contribuído.

Foi possível observar, no entanto, associação entre estruturas romboidais, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e *target-like* com a presença de infiltração perifolicular histopatológica por melanócitos neoplásicos nos melanomas ($p\text{-valor} < 0,0001$ para todas estas). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 18.

As estruturas romboidais vermelhas são um achado dermatoscópico também descrito recentemente para o melanoma. Tem aspecto bastante semelhante à pseudorrede vermelha observada nas queratoses actínicas (PRALONG et al. 2012; ZALAUDEK et al. 2012). Em nosso estudo, ambos os achados foram denominados pseudorrede vermelha e sua presença foi

verificada em 38% dos melanomas e 57% das queratoses actínicas. Com este último diagnóstico, a presença da pseuorrede vermelha teve correlação estatística, aumentando em 65% sua probabilidade, quando presente ao exame dermatoscópico. Segundo nossos achados, a presença da pseudorrede vermelha diminui a probabilidade de um diagnóstico de carcinoma basocelular em 78% (OR 0,22). O substrato anatômico por trás da pseudorrede vermelha ainda não está completamente compreendido.

Vasos arboriformes, ulceração, ninhos ovoides azuis-acinzentados e áreas em folha ou em roda raiada são critérios dermatoscópicos clássicos de carcinomas basocelulares. Poderiam ter sido incluídas outras características, como estruturas concêntricas, múltiplos pontos castanho-acinzentados em foco, áreas sem estruturas brancas ou eritematosas e erosões superficiais múltiplas, mas uma vez que o objetivo principal deste trabalho era o diagnóstico diferencial das lesões neoplásicas da face, nos pareceu mais apropriado reduzir os critérios àqueles de maior impacto diagnóstico (MENZIES et al. 2000; GIACOMEL e ZALAUDEK 2005; ALTAMURA et al. 2010; MICANTONIO et al. 2011).

A presença destes critérios em nosso estudo de fato relacionou-se com o diagnóstico de carcinoma basocelular, com relevância estatística. Vasos arboriformes apresentaram OR de 7,35, ulceração OR de 6,94, ninhos ovoides azuis-acinzentados OR de 45,45 e áreas em folha ou em roda raiada OR de 15,63. Destaca-se a sensibilidade de 65% e especificidade de 80% do critério vasos arboriformes para este diagnóstico. Em nossa casuística, a presença de vasos arboriformes, ninhos ovoides ou

áreas em folha/roda raiada esteve estatisticamente associada à menor frequência do diagnóstico de melanoma. Vasos arboriformes, quando presentes, reduziram a probabilidade do diagnóstico de melanoma em 89% (OR 0,11).

Nos carcinomas basocelulares examinados com o microscópio confocal de reflectância, nota-se por vezes polarização dos núcleos e alongamento dos queratinócitos em um mesmo eixo, que ocorre tipicamente na epiderme imediatamente superior aos blocos tumorais, denominada *streaming*. Também pode ser observada em casos de cicatrizes subjacentes ou nevos recorrentes. Esteve presente em 75% dos carcinomas basocelulares examinados. Este não é um parâmetro histopatológico conhecido do carcinoma basocelular, mas, surpreendentemente, a visualização deste aspecto morfológico foi possível nos cortes transversais, como mostra a Figura 20. No teste exato Chi Quadrado de Radlow, houve associação estatisticamente significativa entre *streaming* na microscopia confocal e polarização de queratinócitos subjacentes às ilhas tumorais na histopatologia ($p < 0,001$).

Não há publicações que relatem este achado.

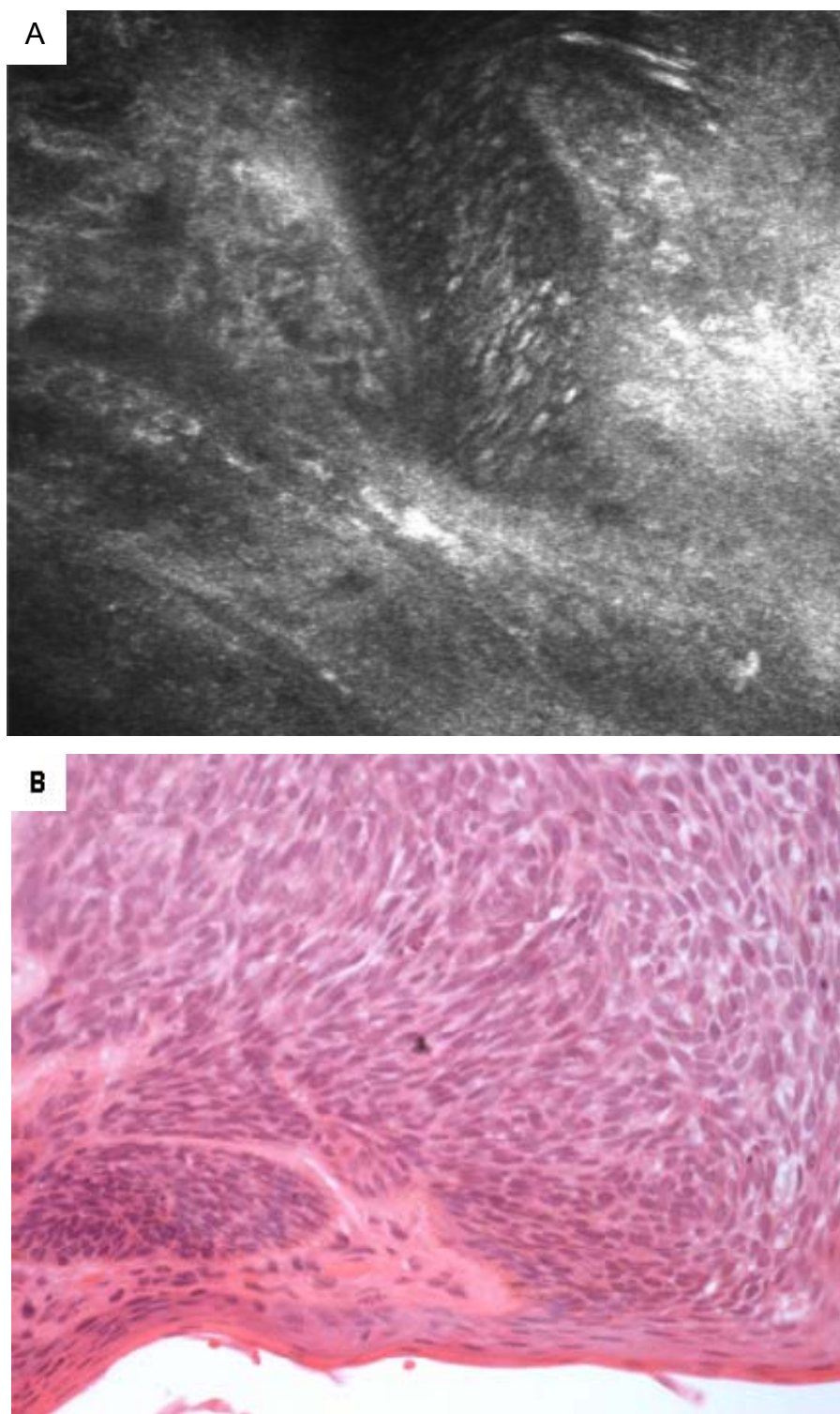


Figura 20 - Streaming – aspecto da microscopia confocal e visualização na histopatologia de cortes transversais (H.E. 1000x).

Ilhas tumorais são observadas nos carcinomas basocelulares, mais comumente nos subtipos pigmentados. Em geral, apresentam paliçada periférica e fenda peritumoral, da mesma maneira que na histopatologia.

Ainda nos carcinomas basocelulares, podem ser visualizadas na epiderme, na JDE ou na derme reticular superficial as silhuetas escuras (*dark sillouettes*) que correspondem a blocos de células basaloides neoplásicas hipopigmentadas, em geral acompanhadas de *streaming*. Na literatura, estão associadas a subtipos infiltrativos de carcinoma basocelular, como micronodular ou esclerodermiforme.

Em nosso estudo, buscamos a correspondência dos critérios dermatoscópicos com critérios de microscopia confocal análogos ou relacionados, e com aspectos histopatológicos que possam justificá-los. A presença de vasos arboriformes relacionou-se estatisticamente com maior frequência de *streaming*, *dark sillouettes* e vasos paralelos ao exame de microscopia confocal; ninhos ovoides e áreas em folha também mostraram relação estatisticamente relevante com o encontro de *streaming* e ilhas tumorais (Tabelas 15 e 16).

Os subtipos histológicos de carcinoma basocelular foram confrontados com os diferentes achados de microscopia confocal descritos para CBC e estão detalhados na Tabela 19. Lesões de CBC superficial apresentaram maior frequência de *streaming*. *Streaming*, *dark sillouettes*, colágeno espesso, ilhas tumorais e vasos paralelos à epiderme estiveram estatisticamente correlacionados com o diagnóstico de CBC do tipo sólido.

Estruturas dermatoscópicas próprias das lesões de lentigo solar e queratose seborreica também foram pesquisadas. Cistos milia-like e pseudoaberturas foliculares apresentaram associação estatisticamente relevante com o diagnóstico de LPLK, o primeiro aumentando a probabilidade do diagnóstico de LPLK em quase 42 vezes (OR 41,67). Para este diagnóstico, também foi relevante o encontro de *peppering* (OR 6,85), conforme mencionado anteriormente. O encontro de *Fingerprinting*/sinal da geleia ou borda em mordida de traça aumentou a probabilidade de diagnóstico de Lentigo Solar, com OR 9,43, Sensibilidade de 55% e especificidade de 88%.

As lesões de lentigo solar, queratose seborreica, LPLK e as de queratose actínica pigmentada também podem apresentar ao exame de microscopia confocal pseudoaberturas foliculares, cistos milia-like e projeções bulbosas (estas devido à acantose, também visualizadas ocasionalmente nos carcinomas espinocelulares). Na junção dermoepidérmica, estes mesmos grupos diagnósticos podem apresentar estruturas *cord-like*, estruturas tubulares que correspondem à hiperplasia epidérmica associada à hiperpigmentação dos queratinócitos basais. Estas estruturas foram notadas em 34 dos casos%. Em nosso estudo, o encontro de *cords* no exame de microscopia confocal conferiu mais de 6 vezes de aumento na probabilidade do diagnóstico de LPLK (OR 6,85, $p=0,02$) e este achado também apresentou associação estatisticamente significativa com a presença de *fingerprinting* à dermatoscopia. O encontro de projeções bulbosas também aumentou a probabilidade do diagnóstico de LPLK com

significância estatística ($p=0,04$) e OR de 6,67. O confronto entre as frequências destes achados no exame dermatoscópico e à microscopia confocal está detalhado na Tabela 17.

Algumas observações em nosso trabalho chamam especial atenção por não serem exatamente compatíveis com definições da literatura, como por exemplo o encontro de estruturas *cord-like*, caracteristicamente associadas às lesões benignas da face do tipo lentigo solar e queratose seborreica, em lesões de melanoma. De fato, esse tipo de estrutura foi encontrado em muitas lesões de melanoma (12/28) e podemos atribuir esse achado a diversos fatores. O primeiro deles é a contiguidade de lesões na face com intenso dano solar. É possível que essa observação seja, na realidade, de uma lesão adjacente ou subjacente. A segunda situação a ser considerada é a existência, de fato, de focos de hiperplasia epidérmica com aumento da pigmentação que se anastomosam em uma lesão de lentigo maligno. Essa estrutura poderia, em teoria, corresponder ao chamado *meshwork* quando espessada e permeada por agregados de melanócitos hiperplásicos e ser morfológicamente denominada de *cords* na ausência destes, quando observada hiperplasia epidérmica pura ou apenas com proliferação melanocítica lentiginosa, sem formação de tecas. O fato que corrobora essa justificativa é o encontro de alongamentos de cones epiteliais e melanose associada em 6 lesões de melanoma à histopatologia. Viés de observação é uma terceira justificativa possível, uma vez que a distinção entre estes dois elementos pode ser, algumas vezes, difícil de ser realizada.

A presença de escama é um dos critérios que mais auxilia na diferenciação das neoplasias escamosas, incluindo as queratoses actínicas. Este achado mostrou associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de carcinoma espinocelular. A Regressão Logística mostrou um OR de 0,28 para o diagnóstico de melanoma, o que equivale a dizer que a presença de escama diminuiu a probabilidade deste diagnóstico em 72%.

Para as análises da microscopia confocal foram incluídos 26 critérios, de maneira a abranger as principais alterações observadas em cada estrato examinado da pele (epiderme, junção dermo-epidérmica e derme papilar/reticular superficial) para os grupos diagnósticos estudados.

Na epiderme, avaliou-se a presença de células dendríticas ou redondas nas camadas altas, mais frequentemente refletindo a disseminação pagetóide, mas também observadas em processos inflamatórios (células de Langerhans, de morfologia dendrítica) ou na paraqueratose (células redondas nucleadas nas camadas altas da epiderme) (Figura 21). A presença de células redondas pagetóides ou dendríticas nas camadas altas da epiderme à microscopia confocal esteve associada com o diagnóstico de melanoma com significância estatística ($p=0,02$ e $p=0,001$, respectivamente). Houve correlação estatística deste achado com a verificação de ascensão de melanócitos à histopatologia ($p<0,001$).

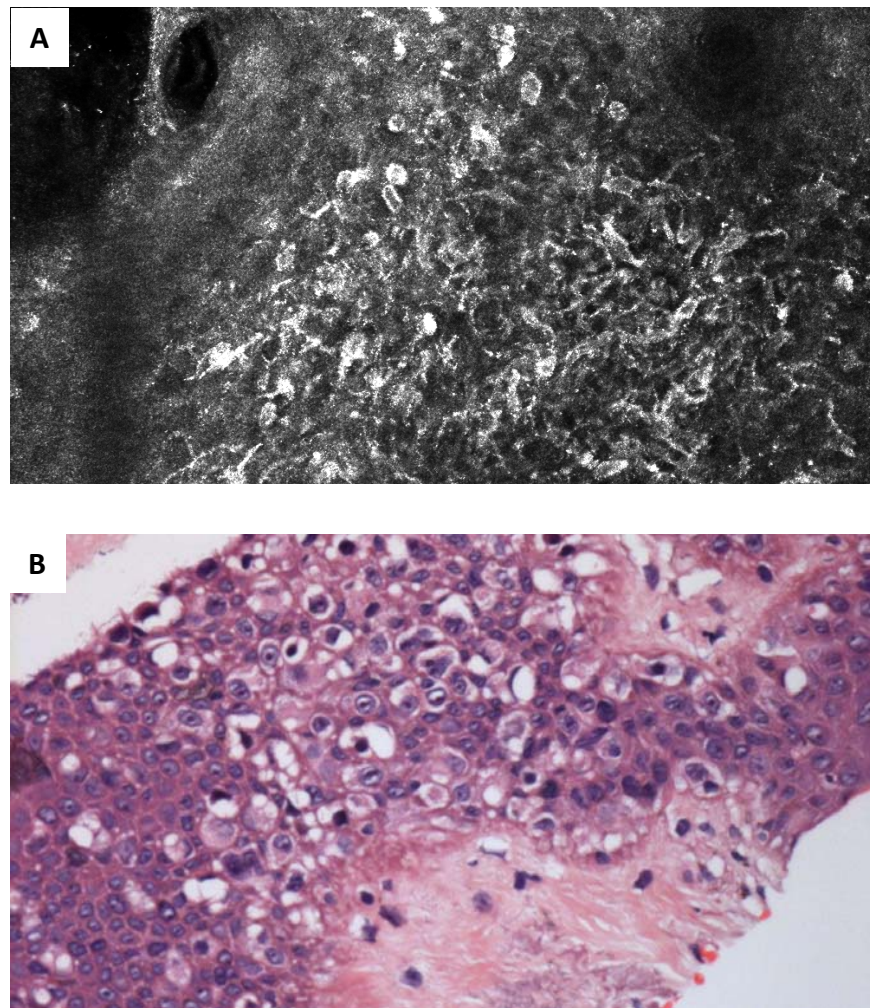


Figura 21 - Ascensão à microscopia confocal e nos cortes histológicos transversais (H.E. 1000x)

A ocorrência de atipia no padrão honeycomb ou cobblestone pode ser observada em praticamente todos os processos proliferativos da pele, principalmente naqueles de natureza maligna ou inflamatória. O padrão desarranjado está mais associado ao melanoma. Em nossa casuística, observamos atipia epidérmica do padrão honeycomb em 85% dos pacientes submetidos ao exame de microscopia confocal. Foi um critério muito comum e pouco específico em nossa análise, muito provavelmente pelo dano actínico que pode conferir algum grau de atipia a toda a epiderme acometida. Estatisticamente, o encontro de atipia epidérmica (padrão honeycomb atípico) reduziu a probabilidade do diagnóstico de benignidade Lentigo Solar em 90% (OR 0,1, $p=0,02$), perfeitamente compatível com a observação prática.

A verificação de células atípicas na junção dermoepidérmica foi outro critério de microscopia confocal analisado, observado em 76% dos melanomas, relacionando-se estatisticamente com a ocorrência de melanoma e conferindo probabilidade 26 vezes maior deste diagnóstico (OR 26,32 $p<0.0001$).

Papilas demarcadas (*edged*) e não demarcadas (*non-edged*) são critérios de extrema relevância para o diagnóstico do melanoma de outras partes do tegumento. Na face, a retificação dos cones epiteliais diminui a visualização dos anéis papilares e, por este motivo, acreditávamos que este critério poderia não ser tão relevante para o diagnóstico de melanoma nessa localização. Ao contrário do esperado, papilas demarcadas relacionaram-se inversamente com o diagnóstico de melanoma com significância estatística,

reduzindo a probabilidade deste diagnóstico em 81% quando presentes (OR 0,19, $p=0,03$). O encontro de papilas não-dermarcadas, por sua vez, aumentou 22 vezes a probabilidade do diagnóstico de melanoma, com significância estatística (OR 22,22, $p<0001$). Na comparação com os achados de histopatologia, a presença de células atípicas na junção dermoepidérmica, assim como o encontro de papilas não-demarcadas no exame de microscopia confocal apresentaram associação estatística com a proliferação de células atípicas na JDE vista no exame anatomopatológico ($p=0,017$).

O padrão de *meshwork* corresponde à trama da junção dermoepidérmica observada quando esta se encontra espessada, por conta da proliferação celular, mais comumente observada em nevos e melanomas associados a nevos. É uma característica que indica natureza melanocítica da lesão examinada e, de fato, em nosso trabalho apresentou sensibilidade de 76% e especificidade de 92% para o diagnóstico de melanoma, com OR de 38,46 ($p<0,0001$). O encontro desse aspecto ao exame de microscopia confocal reduziu a possibilidade de diagnóstico de carcinoma basocelular em 89% (OR 0,11, $p<0,0001$).

Sheets of cells ou arranjo de células em lençol corresponde à proliferação celular neoplásica que ocupa e distorce a arquitetura da junção dermoepidérmica. O teste exato de Chi Quadrado de Radlow detectou associação estatisticamente significativa desse achado com o diagnóstico de melanoma ($p<0,0001$), que apresentou sensibilidade de 67% e especificidade de 100% para este diagnóstico, o que poderia ser

interpretado como tendo sido “patognomônico” para o diagnóstico de melanoma em nosso estudo.

Os ninhos não são muito frequentes nos melanomas das áreas fotoexpostas, que tem predomínio da proliferação lentiginosa. São porém altamente sugestivos de um processo melanocítico quando encontrados, sendo, dessa maneira, extremamente úteis na diferenciação entre lesões melanocíticas e não melanocíticas, por vezes dificultada na face. Em nosso estudo, a sensibilidade e especificidade encontradas para este aspecto da microscopia confocal traduziu exatamente o esperado. Baixa sensibilidade (38%), indicando a baixa ocorrência nas lesões desta localização topográfica, e alta especificidade (100%), sinalizando a alta capacidade diagnóstica, quando encontrado.

O aspecto do colágeno pode auxiliar no diagnóstico de algumas lesões, como por exemplo a presença maciça de elastose em lesões de queratose actínica ou de bandas espessas de colágeno nos carcinomas basocelulares hipopigmentados, que muitas vezes são a pista diagnóstica mais relevante.

O espessamento das bandas de colágeno visualizado à microscopia confocal, de fato, esteve associado ao diagnóstico de carcinoma basocelular, aumentando a probabilidade deste diagnóstico cerca de 9 vezes (OR 9,26, $p < 0,0001$), e diminuindo a probabilidade do diagnóstico de melanoma em 84% quando presente (OR 0,16, $p < 0,0001$).

Na derme, a presença de células inflamatórias (pequenas refráteis) e de melanófagos foi averiguada. A presença de células inflamatórias

relacionou-se com maior probabilidade do diagnóstico de melanoma (OR 10,20, $p=0,03$) e menor probabilidade do diagnóstico de queratose actínica (OR 0,24 $p=0,01$). Também pesquisou-se a presença de células nucleadas na derme. Este achado relacionou-se estatisticamente com o encontro de *peppering* à dermatoscopia ($p=0,0064$). Isso pode ser explicado pelo fato de que melanófagos também podem aparecer como células nucleadas dérmicas. Em um estudo sobre a morfologia dos melanófagos à microscopia confocal, 15% destes apresentaram-se como células dérmicas nucleadas. Em comparação com melanócitos dérmicos, seus núcleos são menores, as células são mais mal delimitadas, menos dendríticas e menos redondas (GUITERA et al. 2010b).

A morfologia vascular foi aferida pela presença de vasos lineares paralelos à epiderme (canaliculares) ou perpendiculares, atravessando as papilas. Vasos canaliculares relacionaram-se à presença de vasos arboriformes na dermatoscopia ($p=0,04$) e ao diagnóstico de carcinoma basocelular (OR 4,46 $p<0,0001$), conforme esperado.

Vasos perpendiculares cruzando as papilas dérmicas não apresentaram qualquer relação estatisticamente significativa em nosso trabalho. Pode-se justificar essa constatação pelo baixo número de carcinomas espinocelulares em nosso estudo, situações em que esperaríamos encontrar esse tipo de conformação vascular.

Os aspectos de dermatoscopia e microscopia confocal com relevância estatística para cada um dos grupos diagnósticos estão resumidos na Tabela 20.

Para analisar os critérios dermatoscópicos e de microscopia confocal relevantes para os principais diagnósticos diferenciais na face, confrontamos os achados nas QAs x CEC, QA x CBC e, por fim, MM *versus* um grupo composto por lesões de lentigo solar, queratose liquen-plano like e queratose actínica pigmentada.

Este agrupamento, também realizado para fins de verificação da acurácia diagnóstica dos exames realizados, a ser discutida a seguir, se justifica pela natureza espectral destas condições. O diagnóstico de queratose liquen-plano símile é considerado por muitos autores fase evolutiva de queratoses actínicas, seborreicas ou melanoses solares (COCKERELL et al. 2007). A queratose actínica pigmentada, como mencionado anteriormente, pode ser compreendida como uma lesão de colisão entre queratose actínica e lentigo solar (CHUNG et al. 2013). Portanto, hiperplasia epidérmica com aumento da pigmentação dos queratinócitos basais, derrame pigmentar e infiltrado inflamatório podem estar presentes nessas situações. A pele com dano actínico intenso, *per se*, apresenta certa atipia dos queratinócitos basais, e, ocasionalmente, também de melanócitos (BUONACCORSI et al. 2014). Esta intersecção se reflete, obviamente, na microscopia confocal, tornando complexo o diferencial preciso entre estes grupos.

Para fins de tomada de decisão e conduta, no entanto, o maior impacto da microscopia confocal é permitir a diferenciação entre este grupo de lesões, passíveis de tratamentos não invasivos, e as lesões de melanoma, que demandam abordagem agressiva.

Para a diferenciação entre QA e CEC, não obtivemos resultados com significância estatística, por conta do pequeno número de casos.

Ao exame de dermatoscopia, a presença de Estruturas anulares granulares, pigmentação folicular assimétrica, estruturas romboidais e *target-like* e *blotch* estiveram mais associadas ao diagnóstico de melanoma. Não houve diferença estatística na frequência de *peppering* entre estes dois grupos. Este detalhe é de grande relevância, pois a cor cinza (associada com o *peppering* à dermatoscopia) é sabidamente útil como critério isolado para diferenciar máculas pigmentadas da face quando apenas os diagnósticos de Lentigo Solar/Queratose seborreica e Lentigo Maligno são considerados. Quando são incluídas as possibilidades diagnósticas de QAP e LPLK, como acontece na prática diária do dermatologista e no caso do nosso estudo, outras características devem ser levadas em conta, pois a presença da cor cinza (*peppering*) não é suficiente para, isoladamente, permitir o diagnóstico dermatoscópico de LM (LALLAS et. al 2014). No exame de microscopia confocal, foram estatisticamente mais frequentes nos melanomas as seguintes características: Células dendríticas altas, desarranjo epidérmico, células atípicas na JDE, papilas não-demarcadas, *meshwork*, *sheets of cells*, infiltração perifolicular, ninhos e células nucleadas na derme.

Por outro lado, papilas demarcadas foram estatisticamente mais frequentes no grupo LPLK, LS e QAP ($p=0,019$).

Na comparação entre CBC e QA, a dermatoscopia apresenta diferenças caso se trate de um CBC pigmentado, uma vez que, nestes

casos, o encontro de ninhos ovóides e áreas em folha ou roda raiada é estatisticamente mais frequente nos pacientes com CBC. ($p<0,01$). No caso de lesões não pigmentadas, a pseudorrede vermelha apresenta-se com maior frequência nas lesões de QA ($p<0,001$). Ainda assim, o diagnóstico diferencial de lesões muito iniciais pode ser difícil de ser realizado dermatoscopicamente.

Ao exame de microscopia confocal, streaming, *dark silhouettes*, colágeno espesso e ilhas tumorais foram estatisticamente mais associados ao diagnóstico de CBC e elastose, ao diagnóstico de QA ($p=0,04$).

Para avaliação da capacidade diagnóstica da dermatoscopia e da microscopia confocal de maneira independente e em associação, foi registrado se havia dúvida clínica sobre o diagnóstico do paciente. Após o exame dermatoscópico, aferiu-se novamente a existência de dúvida diagnóstica e qual seria a impressão dermatoscópica. Após a análise das imagens de microscopia confocal, registrou-se a impressão diagnóstica do exame, de maneira independente. Distintamente do que ocorre na prática, a avaliação do exame de microscopia confocal era cega para os aspectos clínicos e dermatoscópicos.

A acurácia diagnóstica da dermatoscopia isolada foi de 76%, sendo mais baixa para lesões de LPLK. Após o agrupamento LS, QAP, LPLK, a acurácia dermatoscópica aumenta para 83%. A acurácia diagnóstica da microscopia confocal antes e após o agrupamento foi de 79 e 82%. Com os dois métodos combinados, a acurácia diagnóstica foi de 91%, sendo 100% para os Melanomas. Casos em que havia dúvida quanto ao diagnóstico

clínico tiveram acurácia diagnóstica estatisticamente inferior na combinação dos dois métodos, o que sugere que dificuldades clínicas muitas vezes se refletem em dificuldades dermatoscópicas e à microscopia confocal, o que é especialmente verdadeiro para lesões do grupo LS, QAP e LPLK, cujas características se sobrepõem nas três situações.

O principal erro diagnóstico observado foi a superestimação do diagnóstico de CBC em casos de QA, tanto na dermatoscopia como na microscopia confocal. Pode-se explicar esta superestimação através de diversas questões. Em primeiro lugar, as lesões que foram selecionadas para realização do exame de microscopia confocal e, por consequência, foram incluídas neste estudo, eram em sua maioria lesões de diagnóstico duvidoso, muito iniciais, ou por serem sobre cicatrizes de procedimentos prévios, encaminhadas para o exame para verificação de recidiva. Outra condição a ser considerada é a utilização do aparelho handheld. Este aparelho, utilizado em quatro dos 6 casos equivocadamente diagnosticados como CBC à microscopia confocal, permite uma melhor avaliação de lesões em locais de difícil acoplamento do anel, realiza um exame mais veloz, porém não registra grande parte das imagens observadas à beira do leito. Neste trabalho, as imagens foram analisadas posteriormente à realização do exame e, portanto, nestes casos, com registros parciais.

A terceira consideração a ser feita é de maior relevância, pois não é circunstancial, mas recorrente na prática diária, primariamente por uma característica específica da face, que é a proeminência de estruturas anexiais. Os epitélios anexiais esboçam paliçada periférica e o contraste

com o colágeno frouxo pode simular a fenda peritumoral. Ainda, não é raro o encontro de blocos verdadeiros de carcinoma basocelular com isorefração, em um tom cinzento neutro, não mais nem menos refrátil que a epiderme adjacente (Figura 22). Por vezes, a ocasional pobreza de achados de algumas queratoses actínicas e a precedência de não negligenciar um possível tumor induzem à valorização de achados imprecisos.

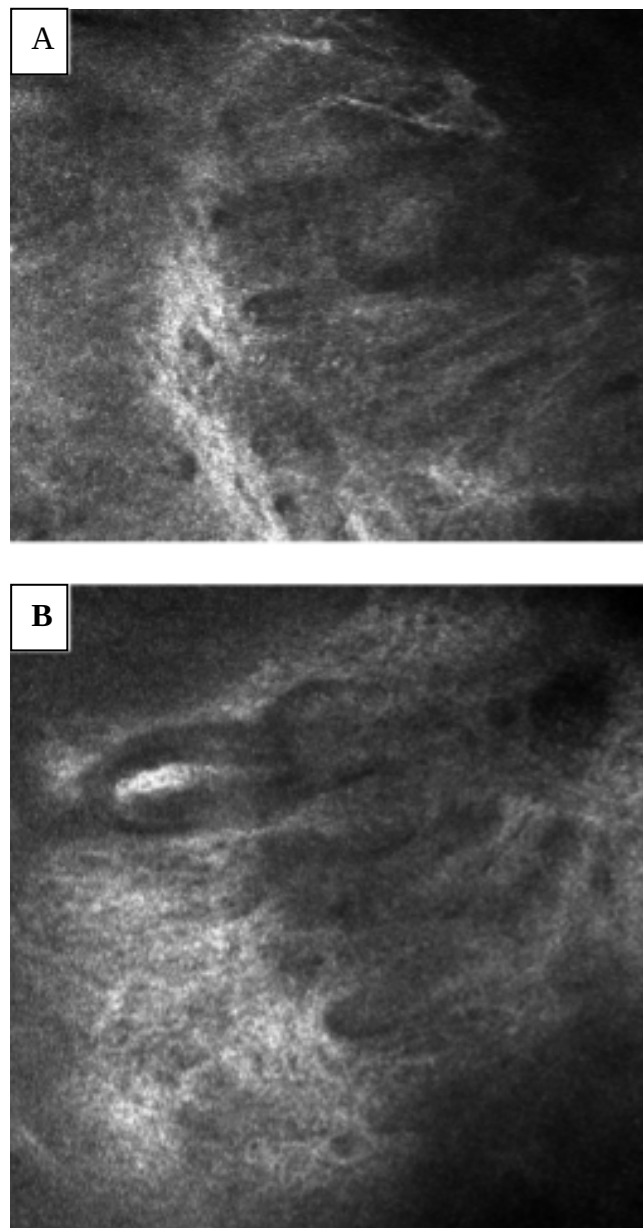


Figura 22 - Imagens equívocas de carcinoma basocelular à microscopia confocal

A- Microscopia confocal de lesão de carcinoma basocelular. Aspecto das ilhas tumorais com paliçada periférica, fenda peritumoral e reforço do colágeno espesso, hiperrefrátil.

B- Estruturas anexiais simulando o aspecto de ilhas tumorais de carcinoma basocelular em uma paciente com diagnóstico anatomopatológico de queratose actínica.

7 CONCLUSÃO

Nosso trabalho permitiu identificar as características dermatoscópicas e de microscopia confocal relacionadas com os principais grupos diagnósticos observados na face, considerando as peculiaridades dessa região anatômica e os desafios que apresenta, e compará-los com a histopatologia convencional e de cortes transversais.

Estes achados e sua correlação histopatológica estão representados nas Tabelas 20 e 24.

Foram calculados importantes parâmetros de capacidade diagnóstica para cada característica dermatoscópica e de microscopia confocal segundo o diagnóstico, como *odds ratio*, sensibilidade e especificidade.

Com a análise dos nossos resultados, considera-se que a infiltração perifolicular pelos melanócitos neoplásicos nas lesões do melanoma da pele fotoexposta tem um papel central, que parece estar envolvido na gênese deste tipo de Melanoma e, como aspecto de grande relevância morfológica nestas lesões, deve ser ponderado como importante caractere diagnóstico, tanto na dermatoscopia, como na microscopia confocal. Advogamos que o aspecto em girassol (*sunflower*) é uma característica de grande valor diagnostico para lesões duvidosas pigmentadas da face, devendo ser objeto de mais estudos que eventualmente permitam inclusive quantificar a intensidade da invasão neoplásica.

Descrevemos também a correspondência histopatológica do *STREAMING* típico dos carcinomas basocelulares à microscopia confocal, aspecto morfológico inédito, que foi passível de observação através da técnica de cortes transversais.

Tabela 25 – Correspondências da microscopia confocal com a dermatoscopia e histopatologia.

DERMATOSCOPIA	p-value	MICROSCOPIA CONFOCAL	p-value	HISTOPATOLOGIA
Estruturas anulares-granulares	0,0000	Infiltração perifolicular (sunflower)	0,001	Infiltração perifolicular por melanócitos neoplásicos
Pigmentação folicular assimétrica	0,0000			
Estruturas romboidais	0,0000			
Pigmented target –like structure	0,0001			
Blotch	0,0051	Células inflamatórias	0,181	Infiltrado inflamatório
Peppering/Regressão	0,1123			
	0,1115			
	0,0064			
Vasos arboriformes	0,0436	Vasos canaliculares (paralelos à epiderme)	0,057	Vasos paralelos à epiderme
Ninhos ovóides azuis-acinzentados	0,0000	Ilhas tumorais	0,002	Blocos de células basalóides (pigmentados)
Áreas em folha/ áreas em raio de roda	0,0000			
Fingerprinting/sinal geleia/traça	0,0342	Estruturas cord-like	0,177	Alongamento de cones epiteliais com hiperpigmentação da camada basal
Cistos milia-like	1	Cistos milia-like	*	Pseudocistos córneos
Pseudoaberturas foliculares	0,0048	Pseudoaberturas foliculares	*	Invaginações epidérmicas repletas de queratina
		Vasos perpendiculares atravessando as papilas	1,000	Vasos papilares perpendiculares à epiderme
		Células altas redondas nucleadas	0,652	Ascensão de melanócitos atípicos
		Células altas dendríticas	0,000	
		Padrão honeycomb atípico	0,604	Atipia da camada de Malpighi
		Padrão cobblestone atípico	1,000	Atipia da camada basal da epiderme
		Padrão desarranjado	1,000	Distorção ds arquitetura epidérmica
		Streaming	<0,0001	Polarização dos queratinócitos
		Dark silhouettes	<0,0001	Blocos de células basalóides (hipopigmentados)
		Projeções bulbosas	1,000	Acantose
		Células atípicas na junção dermo-epidérmica	0,017	Proliferação melanocítica atípica na JDE
		Papilas não-demarcadas	0,020	
		Papilas demarcadas	*	JDE preservada
		Meshwork	0,006	Proliferação celular na JDE, com espessamento dos espaços interpapilares e fusão de cones
		Sheets of cells (dendríticas ou redondas)	0,004	Feixe de células neoplásicas soltas, porém contíguas,descharacterizando a JDE
		Ninhos	0,011	Agregados de melanócitos ou células névicas
		Colágeno espesso	*	Fibrose ou estroma fibroso
		Elastose solar	*	Elastose

* - Pesquisa não realizada ou N muito pequeno.

A ocorrência de significância estatística ($p < 0,05$) foi colorida em vermelho.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. **Differential diagnosis in dermatopathology. III.** Philadelphia: Lea & Febiger; 1993; Intra-epiderma proliferation of melanocytes on sun-damaged skin; 166-9.

Ahlgrim-Siess V, Cao T, Oliviero M, et al. Seborrheic keratosis: reflectance confocal microscopy features and correlation with dermoscopy. **J Am Acad Dermatol** 2013; 69:120-6.

Ahlgrim-Siess V, Massone C, Scope A, et al. Reflectance confocal microscopy of facial lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a preliminary study. **Br J Dermatol** 2009; 161:1307-16.

Ahlgrim-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HS, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors on reflectance confocal microscopy: vascular features of squamous cell carcinoma *in situ*. **Arch Dermatol** 2011; 147:264.

Ahlgrim-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HS, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy, II: Vascular features of seborrheic keratosis. **Arch Dermatol** 2010a; 146:694-5.

Ahlgrim-Siess V, Cao T, Oliviero M, Hofmann-Wellenhof R, Rabinovitz HS, Scope A. The vasculature of nonmelanocytic skin tumors in reflectance confocal microscopy: vascular features of basal cell carcinoma. **Arch Dermatol** 2010b; 146:353-4.

Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. **Br J Dermatol** 2010; 163:1212-7.

Alarcón I, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Clinical usefulness of reflectance confocal microscopy in the management of facial lentigo maligna melanoma. **Actas Dermosifiliogr** 2014; 105:e13-7.

Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. **J Am Acad Dermatol** 2010;62:67-75.

Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, et al. Reflectance confocal microscopy criteria of lichen planus-like keratosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26:578-90.

Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. **Br J Dermatol** 2008; 159:331-6.

Balagula Y, Braun RP, Rabinovitz HS, et al. The significance of crystalline/chrysalis structures in the diagnosis of melanocytic and nonmelanocytic lesions. **J Am Acad Dermatol** 2012; 67:194.e1-8.

Bassoli S, Rabinovitz HS, Pellacani G, et al. Reflectance confocal microscopy criteria of lichen planus-like keratosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2012; 26:578-90.

Braga JC, Scope A, Klaz I, et al. The significance of reflectance confocal microscopy in the assessment of solitary pink skin lesions. **J Am Acad Dermatol** 2009; 61:230-41.

Braga JC, Macedo MP, Pinto C, et al. Learning reflectance confocal microscopy of melanocytic skin lesions through histopathologic transversal sections. **PLoS One** 2013; 8:e81205.

Breslow A. Breslow Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. **Ann Surg** 1970; 172:902-8.

Buonaccorsi JN, Prieto VG, Torres-Cabala C, Suster S, Plaza JA. Diagnostic utility and comparative immunohistochemical analysis of MITF-1 and SOX10 to distinguish melanoma *in situ* and actinic keratosis: a clinicopathological and immunohistochemical study of 70 cases. **Am J Dermatopathol** 2014; 36:124-30.

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.

Calzavara-Pinton P, Longo C, Venturini M, Sala R, Pellacani G. Reflectance confocal microscopy for *in vivo* skin imaging. **Photochem Photobiol** 2008; 84:1421-30.

Cockerell CJ, Larsen F. Benign Epidermal Tumors and proliferations. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. **Dermatology**. St. Louis: Mosby; 2007. p.1676.

Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, Zendell K, Lee JB. Pigmented solar (actinic) keratosis: an underrecognized collision lesion. **J Am Acad Dermatol** 2013; 68:647-53.

Carrera C, Puig S, Malvehy J. *In vivo* confocal reflectance microscopy in melanoma. **Dermatologic Ther** 2012; 25:410-22.

Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic differentiation of a superficial basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma *in situ*. **Dermatol Surg** 2006a; 32:423-5.

Felder S, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf A. Dermoscopic pattern of pigmented basal cell carcinoma, blue-white variant. **Dermatol Surg** 2006b; 32:569-70.

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

Giacomet J, Zalaudek I. Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma. **Dermatol Surg** 2005; 31:1710-3.

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

Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, et al. The impact of *in vivo* reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of lentigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. **J Invest Dermatol** 2010; 130:2080-91.

Guitera P, Li LX, Scolyer RA, Menzies SW. Morphologic features of melanophages under *in vivo* reflectance confocal microscopy. **Arch Dermatol** 2010b; 146:492-8.

Guitera P, Moloney FJ, Menzies SW, et al. Improving management and patient care in lentigo maligna by mapping with *in vivo* confocal microscopy. **JAMA Dermatol** 2013; 149:692-8.

Guitera P, Menzies SW, Longo C, Cesinaro AM, Scolyer RA, Pellacani G. *In vivo* confocal microscopy for diagnosis of melanoma and basal cell carcinoma using a two-step method: analysis of 710 consecutive clinically equivocal cases. **J Invest Dermatol** 2012; 132:2386-94.

Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in Southeastern Arizona, 1985-1996. **J Am Acad Dermatol** 2001; 45:528-36.

Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. **N Engl J Med** 2010; 363:711-23.

Jaimes N, Chen L, Dusza SW, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of desmoplastic melanomas. **JAMA Dermatol** 2013; 16:1-9.

Katz BJ, Oliviero M, Rabinovitz H. Dermoscopy and its impact on skin cancer diagnostics. **J Drugs Dermatol** 2010; 9:129-30.

Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. **Nat Rev Clin Oncol** 2013; 10:588.

Kolm I, Braun RP. How Reflectance confocal microscopy works. In: Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP, editors. **Reflectance confocal microscopy for skin diseases**. Berlin: Springer-Verlag; 2012. p.7.

Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, Longo C, Simonetti V, Zalaudek I. Diagnosis and management of facial pigmented macules. **Clin Dermatol** 2014a; 32:94-100.

Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al. The dermoscopic universe of basal cell carcinoma. **Dermatol Pract Concept** 2014b; 4:11-24.

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

Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, et al. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermoscopy and reflectance confocal microscopy. **J Am Acad Dermatol** 2014; 71:716-724.e1.

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

Malvehy J, Puig S, Braun RP, et al. **Handbook of dermoscopy**. London: Taylor & Francis; 2009. Structures and colors; p.1-3.

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; quiz 798-9.

Marks R. The changing incidence and mortality of melanoma in Austrália. recent results. **Cancer Res** 2002; 160:113-21.

Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. **Arch Dermatol** 2000; 136:1012-6.

Micantonio T, Gulia A, Altobelli E, et al. Vascular patterns in basal cell carcinoma. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2011; 25:358-61.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2014 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2014.

Moscarella E, Zalaudek I, Agozzino M, et al. Reflectance confocal microscopy for the evaluation of solitary red nodules. **Dermatology** 2012; 224:295-300.

Nascimento MM, Shitara D, Enokihara MM, Yamada S, Pellacani G, Rezzè GG. Inner gray halo, a novel dermoscopic feature for the diagnosis of pigmented actinic keratosis: clues for the differential diagnosis with lentigo maligna. **J Am Acad Dermatol** 2014; 71:708-15.

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

Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. **J Invest Dermatol** 1993; 100:356S-62S.

Pellacani G, Cesinaro AM, Longo C, Grana C, Seidenari S. "Microscopic *In vivo* description of cellular architecture of dermoscopic pigment network in nevi and melanomas". **Arch Dermatol** 2005a; 141:147-54.

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, Avramidis M, Seidenari S, Menzies S. 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, Longo C, Malvehy J, et al. *In vivo* confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. **Arch Dermatol** 2008; 144:1597-608.

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.

Peppelman M, Nguyen KP, Hoogedoorn L, van Erp PE, Gerritsen MJ. Reflectance confocal microscopy: non-invasive distinction between actinic keratosis and squamous cell carcinoma. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2014 [Epub ahead of print].

Pozdnyakova O, Grossman J, Barbagallo B, Lyle S. The hair follicle barrier to involvement by malignant melanoma. **Cancer** 2009; 115:1267-75.

Pralong P, Bathelier E, Dalle S, Poulalhon N, Debarbieux S, Thomas L. Dermoscopy of lentigo maligna melanoma: report of 125 cases. **Br J Dermatol** 2012; 167:280-7.

Radlow R, Alf E. An alternative multinomial assessment of the accuracy of the chi-squared test of goodness of fit. **J Am Statistical Assoc** 1975; 70:811-3.

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. Lichen planus-like keratosis of the face: a simulator of melanoma *in situ*. **Dermatol Surg** 2007; 33:854-6.

Rajadhyaksha M. Confocal microscopy of skin cancers: Translational advances toward clinical utility. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc** 2009; 1:3231-3.

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.

Rishpon A, Kim N, Scope A, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. **Arch Dermatol** 2009; 145:766-72.

Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, et al. Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermoscopy. **J Am Acad Dermatol** 2000; 42(1 Pt 1):25-32.

Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, et al. *In vivo* reflectance confocal microscopy imaging of melanocytic skin lesions: consensus terminology glossary and illustrative images. **J Am Acad Dermatol** 2007; 57:644-58.

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.

Soyer HP, Argenziano G, Talamini R, Chimenti S. Is dermoscopy useful for the diagnosis of melanoma? **Arch Dermatol** 2001; 137:1361-3.

Soyer HP, Argenziano G, Hofmann-Wellenhof R, Zalaudek I. **Dermoscopy: the essentials**. 2nd ed. New York: Elsevier Health Sciences UK; 2011. Pattern analysis; p.34-42.

Stolz W, Schiffner R, Burgdorf WH. Dermatoscopy for facial pigmented skin lesions. **Clin Dermatol** 2002; 20:276-8.

Tanaka M, Sawada M, Kobayashi K. Key points in dermoscopic differentiation between lentigo maligna and solar lentigo. **J Dermatol** 2011; 38:53-8.

Tannous ZS, Mihm MC, Flotte TJ, González S. *In vivo* examination of lentigo maligna and malignant melanoma *in situ*, lentigo maligna type by near-infrared reflectance confocal microscopy: comparison of *in vivo* confocal images with histologic sections. **J Am Acad Dermatol** 2002; 46:260-3.

Thomas Phan A, Pralong P, Poulalhon N, Debarbieux S, Dalle S. Special locations dermoscopy: facial, acral, and nail. **Dermatol Clin** 2013; 31:615-24.

U.S. Department of Health and Human Services. **The surgeon general's call to action to prevent skin cancer: skin cancer as a major public health problem**. p.1-22. Available from: <URL:<http://www.surgeongeneral.gov/library/calls/prevent-skin-cancer/call-to-action-prevent-skin-cancer.pdf>> [2014 set 5].

Ulrich M, Astner S. Actinic keratosis. In: Hofmann-Wellenhof R, Pellacani G, Malvehy J, Soyer HP, editors. **Reflectance confocal microscopy for skin diseases**. Berlin: Springer-Verlag; 2012. p.286.

Weinstock MA. Death from skin cancer among elderly; epidemiologic patterns. **Arch Dermatol** 1997; 133:1207-9.

Weyers W, Bonczkowitz M, Weyers I, Bittinger A, Schill WB. Melanoma *in situ* versus melanocytic hyperplasia in sun-damaged skin: assessment of the significance of histopathologic criteria for differential diagnosis. **Am J Dermatopathol** 1996; 18:560-6.

Wurm EM, Curchin CE, Lambie D, Longo C, Pellacani G, Soyer HP. Confocal features of equivocal facial lesions on severely sun-damaged skin: four case studies with dermoscopic, confocal, and histopathologic correlation. **J Am Acad Dermatol** 2012; 66:463-73.

Zalaudek I, Marghoob AA, Scope A, et al. Three roots of melanoma. **Arch Dermatol** 2008; 144:1375-9.

Zalaudek I, Ferrara G, Broganelli P, et al. Dermoscopy patterns of fibroepithelioma of pinkus. **Arch Dermatol** 2006; 142:1318-22.

Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. **J Am Acad Dermatol** 2012; 66:589-97.



Anexo 1 - Termo de informação e consentimento

Para obter um maior conhecimento clínico e científico do câncer, o Corpo Clínico deste Hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica científica. Através da pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento.

Você está sendo admitido (a) neste Hospital para estabelecimento de diagnóstico e/ou tratamento de alguma forma de tumor. Para fins de diagnóstico e/ou como parte de seu tratamento, há necessidade da remoção do tumor e/ou material biológico relacionado à enfermidade. É prática rotineira deste Hospital usar parte do tumor e/ou outro material biológico retirado, para exames clínicos laboratoriais, necessários para um diagnóstico definitivo. O restante do tumor que é retirado, ou do material biológico, não é utilizado, sendo então armazenado para novos exames se necessário. Caso contrário, são descartados, conforme Legislação Sanitária regulamentar sobre o assunto.

Estamos realizando pesquisa com tumores da face, para comparar os achados dermatoscópicos (exame da lesão com lupa), com achados no exame de microscopia confocal *in vivo* e aqueles realizados ao microscópio óptico utilizados para o diagnóstico definitivo da lesão. Parte da lesão será examinada separadamente com a finalidade de identificar parâmetros observados à dermatoscopia e microscopia confocal *in vivo* e observar as alterações ao microscópio. O material será examinado na sua totalidade, não havendo prejuízo para o diagnóstico e/ou tratamento a ser estabelecido.

O fragmento será identificado no laboratório por um código de números e letras, e, portanto, sua privacidade e identidade serão sempre

preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter o anonimato do paciente.

Concordando com o uso do material para os fins acima descritos, é necessário esclarece-lo (a) que não existem quaisquer benefícios ou direitos financeiros a receber sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em doar o material para pesquisa, sua decisão não influenciará, de nenhum modo, no seu tratamento.

Caso você ainda tenha questões a fazer sobre este Termo de Consentimento ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida pelo seu médico, por gentileza, entre em contato com a Comissão de Ética Médica, pelo telefone 2189-5085.

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado nos arquivos do Departamento de Anatomia Patológica. Somente assine este Termo, se consentir.

D E C L A R A Ç Ã O

Declaro estar ciente das informações ora prestadas, tendo lido atentamente e concordado com todo o teor.

São Paulo.....de.....de.....
.....

Responsável ou Paciente

Nome:

RG:

RGH:

Anexo 2 - Protocolo de Avaliação Dermatoscópica

DERMATOSCOPIA:

- 1-() ESTRUTURAS ANULARES-GRANULARES
- 2-() PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA
- 3-() ESTRUTURAS ROMBOIDAIAS
- 4-() *Pigmented Target like structure*
- 5-() *PEPPERING/ REGRESSÃO*
- 6-() *BLOTCH*
- 7-() VASOS ARBORIFORMES
- 8-() ULCERAÇÃO
- 9-() NINHOS OVÓIDES AZUIS-ACINZENTADOS
- 10-() ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIO DE RODA
- 11-() *FINGERPRINTING/geleia/traça*
- 12-() CISTOS MILIA-LIKE
- 13-() PSEUDOABERTURAS FOLICULARES
- 14-() VASOS *HAIRPIN/TWISTED LOOPED*
- 15-() ESCAMA
- 16-() PSEURORREDE VERMELHA

Anexo 3 - Protocolo de Avaliação de Microscopia Confocal

EPIDERME/JDE

- A) () CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS (DENSIDADE EM 3 CAMPOS – 1, 2 OU 3)
- B) () CÉLULAS ALTAS DENDRÍTICAS (DENSIDADE EM 3 CAMPOS – 1, 2 OU 3)
- C) () PADRÃO HONEYCOMB ATÍPICO
- D) () PADRÃO COBBLESTONE ATÍPICO
- E) () PADRÃO DESARRANJADO
- F) () *STREAMING*
- G) () *CORDS*
- H) () PSEUDO ABERTURAS FOLICULARES
- I) () CISTOS MILIA-LIKE
- J) () PROJEÇÕES BULBOSAS
- K) () *CORD-LIKE STRUCTURES*
- L) () CÉLULAS ATÍPICAS NA JUNÇÃO DERMO-EPIDERMICA
- M) () PAPILAS DEMARCADAS
- N) () PAPILAS NÃO-DEMARCADAS
- O) () *MESHWORK* (COM OU SEM ATÍPIA)
- P) () *SHEETS OF CELLS* (DENDRÍTICAS ou redondas)
- Q) () INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR (SUNFLOWER) – MARCAR A MAIOR INFILTRAÇÃO
 - A() PERIFÉRICO
 - B() ATÉ O CENTRO
 - C() INTRALUMINAL
- R) () NINHOS (SE NECESSÁRIO, MARCAR MAIS DE UM)
 - A() HOMOGÊNEOS
 - B() DENSE/SPARSE

COLÁGENO

- S) () COLÁGENO ESPESSO
- T) () ELASTOSE SOLAR
- U) () ILHAS TUMORAIS (SE NECESSÁRIO, MARCAR MAIS DE UM)

A() COM PALIÇADA

B() FENDA PERITUMORAL

CÉLULAS DÉRMICAS

V) () INFLAMATÓRIAS

W) () *PLUMP*

X) () NUCLEADAS

A() AGRUPADAS

B() SOLTAS

VASOS

Y) () VASOS PERPENDICULARES ATRAVESSANDO AS PAPILAS

Z) () VASOS LINEARES PARALELOS A EPIDERME

Anexo 4 - Protocolo de Análise Histopatológica

MELANOMA:

- ☐ Ascensão de melanócitos
- ☐ Atipia de queratinócitos
- ☐ Proliferação melanocítica atípica na junção dermoepidérmica
 - ☐ estendendo-se até a derme papilar
 - ☐ preservando a arquitetura da JDE
- ☐ Alongamento de cristas epidérmicas (melanose associada)
- ☐ Fusão de cones
- ☐ Ninhos de melanocitos
 - ☐ juncionais
 - ☐ dérmicos
- ☐ Infiltração neoplásica perifolicular
 - ☐ periférica
 - ☐ do epitélio folicular
 - ☐ intraluminal
- ☐ pigmento na luz folicular
- ☐ fibroplasia
- ☐ melanófagos
- ☐ melanócitos dérmicos isolados
- ☐ infiltrado inflamatório

Breslow: _____

Melanoma tipo: _____

CORTES TRANSVERSAIS:

- ☐ Melanócitos atípicos altos na epiderme
- ☐ Melanócitos atípicos ao redor das papilas dérmicas
- ☐ melanócitos atípicos “em lençol”
- ☐ Infiltração neoplásica perifolicular (sunflower)
 - ☐ periférica
 - ☐ do epitélio folicular

- ☐ intraluminal
- ☐ pigmento na luz do folículo

CBC

- ☐ vasos lineares paralelos à epiderme
 - ☐ Atipia de queratinócitos epidérmicos
- Tipo histológico: _____

CORTES TRANSVERSAIS:

- ☐ polarização de queratinócitos na epiderme sobre os blocos tumorais

() QUERATOSE ACTÍNICA

- ☐ paraqueratose
- ☐ hiperplasia melanocítica actínica
- ☐ pigmento melânico
- ☐ alongamento de cristas (melanose associada)
- ☐ vasos perpendiculares à epiderme
- ☐ infiltração perifolicular por melanócitos atípicos

CORTES TRANSVERSAIS

- ☐ Infiltração neoplásica perifolicular (+ -sunflower)

() CEC

- ☐ vasos proeminentes perpendiculares à epiderme

() LPLK

- ☐ remanescentes de melanose
- ☐ melanófagos
- ☐ fibrose

() Melanose solar/ queratose seborreica

Anexo 5 - Análise estatística Complementar

Tabela A1 - Correlação de Pearson entre dermatoscopia e microscopia confocal (parte 1/2)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																							
		Células altas nucleadas		Celulas dendriticas altas		Honeycomb atipico		Cobblestone atipico		Desarranjo		Streaming		Darksilhouettes		Pseudo aberturas		Cistomilialike_a		Projeções bulbosas		Cords		Celulas atipicas na junção	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Dermatoscopia	Estruturas anulares granulares	0,424	,000	0,525	,000	-0,066	,501	0,014	,882	0,331	,000	-0,401	,000	-0,366	,000	-0,008	,938	-0,211	,029	-0,072	,464	0,341	,000	0,465	,000
	Pigmentação folicular assimétrica	0,259	,007	0,553	,000	0,013	,896	-0,061	,532	0,257	,007	-0,377	,000	-0,329	,001	0,026	,793	-0,172	,075	-0,045	,643	0,387	,000	0,429	,000
	Estruturas romboidais	0,430	,000	0,530	,000	-0,047	,629	-0,025	,796	0,454	,000	-0,300	,002	-0,233	,015	0,072	,460	-0,125	,197	-0,011	,914	0,277	,004	0,503	,000
	Target like	0,190	,048	0,535	,000	0,121	,212	-0,085	,380	0,118	,223	-0,245	,011	-0,202	,036	0,043	,661	-0,135	,164	-0,079	,414	0,206	,033	0,322	,001
	Peppering regressão	0,291	,002	0,435	,000	-0,006	,954	-0,050	,610	0,151	,118	-0,304	,001	-0,251	,009	0,040	,683	-0,094	,332	-0,034	,724	0,286	,003	0,356	,000
	Blotch	0,299	,002	0,455	,000	-0,042	,668	0,022	,824	0,258	,007	-0,211	,028	-0,178	,065	0,022	,824	0,096	,324	-0,089	,362	0,144	,137	0,262	,006
	Vasos arboriformes	-0,264	,006	-0,324	,001	0,016	,873	-0,134	,166	-0,144	,136	0,272	,004	0,238	,013	-0,134	,166	-0,173	,073	-0,115	,235	-0,164	,090	-0,254	,008
	Ulceração	-0,120	,216	-0,217	,024	0,155	,109	-0,004	,968	-0,076	,436	0,193	,045	0,154	,111	-0,109	,261	0,197	,041	0,010	,915	-0,221	,022	-0,140	,148
	Ninhos ovóides	-0,007	,940	-0,052	,593	0,092	,343	-0,018	,850	-0,082	,400	0,247	,010	0,152	,117	-0,118	,224	0,163	,092	-0,110	,258	-0,191	,047	-0,098	,315
	Áreas em folha áreas em raio de roda	-0,062	,524	-0,101	,299	0,084	,388	0,091	,350	-0,079	,418	0,330	,000	0,126	,195	-0,114	,242	0,251	,009	-0,106	,276	-0,121	,214	-0,086	,377
	Fingerprinting/geleia/traça	0,178	,066	0,124	,199	-0,098	,312	0,221	,021	0,229	,017	-0,243	,011	-0,274	,004	0,004	,967	-0,165	,087	-0,097	,316	0,213	,027	0,076	,434
	Cistos milia like	0,059	,542	-0,095	,327	-0,095	,328	0,167	,083	-0,033	,733	-0,137	,156	-0,038	,698	0,382	,000	0,076	,437	0,413	,000	0,234	,015	0,045	,642
	Pseudoaberturas foliculares	-0,067	,488	-0,077	,426	-0,143	,139	0,223	,020	-0,027	,782	-0,112	,250	0,015	,875	0,486	,000	-0,061	,528	0,522	,000	0,190	,049	-0,073	,450
	Vasos hairpin/twisted looped	-0,108	,265	-0,124	,201	-0,039	,689	-0,062	,522	-0,043	,657	0,091	,350	0,158	,103	-0,062	,522	-0,099	,310	-0,058	,551	-0,066	,496	-0,118	,225
	Escama	-0,117	,228	-0,143	,140	0,128	,188	0,014	,888	-0,042	,667	0,074	,446	0,043	,656	0,014	,888	0,139	,152	0,042	,664	0,122	,209	-0,114	,240
	Pseuorrede vermelha	0,050	,605	0,169	,080	0,077	,427	-0,101	,297	-0,016	,869	-0,098	,313	-0,114	,238	-0,023	,812	-0,009	,925	0,082	,397	0,016	,866	0,153	,114

Tabela A1 - Correlação de Pearson entre dermatoscopia e microscopia confocal (parte 2/2)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																											
		Papilas demarcadas		Papilas não demarcadas		Meshwork		Shhets of cells		Infiltração perifolicular		Ninhos		Colágeno espesso		Elastose		Ilhas tumorais		Células inflamatórias		Plump cells		Celulas nucleadas na derme		Vasos perpendiculares		Vasos paralelos	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Dermatoscopia	Estruturas anulares granulares	-0,098	,316	0,359	,000	0,507	,000	0,530	,000	0,614	,000	0,477	,000	-0,423	,000	0,141	,146	-0,378	,000	0,250	,010	0,213	,027	0,447	,000	-0,062	,529	-0,324	,001
	Pigmentação folicular assimétrica	-0,167	,084	0,348	,000	0,543	,000	0,536	,000	0,567	,000	0,457	,000	-0,443	,000	0,183	,058	-0,394	,000	0,238	,013	0,198	,040	0,472	,000	-0,026	,792	-0,239	,013
	Estruturas romboidais	-0,136	,160	0,443	,000	0,493	,000	0,656	,000	0,579	,000	0,654	,000	-0,366	,000	0,072	,461	-0,314	,001	0,225	,019	0,232	,016	0,602	,000	0,023	,817	-0,221	,022
	Target like	-0,137	,157	0,452	,000	0,359	,000	0,533	,000	0,546	,000	0,426	,000	-0,227	,018	0,130	,182	-0,187	,053	0,122	,207	0,127	,189	0,301	,002	0,009	,924	-0,028	,774
	Peppering regressão	-0,140	,148	0,376	,000	0,348	,000	0,347	,000	0,368	,000	0,308	,001	-0,307	,001	0,242	,011	-0,320	,001	0,165	,088	0,174	,072	0,326	,001	-0,011	,912	-0,201	,037
	Blotch	-0,037	,704	0,190	,049	0,375	,000	0,368	,000	0,391	,000	0,372	,000	-0,157	,105	-0,013	,893	-0,098	,311	0,151	,118	0,157	,105	0,407	,000	-0,113	,243	-0,147	,129
	Vasos arboriformes	0,028	,771	-0,184	,057	-0,170	,080	-0,260	,006	-0,251	,009	-0,208	,030	0,177	,067	-0,096	,321	0,321	,001	-0,329	,001	-0,311	,001	-0,188	,052	0,072	,456	0,208	,031
	Ulceração	-0,091	,351	-0,130	,180	-0,192	,048	-0,136	,159	-0,184	,057	-0,109	,261	0,096	,325	0,005	,958	0,233	,015	0,190	,049	0,076	,432	-0,106	,275	-0,130	,180	0,173	,074
	Ninhos ovóides	0,045	,641	-0,140	,147	-0,064	,513	-0,147	,128	-0,132	,174	-0,118	,224	0,134	,168	-0,107	,270	0,441	,000	0,099	,306	0,163	,091	0,013	,896	-0,140	,147	0,112	,248
	Áreas em folha áreas em raio de roda	0,065	,503	-0,135	,163	-0,122	,211	-0,142	,143	-0,123	,206	-0,114	,242	0,115	,236	-0,026	,793	0,421	,000	0,085	,383	0,208	,031	0,025	,794	-0,135	,163	0,141	,145
	Fingerprinting/geleia/traça	0,109	,263	-0,030	,754	-0,040	,685	0,050	,605	0,117	,229	0,113	,246	-0,214	,026	-0,020	,840	-0,255	,008	0,053	,585	-0,002	,986	-0,021	,826	0,064	,513	-0,135	,162
	Cistos milia like	0,124	,202	0,129	,182	-0,084	,390	-0,060	,539	-0,081	,407	-0,048	,623	-0,204	,034	0,035	,721	-0,143	,140	-0,014	,888	-0,010	,917	-0,078	,422	0,129	,182	-0,053	,584
	Pseudoaberturas foliculares	0,052	,596	0,181	,061	-0,068	,485	-0,049	,618	-0,065	,501	-0,039	,690	-0,166	,087	-0,018	,854	-0,116	,232	-0,061	,529	-0,058	,551	-0,063	,514	0,181	,061	0,003	,979
	Vasos hairpin/twisted looped	0,036	,713	-0,074	,445	-0,109	,262	-0,078	,423	-0,105	,279	-0,062	,522	0,183	,058	-0,073	,451	0,171	,076	0,046	,633	0,050	,604	-0,102	,294	-0,074	,445	0,136	,160
	Escama	0,028	,771	-0,120	,216	-0,072	,463	-0,137	,157	-0,152	,117	-0,134	,166	0,058	,548	-0,057	,556	-0,111	,251	-0,074	,447	-0,058	,548	-0,137	,158	0,137	,159	0,091	,348
	Pseurorrede vermelha	0,042	,668	0,192	,046	0,203	,036	0,232	,016	0,224	,020	0,055	,572	-0,140	,147	0,185	,055	-0,204	,034	0,053	,585	0,065	,501	0,083	,392	0,125	,199	-0,091	,351

Tabela A2 - Correlação de Pearson entre dermatoscopia e dermatoscopia (parte 1)

Correlações de Pearson		Dermatoscopia															
		Estruturas anulares granulares		Pigmentação folicular assimétrica		Estruturas romboidais		Target like		Peppering regressão		Blotch		Vasos arboriformes		Ulceração	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Dermatoscopia	Estruturas anulares granulares	1,000		0,778	,000	0,648	,000	0,433	,000	0,603	,000	0,319	,000	-0,353	,000	-0,242	,005
	Pigmentação folicular assimétrica	0,778	,000	1,000		0,730	,000	0,550	,000	0,609	,000	0,316	,000	-0,289	,001	-0,214	,012
	Estruturas romboidais	0,648	,000	0,730	,000	1,000		0,497	,000	0,489	,000	0,508	,000	-0,294	,001	-0,166	,053
	Target like	0,433	,000	0,550	,000	0,497	,000	1,000		0,335	,000	0,321	,000	-0,183	,033	-0,118	,173
	Peppering regressão	0,603	,000	0,609	,000	0,489	,000	0,335	,000	1,000		0,287	,001	-0,185	,031	-0,201	,019
	Blotch	0,319	,000	0,316	,000	0,508	,000	0,321	,000	0,287	,001	1,000		-0,208	,015	-0,128	,137
	Vasos arboriformes	-0,353	,000	-0,289	,001	-0,294	,001	-0,183	,033	-0,185	,031	-0,208	,015	1,000		-0,012	,894
	Ulceração	-0,242	,005	-0,214	,012	-0,166	,053	-0,118	,173	-0,201	,019	-0,128	,137	-0,012	,894	1,000	
	Ninhos ovóides	-0,258	,003	-0,228	,008	-0,177	,039	-0,125	,146	-0,163	,058	0,073	,399	0,177	,040	0,297	,000
	Áreas em folha áreas em raio de roda	-0,234	,006	-0,207	,016	-0,160	,062	-0,114	,188	-0,139	,106	0,027	,759	0,148	,086	0,276	,001
	Fingerprinting/geleia/traça	0,118	,173	0,056	,521	0,043	,618	-0,056	,517	0,080	,357	-0,004	,963	-0,144	,094	-0,157	,068
	Cistos milia like	0,015	,865	0,149	,084	0,206	,016	-0,047	,589	0,041	,637	-0,051	,556	-0,115	,184	-0,057	,512
	Pseudoaberturas foliculares	-0,078	,368	0,073	,396	0,112	,193	-0,038	,660	0,082	,341	-0,041	,632	-0,093	,281	-0,046	,593
	Vasos hairpin/twisted looped	-0,137	,112	-0,122	,158	-0,094	,274	-0,067	,439	-0,114	,185	-0,073	,400	-0,015	,860	0,244	,004
	Escama	-0,217	,012	-0,231	,007	-0,235	,006	-0,226	,008	-0,163	,058	-0,094	,279	0,087	,313	-0,041	,636
	Pseurorrede vermelha	0,183	,034	0,183	,033	0,127	,141	0,153	,075	0,103	,231	0,059	,497	-0,169	,049	-0,087	,315

Tabela A2 - Correlação de Pearson entre dermatoscopia e dermatoscopia (parte 2)

Correlações de Pearson		Dermatoscopia															
		Ninhos ovóides		Áreas em folha áreas em raio de roda		Fingerprinting/geleia/traça		Cistos milia like		Pseudoaberturas foliculares		Vasos hairpin/twisted looped		Escama		Pseurorrede vermelha	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Dermatoscopia	Estruturas anulares granulares	-0,258	,003	-0,234	,006	0,118	,173	0,015	,865	-0,078	,368	-0,137	,112	-0,217	,012	0,183	,034
	Pigmentação folicular assimétrica	-0,228	,008	-0,207	,016	0,056	,521	0,149	,084	0,073	,396	-0,122	,158	-0,231	,007	0,183	,033
	Estruturas romboidais	-0,177	,039	-0,160	,062	0,043	,618	0,206	,016	0,112	,193	-0,094	,274	-0,235	,006	0,127	,141
	Target like	-0,125	,146	-0,114	,188	-0,056	,517	-0,047	,589	-0,038	,660	-0,067	,439	-0,226	,008	0,153	,075
	Peppering regressão	-0,163	,058	-0,139	,106	0,080	,357	0,041	,637	0,082	,341	-0,114	,185	-0,163	,058	0,103	,231
	Blotch	0,073	,399	0,027	,759	-0,004	,963	-0,051	,556	-0,041	,632	-0,073	,400	-0,094	,279	0,059	,497
	Vasos arboriformes	0,177	,040	0,148	,086	-0,144	,094	-0,115	,184	-0,093	,281	-0,015	,860	0,087	,313	-0,169	,049
	Ulceração	0,297	,000	0,276	,001	-0,157	,068	-0,057	,512	-0,046	,593	0,244	,004	-0,041	,636	-0,087	,315
	Ninhos ovóides	1,000		0,643	,000	-0,167	,052	-0,061	,484	-0,049	,569	-0,087	,316	-0,204	,017	-0,204	,017
	Áreas em folha áreas em raio de roda	0,643	,000	1,000		-0,152	,078	-0,055	,526	-0,045	,606	-0,078	,364	-0,073	,396	-0,126	,145
	Fingerprinting/geleia/traça	-0,167	,052	-0,152	,078	1,000		-0,062	,471	-0,051	,558	-0,089	,302	0,004	,964	-0,166	,053
	Cistos milia like	-0,061	,484	-0,055	,526	-0,062	,471	1,000		0,813	,000	-0,032	,709	-0,109	,206	-0,094	,279
	Pseudoaberturas foliculares	-0,049	,569	-0,045	,606	-0,051	,558	0,813	,000	1,000		-0,026	,762	-0,089	,304	-0,076	,379
	Vasos hairpin/twisted looped	-0,087	,316	-0,078	,364	-0,089	,302	-0,032	,709	-0,026	,762	1,000		-0,006	,949	-0,134	,120
	Escama	-0,204	,017	-0,073	,396	0,004	,964	-0,109	,206	-0,089	,304	-0,006	,949	1,000		0,271	,001
	Pseurorrede vermelha	-0,204	,017	-0,126	,145	-0,166	,053	-0,094	,279	-0,076	,379	-0,134	,120	0,271	,001	1,000	

Tabela A3 - Correlação de Pearson entre dermatoscopia e grupos diagnósticos

Correlações de Pearson		Diagnósticos													
		CBC		MM		QA		Qap		LPLK		LS		CEC	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Dermatoscopia	Estruturas anulares granulares	-0,497	,000	0,642	,000	-0,228	,008	0,243	,005	0,117	,177	-0,002	,985	-0,111	,198
	Pigmentação folicular assimétrica	-0,438	,000	0,728	,000	-0,242	,005	0,219	,010	0,004	,960	-0,132	,126	-0,099	,254
	Estruturas romboidais	-0,340	,000	0,751	,000	-0,188	,029	-0,036	,673	-0,025	,773	-0,102	,236	-0,076	,376
	Target like	-0,241	,005	0,574	,000	-0,133	,123	-0,033	,702	-0,078	,368	-0,072	,402	-0,054	,531
	Peppering regressão	-0,375	,000	0,373	,000	-0,178	,038	0,301	,000	0,244	,004	-0,124	,151	-0,093	,284
	Blotch	-0,112	,192	0,451	,000	-0,145	,093	-0,049	,574	-0,085	,327	-0,079	,361	-0,059	,495
	Vasos arboriformes	0,449	,000	-0,293	,001	0,012	,892	-0,089	,302	-0,191	,026	-0,040	,647	-0,133	,123
	Ulceração	0,304	,000	-0,127	,140	-0,100	,247	-0,138	,109	0,000	1,000	-0,088	,308	0,066	,447
	Ninhos ovóides	0,476	,000	-0,196	,022	-0,172	,045	-0,081	,347	-0,101	,243	-0,094	,277	-0,070	,417
	Áreas em folha áreas em raio de roda	0,377	,000	-0,178	,039	-0,156	,070	0,008	,923	-0,091	,291	-0,085	,325	-0,064	,462
	Fingerprinting/geleia/traça	-0,279	,001	0,062	,473	-0,120	,164	0,171	,047	0,161	,061	0,279	,001	-0,072	,403
	Cistos milia like	-0,116	,177	-0,073	,398	-0,064	,458	0,101	,244	0,388	,000	-0,035	,686	-0,026	,763
	Pseudoaberturas foliculares	-0,095	,273	-0,059	,492	-0,052	,546	-0,045	,606	0,489	,000	-0,028	,742	-0,021	,806
	Vasos hairpin/twisted looped	0,203	,018	-0,013	,877	-0,092	,288	-0,078	,364	-0,054	,535	-0,050	,563	-0,037	,666
	Escama	0,044	,612	-0,196	,022	0,075	,388	0,071	,414	0,015	,858	-0,099	,250	0,240	,005
	Pseuorrede vermelha	-0,279	,001	0,114	,186	0,278	,001	0,078	,368	-0,016	,850	-0,145	,092	0,086	,322

Tabela A4 - Correlação de Pearson entre microscopia confocal e microscopia confocal (parte 1/4)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																							
		Células altas nucleadas		Células dendriticas altas		Honeycomb atípico		Cobblestone atípico		Desarranjo		Streaming		Darksillouettes		Pseudo aberturas		Cistomilialike_a		Projeções bulbosas		Cords		Células atípicas na junção	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Microscopia confocal	Células altas nucleadas	1,000		0,339	,000	-0,043	,650	0,213	,024	0,382	,000	-0,309	,001	-0,311	,001	0,126	,185	0,137	,146	-0,034	,724	0,170	,071	0,528	,000
	Células dendriticas altas	0,339	,000	1,000		0,012	,898	0,161	,088	0,413	,000	-0,383	,000	-0,438	,000	0,001	,988	-0,094	,324	-0,147	,119	0,329	,000	0,660	,000
	Honeycomb atípico	-0,043	,650	0,012	,898	1,000		-0,077	,418	-0,342	,000	0,089	,346	0,033	,725	-0,173	,066	0,123	,194	-0,200	,034	-0,015	,876	-0,005	,956
	Cobblestone atípico	0,213	,024	0,161	,088	-0,077	,418	1,000		0,089	,351	-0,154	,103	-0,181	,055	0,058	,539	0,153	,106	0,072	,447	0,096	,314	0,177	,061
	Desarranjo	0,382	,000	0,413	,000	-0,342	,000	0,089	,351	1,000		-0,193	,041	-0,215	,022	-0,065	,492	-0,001	,992	-0,061	,522	0,082	,388	0,433	,000
	Streaming	-0,309	,001	-0,383	,000	0,089	,346	-0,154	,103	-0,193	,041	1,000		0,752	,000	-0,225	,017	0,021	,826	-0,059	,534	-0,388	,000	-0,402	,000
	Dark sillouettes	-0,311	,001	-0,438	,000	0,033	,725	-0,181	,055	-0,215	,022	0,752	,000	1,000		-0,112	,239	-0,027	,774	-0,012	,902	-0,344	,000	-0,454	,000
	Pseudo aberturas	0,126	,185	0,001	,988	-0,173	,066	0,058	,539	-0,065	,492	-0,225	,017	-0,112	,239	1,000		-0,124	,190	0,502	,000	0,242	,010	0,013	,891
	Cistos milia like_a	0,137	,146	-0,094	,324	0,123	,194	0,153	,106	-0,001	,992	0,021	,826	-0,027	,774	-0,124	,190	1,000		-0,017	,855	-0,070	,464	0,092	,335
	Projeções bulbosas	-0,034	,724	-0,147	,119	-0,200	,034	0,072	,447	-0,061	,522	-0,059	,534	-0,012	,902	0,502	,000	-0,017	,855	1,000		0,128	,177	-0,053	,575
	Cords	0,170	,071	0,329	,000	-0,015	,876	0,096	,314	0,082	,388	-0,388	,000	-0,344	,000	0,242	,010	-0,070	,464	0,128	,177	1,000		0,278	,003
	Células atípicas na junção	0,528	,000	0,660	,000	-0,005	,956	0,177	,061	0,433	,000	-0,402	,000	-0,454	,000	0,013	,891	0,092	,335	-0,053	,575	0,278	,003	1,000	
	Papilas demarcadas	-0,088	,356	-0,207	,028	-0,146	,122	0,039	,682	-0,159	,093	0,081	,396	0,085	,372	0,188	,046	-0,045	,634	-0,013	,888	0,212	,024	-0,230	,014

Tabela A4 - Correlação de Pearson entre microscopia confocal e microscopia confocal (parte 2/4)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																											
		Papilas demarcadas		Papilas não demarcadas		Meshwork		Shhets of cells		Infiltração perifolicular		Ninhos		Colágeno espesso		Elastose		Ilhas tumorais		Células inflamatórias		Plump cells		Celulas nucleadas na derme		Vasos perpendiculares		Vasos paralelos	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Microscopia confocal	Células altasnucleadas	-0,088	,356	0,338	,000	0,249	,008	0,426	,000	0,397	,000	0,387	,000	-0,265	,005	0,115	,227	-0,242	,010	0,210	,026	0,233	,013	0,416	,000	-0,086	,365	-0,255	,006
	Celulas dendriticas altas	-0,207	,028	0,401	,000	0,592	,000	0,655	,000	0,780	,000	0,401	,000	-0,306	,001	0,089	,351	-0,327	,000	0,270	,004	0,251	,007	0,539	,000	-0,119	,208	-0,149	,116
	Honeycomb atípico	-0,146	,122	0,065	,496	-0,155	,104	-0,142	,133	-0,054	,574	-0,077	,418	0,047	,624	0,081	,392	0,061	,520	0,065	,493	0,093	,328	0,001	,995	0,055	,565	0,113	,235
	Cobblestone atípico	0,039	,682	0,017	,859	0,031	,748	0,001	,992	0,134	,156	0,058	,539	-0,187	,047	-0,037	,697	-0,098	,304	0,097	,307	0,110	,245	0,143	,130	-0,091	,340	0,076	,421
	Desarranjo	-0,159	,093	0,175	,064	0,468	,000	0,630	,000	0,394	,000	0,242	,010	-0,201	,033	-0,032	,739	-0,203	,031	0,149	,116	0,073	,441	0,407	,000	-0,078	,413	-0,231	,014
	Streaming	0,081	,396	-0,280	,003	-0,273	,004	-0,306	,001	-0,389	,000	-0,225	,017	0,356	,000	-0,164	,083	0,654	,000	-0,050	,596	0,037	,700	-0,283	,002	-0,145	,125	0,401	,000
	Dark sillouettes	0,085	,372	-0,197	,036	-0,332	,000	-0,341	,000	-0,433	,000	-0,250	,007	0,441	,000	-0,175	,063	0,624	,000	-0,022	,817	-0,046	,626	-0,327	,000	0,002	,982	0,362	,000
	Pseudo aberturas	0,188	,046	0,129	,174	-0,055	,563	0,001	,992	0,046	,632	0,058	,539	-0,117	,217	-0,037	,697	-0,237	,011	-0,056	,554	-0,039	,682	-0,038	,693	0,142	,133	-0,131	,168
	Cistos milia like_a	-0,045	,634	-0,078	,411	-0,112	,240	-0,097	,306	-0,093	,327	-0,124	,190	0,139	,141	0,011	,905	0,044	,640	0,073	,445	0,148	,119	0,040	,678	0,092	,333	-0,012	,902
	Projeções bulbosas	-0,013	,888	0,031	,748	-0,131	,168	-0,097	,309	-0,123	,195	-0,071	,455	-0,081	,393	-0,071	,452	-0,147	,121	-0,164	,082	-0,066	,487	-0,119	,209	0,039	,678	-0,103	,276
	Cords	0,212	,024	0,180	,056	0,254	,007	0,130	,169	0,238	,011	0,096	,314	-0,311	,001	0,169	,073	-0,384	,000	0,115	,226	0,112	,237	0,259	,006	0,209	,027	-0,094	,324
	Celulas atipicas na junção	-0,230	,014	0,426	,000	0,610	,000	0,624	,000	0,766	,000	0,341	,000	-0,307	,001	0,181	,055	-0,427	,000	0,250	,008	0,321	,001	0,628	,000	-0,109	,252	-0,238	,011
	Papilas demarcadas	1,000		-0,231	,014	-0,095	,318	-0,252	,007	-0,271	,004	-0,110	,245	0,099	,295	0,123	,195	0,083	,385	0,081	,393	0,076	,423	-0,160	,090	0,167	,076	0,075	,428

Tabela A4 - Correlação de Pearson entre microscopia confocal e microscopia confocal (parte 3/4)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																							
		Células altas nucleadas		Células dendriticas altas		Honeycomb atipico		Cobblestone atipico		Desarranjo		Streaming		Darksillouettes		Pseudo aberturas		Cistomilialike_a		Projeções bulbosas		Cords		Células atípicas na junção	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Microscopia confocal	Papilas não demarcadas	0,338	,000	0,401	,000	0,065	,496	0,017	,859	0,175	,064	-0,280	,003	-0,197	,036	0,129	,174	-0,078	,411	0,031	,748	0,180	,056	0,426	,000
	Meshwork	0,249	,008	0,592	,000	-0,155	,104	0,031	,748	0,468	,000	-0,273	,004	-0,332	,000	-0,055	,563	-0,112	,240	-0,131	,168	0,254	,007	0,610	,000
	Shhets ofcells	0,426	,000	0,655	,000	-0,142	,133	0,001	,992	0,630	,000	-0,306	,001	-0,341	,000	0,001	,992	-0,097	,306	-0,097	,309	0,130	,169	0,624	,000
	Infiltração perifolicular	0,397	,000	0,780	,000	-0,054	,574	0,134	,156	0,394	,000	-0,389	,000	-0,433	,000	0,046	,632	-0,093	,327	-0,123	,195	0,238	,011	0,766	,000
	Ninhos	0,387	,000	0,401	,000	-0,077	,418	0,058	,539	0,242	,010	-0,225	,017	-0,250	,007	0,058	,539	-0,124	,190	-0,071	,455	0,096	,314	0,341	,000
	Colágeno espesso	-0,265	,005	-0,306	,001	0,047	,624	-0,187	,047	-0,201	,033	0,356	,000	0,441	,000	-0,117	,217	0,139	,141	-0,081	,393	-0,311	,001	-0,307	,001
	Elastose	0,115	,227	0,089	,351	0,081	,392	-0,037	,697	-0,032	,739	-0,164	,083	-0,175	,063	-0,037	,697	0,011	,905	-0,071	,452	0,169	,073	0,181	,055
	Ilhas tumorais	-0,242	,010	-0,327	,000	0,061	,520	-0,098	,304	-0,203	,031	0,654	,000	0,624	,000	-0,237	,011	0,044	,640	-0,147	,121	-0,384	,000	-0,427	,000
	Células inflamatórias	0,210	,026	0,270	,004	0,065	,493	0,097	,307	0,149	,116	-0,050	,596	-0,022	,817	-0,056	,554	0,073	,445	-0,164	,082	0,115	,226	0,250	,008
	Plump cells	0,233	,013	0,251	,007	0,093	,328	0,110	,245	0,073	,441	0,037	,700	-0,046	,626	-0,039	,682	0,148	,119	-0,066	,487	0,112	,237	0,321	,001
	Células nucleadas na derme	0,416	,000	0,539	,000	0,001	,995	0,143	,130	0,407	,000	-0,283	,002	-0,327	,000	-0,038	,693	0,040	,678	-0,119	,209	0,259	,006	0,628	,000
	Vasos perpendiculares	-0,086	,365	-0,119	,208	0,055	,565	-0,091	,340	-0,078	,413	-0,145	,125	0,002	,982	0,142	,133	0,092	,333	0,039	,678	0,209	,027	-0,109	,252
	Vasos paralelos	-0,255	,006	-0,149	,116	0,113	,235	0,076	,421	-0,231	,014	0,401	,000	0,362	,000	-0,131	,168	-0,012	,902	-0,103	,276	-0,094	,324	-0,238	,011

Tabela A4 - Correlação de Pearson entre microscopia confocal e microscopia confocal (parte 4/4)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																											
		Papilas demarcadas		Papilas não demarcadas		Meshwork		Shhets of cells		Infiltração perifolicular		Ninhos		Colágeno espesso		Elastose		Ilhas tumorais		Células inflamatórias		Plump cells		Celulas nucleadas na derme		Vasos perpendiculares		Vasos paralelos	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Microscopia confocal	Papilas não demarcadas	-0,231	,014	1,000		0,396	,000	0,655	,000	0,500	,000	0,353	,000	-0,234	,013	0,128	,178	-0,296	,001	0,153	,106	0,107	,261	0,367	,000	0,178	,060	-0,106	,265
	Meshwork	-0,095	,318	0,396	,000	1,000		0,677	,000	0,605	,000	0,374	,000	-0,250	,008	0,092	,335	-0,343	,000	0,224	,018	0,200	,035	0,571	,000	-0,093	,327	-0,225	,017
	Shhets ofcells	-0,252	,007	0,655	,000	0,677	,000	1,000		0,718	,000	0,420	,000	-0,282	,002	0,058	,541	-0,323	,000	0,236	,012	0,194	,040	0,600	,000	-0,033	,730	-0,259	,006
	Infiltração perifolicular	-0,271	,004	0,500	,000	0,605	,000	0,718	,000	1,000		0,489	,000	-0,335	,000	0,143	,132	-0,411	,000	0,250	,008	0,271	,004	0,553	,000	-0,080	,399	-0,238	,011
	Ninhos	-0,110	,245	0,353	,000	0,374	,000	0,420	,000	0,489	,000	1,000		-0,187	,047	0,033	,731	-0,237	,011	0,097	,307	0,110	,245	0,505	,000	-0,091	,340	-0,200	,034
	Colágeno espesso	0,099	,295	-0,234	,013	-0,250	,008	-0,282	,002	-0,335	,000	-0,187	,047	1,000		-0,086	,364	0,471	,000	-0,012	,897	0,095	,318	-0,267	,004	-0,147	,121	0,283	,002
	Elastose	0,123	,195	0,128	,178	0,092	,335	0,058	,541	0,143	,132	0,033	,731	-0,086	,364	1,000		-0,187	,047	0,203	,031	0,225	,017	0,031	,741	0,167	,077	0,030	,750
	Ilhas tumorais	0,083	,385	-0,296	,001	-0,343	,000	-0,323	,000	-0,411	,000	-0,237	,011	0,471	,000	-0,187	,047	1,000		0,024	,804	0,034	,724	-0,258	,006	-0,161	,088	0,453	,000
	Células inflamatórias	0,081	,393	0,153	,106	0,224	,018	0,236	,012	0,250	,008	0,097	,307	-0,012	,897	0,203	,031	0,024	,804	1,000		0,641	,000	0,291	,002	-0,191	,043	-0,017	,861
	Plump cells	0,076	,423	0,107	,261	0,200	,035	0,194	,040	0,271	,004	0,110	,245	0,095	,318	0,225	,017	0,034	,724	0,641	,000	1,000		0,260	,005	-0,167	,076	0,040	,677
	Celulas nucleadas na derme	-0,160	,090	0,367	,000	0,571	,000	0,600	,000	0,553	,000	0,505	,000	-0,267	,004	0,031	,741	-0,258	,006	0,291	,002	0,260	,005	1,000		0,082	,386	-0,127	,181
	Vasos perpendiculares	0,167	,076	0,178	,060	-0,093	,327	-0,033	,730	-0,080	,399	-0,091	,340	-0,147	,121	0,167	,077	-0,161	,088	-0,191	,043	-0,167	,076	0,082	,386	1,000		0,158	,095
	Vasos paralelos	0,075	,428	-0,106	,265	-0,225	,017	-0,259	,006	-0,238	,011	-0,200	,034	0,283	,002	0,030	,750	0,453	,000	-0,017	,861	0,040	,677	-0,127	,181	0,158	,095	1,000	

Tabela A5 - Correlação de Pearson entre microscopia confocal e grupos diagnósticos (parte 1/2)

Correlações de Pearson		Diagnósticos													
		CBC		MM		QA		Qap		LPLK		LS		CEC	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Microscopia confocal	Células altasnucleadas	-0,255	,006	0,340	,000	-0,031	,746	0,048	,613	0,039	,685	0,003	,976	-0,094	,321
	Celulas dendriticas altas	-0,332	,000	0,727	,000	-0,250	,008	0,135	,154	-0,079	,409	-0,123	,193	-0,110	,246
	Honeycomb atipico	0,082	,387	-0,054	,574	0,048	,614	0,065	,496	-0,077	,418	-0,271	,004	0,081	,396
	Cobblestone atipico	-0,079	,406	0,046	,632	-0,026	,786	0,017	,859	0,193	,041	-0,059	,532	-0,053	,578
	Desarranjo	-0,189	,045	0,496	,000	-0,103	,277	-0,082	,390	-0,065	,492	-0,051	,592	-0,045	,633
	Streaming	0,574	,000	-0,389	,000	-0,008	,930	-0,163	,084	-0,084	,379	-0,175	,064	-0,058	,542
	Dark sillouettes	0,589	,000	-0,388	,000	-0,006	,950	-0,255	,006	-0,042	,656	-0,109	,252	-0,078	,415
	Pseudo aberturas	-0,220	,019	-0,043	,650	0,068	,471	0,129	,174	0,193	,041	0,108	,253	-0,053	,578
	Cistos milia like_a	0,078	,413	-0,154	,103	-0,002	,986	0,075	,427	-0,032	,738	-0,097	,308	0,170	,072
	Projeções bulbosas	-0,130	,170	-0,123	,195	0,189	,045	0,031	,748	0,215	,022	-0,055	,561	-0,049	,605
	Cords	-0,338	,000	0,286	,002	-0,105	,268	0,180	,056	0,242	,010	0,029	,760	-0,136	,150
	Celulas atipicas na junçao	-0,393	,000	0,604	,000	-0,066	,490	0,221	,019	-0,151	,111	-0,118	,215	-0,105	,270
	Papilas demarcadas	0,054	,571	-0,222	,018	0,075	,433	-0,045	,640	0,188	,046	0,135	,154	-0,128	,176

Tabela A5 - Correlação de Pearson entre microscopia confocal e grupos diagnósticos (parte 2/2)

Correlações de Pearson		Diagnósticos													
		CBC		MM		QA		Qap		LPLK		LS		CEC	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Microscopia confocal	Papilas não demarcadas	-0,216	,021	0,500	,000	-0,150	,113	-0,026	,788	0,017	,859	-0,074	,435	-0,066	,487
	Meshwork	-0,310	,001	0,662	,000	-0,102	,284	-0,033	,728	-0,055	,563	-0,110	,249	-0,098	,305
	Shhets ofcells	-0,300	,001	0,787	,000	-0,164	,083	-0,130	,171	-0,104	,274	-0,081	,394	-0,072	,448
	Infiltração perifolicular	-0,382	,000	0,766	,000	-0,208	,027	0,131	,168	-0,132	,164	-0,103	,279	-0,092	,335
	Ninhos	-0,220	,019	0,578	,000	-0,120	,205	-0,095	,316	-0,076	,423	-0,059	,532	-0,053	,578
	Colágeno espesso	0,453	,000	-0,335	,000	-0,025	,791	-0,117	,217	-0,187	,047	-0,080	,398	0,064	,497
	Elastose	-0,144	,129	0,097	,308	0,186	,049	0,070	,463	-0,037	,697	0,015	,878	-0,219	,020
	Ilhas tumorais	0,636	,000	-0,365	,000	-0,081	,397	-0,238	,011	-0,098	,304	-0,185	,050	-0,068	,476
	Células inflamatórias	-0,022	,819	0,250	,008	-0,263	,005	0,153	,106	0,097	,307	-0,151	,110	-0,092	,331
	Plump cells	-0,015	,878	0,222	,018	-0,179	,058	0,107	,261	0,036	,708	-0,135	,154	-0,079	,407
	Celulas nucleadas na derme	-0,228	,015	0,613	,000	-0,202	,032	-0,009	,922	-0,128	,177	-0,100	,293	0,037	,700
	Vasos perpendiculares	-0,079	,408	-0,080	,399	0,183	,052	-0,113	,233	0,142	,133	-0,071	,457	0,099	,299
	Vasos paralelos	0,348	,000	-0,238	,011	0,012	,903	-0,278	,003	0,007	,939	-0,037	,695	0,005	,957

Tabela A6 - Coeficiente de correlação de Pearson entre critérios de microscopia confocal e histopatológicos (parte 1/2)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																							
		Células altas nucleadas		Celulas dendriticas altas		Honeycomb atipico		Cobblestone atipico		Desarranjo		Streaming		Darksillouettes		Pseudo aberturas		Cistosomalike_a		Projeções bulbosas		Cords		Celulas atipicas na junção	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Histopatologia	Ascensão de melanócitos	0,039	,685	0,401	,000	0,116	,221	-0,076	,423	0,089	,351	-0,225	,017	-0,181	,055	-0,076	,423	-0,124	,190	-0,071	,455	0,242	,010	0,259	,006
	Atipia de queratinócitos	0,039	,685	0,401	,000	0,116	,221	-0,076	,423	-0,065	,492	-0,225	,017	-0,181	,055	-0,076	,423	-0,124	,190	-0,071	,455	0,242	,010	0,259	,006
	Proliferação melanocítica atípica na junção	0,065	,496	0,365	,000	0,138	,144	-0,091	,340	0,055	,560	-0,267	,004	-0,178	,059	-0,091	,340	-0,148	,119	-0,084	,374	0,209	,027	0,246	,009
	Alongamento de cristas epidérmicas (melanose	-0,011	,911	0,226	,016	0,138	,144	0,026	,787	-0,078	,413	-0,206	,028	-0,118	,214	-0,091	,340	-0,148	,119	-0,084	,374	0,145	,124	0,033	,726
	Fusão de cones	0,003	,976	0,275	,003	0,091	,340	-0,059	,532	-0,051	,592	-0,175	,064	-0,109	,252	-0,059	,532	-0,097	,308	-0,055	,561	0,302	,001	0,189	,045
	Ninhos de melanocitos	0,126	,185	0,401	,000	0,116	,221	-0,076	,423	0,089	,351	-0,225	,017	-0,181	,055	-0,076	,423	-0,124	,190	-0,071	,455	0,315	,001	0,259	,006
	Infiltração neoplásica perifolicular	0,103	,278	0,361	,000	0,124	,191	-0,081	,393	0,076	,423	-0,239	,011	-0,201	,033	-0,081	,393	-0,132	,163	-0,076	,426	0,275	,003	0,227	,015
	Pigmento na luz folicular	0,104	,275	0,234	,013	0,056	,552	-0,037	,697	0,268	,004	-0,109	,250	0,013	,890	-0,037	,697	-0,060	,525	-0,034	,717	0,189	,045	0,086	,365
	Fibroplasia	0,112	,239	0,275	,003	0,091	,340	-0,059	,532	0,141	,136	-0,175	,064	-0,195	,038	-0,059	,532	-0,097	,308	-0,055	,561	0,211	,025	0,189	,045
	Melanófagos	0,126	,185	0,401	,000	0,116	,221	-0,076	,423	0,089	,351	-0,225	,017	-0,181	,055	-0,076	,423	-0,124	,190	-0,071	,455	0,315	,001	0,259	,006
	Infiltrado inflamatório	0,083	,383	0,321	,001	0,100	,294	-0,065	,492	0,120	,206	-0,193	,041	-0,135	,153	-0,065	,492	-0,106	,262	-0,061	,522	0,249	,008	0,152	,108
	MM invasivo	0,269	,004	0,334	,000	-0,053	,575	-0,053	,578	0,168	,075	-0,156	,099	-0,174	,066	0,134	,158	-0,086	,364	-0,049	,605	-0,035	,713	0,237	,012
	Melanócitos atípicos “em lençol”	-0,046	,625	0,165	,081	0,040	,676	-0,026	,784	-0,022	,814	-0,077	,418	-0,086	,367	-0,026	,784	-0,042	,655	-0,024	,798	-0,067	,479	-0,052	,587
	Vasos lineares paralelos à epiderme	-0,185	,049	-0,230	,014	0,019	,839	0,039	,685	-0,116	,219	0,422	,000	0,407	,000	-0,136	,152	0,078	,413	-0,126	,182	-0,066	,486	-0,216	,022
	Paraqueratose	0,004	,965	-0,179	,058	0,131	,166	0,035	,709	-0,074	,437	-0,063	,511	-0,032	,735	0,035	,709	0,110	,247	-0,080	,399	-0,090	,344	-0,096	,310
Vasos perpendiculares à epiderme	-0,037	,696	-0,143	,132	0,074	,435	0,009	,928	-0,085	,369	-0,067	,483	-0,048	,611	-0,100	,294	-0,014	,885	0,022	,814	-0,022	,819	-0,065	,492	

A6 - Coeficiente de correlação de Pearson entre critérios de microscopia confocal e histopatológicos (parte 2/2)

Correlações de Pearson		Microscopia confocal																											
		Papilas demarcadas		Papilas não demarcadas		Meshwork		Shhets of cells		Infiltração perifollicular		Ninhos		Colágeno espesso		Elastose		Ilhas tumorais		Células inflamatórias		Plump cells		Celulas nucleadas na derme		Vasos perpendiculares		Vasos paralelos	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Histopatologia	Ascensão de melanócitos	-0,036	,708	0,353	,000	0,374	,000	0,420	,000	0,400	,000	0,193	,041	-0,187	,047	0,102	,281	-0,167	,076	0,173	,066	0,185	,050	0,234	,013	0,026	,787	-0,062	,516
	Atipia de queratinócitos	-0,036	,708	0,353	,000	0,288	,002	0,315	,001	0,400	,000	0,327	,000	-0,117	,217	0,172	,069	-0,167	,076	0,173	,066	0,185	,050	0,234	,013	0,026	,787	-0,062	,516
	Proliferação melanocítica atípica na junção	-0,091	,339	0,274	,003	0,278	,003	0,330	,000	0,380	,000	0,259	,006	-0,086	,363	0,107	,261	-0,161	,088	0,140	,139	0,091	,339	0,239	,011	-0,007	,940	-0,141	,137
	Alongamento de cristas eoidérmicas (melanose	0,038	,687	0,178	,060	0,204	,031	0,148	,117	0,150	,113	0,142	,133	-0,026	,787	0,167	,077	-0,101	,287	0,074	,437	0,091	,339	0,004	,965	-0,108	,256	-0,081	,394
	Fusão de cones	0,042	,659	0,205	,029	0,318	,001	0,180	,056	0,229	,015	0,276	,003	-0,168	,076	0,101	,285	-0,098	,303	0,135	,153	0,144	,128	0,238	,011	0,075	,433	0,049	,608
	Ninhos de melanocitos	-0,036	,708	0,241	,010	0,288	,002	0,315	,001	0,400	,000	0,327	,000	-0,187	,047	0,102	,281	-0,167	,076	0,173	,066	0,185	,050	0,324	,000	0,026	,787	-0,062	,516
	Infiltração neoplásica perifollicular	-0,056	,558	0,217	,021	0,256	,006	0,286	,002	0,364	,000	0,301	,001	-0,150	,114	0,125	,185	-0,187	,048	0,185	,050	0,126	,182	0,292	,002	0,014	,886	-0,090	,342
	Pigmento na luz folicular	0,055	,561	-0,046	,627	0,098	,302	0,153	,105	0,108	,253	-0,037	,697	-0,023	,810	-0,018	,850	0,020	,830	0,084	,374	0,090	,344	0,114	,231	-0,044	,643	0,004	,970
	Fibroplasia	-0,051	,591	0,205	,029	0,318	,001	0,311	,001	0,340	,000	0,276	,003	-0,255	,006	0,015	,878	-0,185	,050	0,135	,153	0,144	,128	0,238	,011	-0,071	,457	-0,123	,193
	Melanófagos	-0,036	,708	0,241	,010	0,288	,002	0,315	,001	0,400	,000	0,327	,000	-0,187	,047	0,102	,281	-0,167	,076	0,173	,066	0,185	,050	0,324	,000	0,026	,787	-0,062	,516
	Infiltrado inflamatório	0,012	,899	0,175	,064	0,272	,004	0,270	,004	0,293	,002	0,242	,010	-0,201	,033	0,048	,614	-0,124	,192	0,149	,116	0,159	,093	0,200	,033	-0,078	,413	-0,073	,444
	MM invasivo	-0,128	,176	0,245	,009	0,259	,006	0,364	,000	0,401	,000	0,694	,000	-0,130	,170	0,071	,455	-0,165	,081	0,014	,882	0,025	,795	0,288	,002	-0,063	,508	-0,091	,339
	Melanócitos atípicos “em lençol”	-0,063	,505	0,274	,003	-0,048	,613	0,251	,007	0,198	,036	-0,026	,784	-0,112	,238	0,083	,384	-0,081	,393	0,059	,532	0,063	,505	-0,044	,645	-0,031	,744	-0,092	,332
	Vasos lineares paralelos à epiderme	0,154	,103	-0,097	,307	-0,131	,169	-0,185	,050	-0,235	,012	-0,136	,152	0,279	,003	-0,066	,488	0,391	,000	-0,038	,688	-0,009	,925	-0,052	,582	-0,011	,911	0,192	,042
	Paraqueratose	0,061	,522	-0,107	,258	-0,082	,392	-0,117	,216	-0,149	,116	-0,086	,365	-0,053	,576	0,147	,121	-0,016	,870	-0,081	,395	-0,128	,176	-0,144	,127	0,108	,255	-0,054	,570
Vasos perpendiculares à epiderme	-0,062	,517	-0,124	,190	-0,115	,226	-0,136	,152	-0,101	,287	-0,100	,294	-0,033	,726	0,148	,119	-0,029	,758	-0,020	,837	-0,178	,059	-0,167	,077	-0,025	,794	-0,018	,849	

A7 - Coeficiente de correlação de Pearson entre critérios dermatoscópicos e histopatológicos (parte 1/2)

Correlações de Pearson		Dermatoscopia															
		Estruturas anulares granulares		Pigmentação folicular assimétrica		Estruturas romboidais		Target like		Peppering regressão		Blotch		Vasos arboriformes		Ulceração	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Histopatologia	Ascensão de melanócitos	0,348	,000	0,398	,000	0,382	,000	0,478	,000	0,102	,236	0,077	,373	-0,226	,008	-0,031	,724
	Atipia de queratinócitos	0,408	,000	0,461	,000	0,456	,000	0,478	,000	0,167	,051	0,166	,054	-0,226	,008	-0,112	,194
	Proliferação melanocítica atípica na junção	0,424	,000	0,432	,000	0,397	,000	0,450	,000	0,136	,114	0,102	,239	-0,278	,001	0,000	1,000
	Alongamento de cristas epidérmicas (melanose)	0,235	,006	0,203	,018	0,114	,186	0,151	,080	0,053	,538	0,044	,607	-0,208	,015	-0,055	,526
	Fusão de cones	0,293	,001	0,334	,000	0,350	,000	0,397	,000	0,117	,176	0,140	,104	-0,178	,039	0,013	,884
	Ninhos de melanocitos	0,408	,000	0,461	,000	0,456	,000	0,478	,000	0,102	,236	0,077	,373	-0,226	,008	-0,031	,724
	Infiltração neoplásica perifolicular	0,401	,000	0,458	,000	0,468	,000	0,516	,000	0,129	,136	0,137	,112	-0,248	,004	0,028	,743
	Pigmento na luz folicular	0,126	,146	0,149	,084	0,206	,016	0,306	0,0003	0,0408	,637	0,114	,187	-0,115	,184	0,095	,273
	Fibroplasia	0,338	,000	0,380	,000	0,295	,000	0,438	0,000	-,028	,747	0,045	,603	-0,164	,057	-0,081	,347
	Melanófagos	0,408	,000	0,461	,000	0,456	,000	0,573	0,000	,102	,236	0,166	,054	-0,226	,008	-0,031	,724
	Infiltrado inflamatório	0,325	,000	0,369	,000	0,314	,000	0,583	0,000	,093	,281	0,224	,009	-0,191	,026	0,000	1,000
	MM invasivo	0,221	,010	0,254	,003	0,339	,000	0,352	0,000	,273	,001	0,191	,026	-0,149	,083	0,044	,609
	Melanócitos atípicos "em lencol"	0,057	,511	0,073	,396	-0,054	,535	0,177	0,039	-,065	,452	-0,041	,632	-0,093	,281	0,139	,108
	Vasos lineares paralelos à epiderme	-0,289	,001	-0,255	,003	-0,198	,021	-0,140	0,103	-,240	,005	-0,153	,076	0,348	,000	0,126	,144
	Paraqueratose	0,007	,936	-0,028	,746	-0,124	,151	-0,088	0,310	,054	,533	-0,095	,269	-0,098	,257	-0,021	,806
	Vasos perpendiculares à epiderme	-0,056	,519	-0,035	,686	-0,155	,072	-0,027	0,757	-,017	,840	-0,119	,167	-0,025	,772	0,009	,918

A7 - Coeficiente de correlação de Pearson entre critérios dermatoscópicos e histopatológicos (parte 2/2)

Correlações de Pearson		Dermatoscopia															
		Ninhos ovóides		Áreas em folha áreas em raio de roda		Fingerprinting/g eleia/traça		Cistos milia like		Pseudoabertura s foliculares		Vasos hairpin/twisted looped		Escama		Pseurorde vermelha	
		Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)	Coef. Correl	Sig. (2 extr.)
Histopatologia	Ascensão de melanócitos	-0,120	,166	-0,108	,209	-0,047	,587	-0,045	,607	-0,036	,675	0,068	,434	-0,102	,237	0,116	,179
	Atipia de queratinócitos	-0,120	,166	-0,108	,209	-0,047	,587	-0,045	,607	-0,036	,675	-0,064	,461	-0,102	,237	0,116	,179
	Proliferação melanocítica atípica na junção	-0,147	,087	-0,133	,122	-0,023	,793	-0,055	,526	-0,045	,606	0,033	,706	-0,169	,049	0,078	,368
	Alongamento de cristas epidérmicas (melanose)	-0,137	,113	-0,124	,151	0,064	,457	-0,051	,556	-0,041	,632	0,045	,603	0,008	,924	0,113	,192
	Fusão de cones	-0,094	,277	-0,085	,325	-0,097	,263	-0,035	,686	-0,028	,742	0,112	,194	-0,099	,250	0,003	,970
	Ninhos de melanocitos	-0,120	,166	-0,108	,209	-0,047	,587	-0,045	,607	-0,036	,675	0,068	,434	-0,159	,065	0,116	,179
	Infiltração neoplásica perifolicular	-0,131	,128	-0,119	,169	-0,064	,456	-0,049	,572	-0,040	,646	0,052	,548	-0,184	,032	0,076	,378
	Pigmento na luz folicular	-0,061	,484	-0,055	,526	-0,062	,471	-0,023	,794	-0,018	,832	0,212	,013	-0,109	,206	0,130	,133
	Fibroplasia	-0,087	,316	-0,078	,364	-0,089	,302	-0,032	,709	-0,026	,762	-0,046	,594	-0,081	,350	0,026	,765
	Melanófagos	-0,120	,166	-0,108	,209	-0,123	,153	-0,045	,607	-0,036	,675	0,068	,434	-0,159	,065	0,116	,179
	Infiltrado inflamatório	-0,101	,243	-0,091	,291	-0,104	,229	-0,038	,664	-0,031	,724	0,098	,254	-0,116	,179	0,053	,538
	MM invasivo	-0,079	,362	-0,071	,409	0,029	,736	-0,029	,735	-0,024	,783	0,148	,085	-0,142	,099	0,053	,544
	Melanócitos atípicos “em lencol”	-0,049	,569	-0,045	,606	-0,051	,558	-0,018	,832	-0,015	,863	0,271	,001	-0,089	,304	0,060	,487
	Vasos lineares paralelos à epiderme	0,327	,000	0,444	,000	-0,187	,029	-0,068	,433	-0,055	,524	0,190	,027	0,126	,144	-0,106	,219
	Paraqueratose	-0,114	,188	-0,103	,233	0,042	,626	-0,042	,625	-0,034	,691	-0,061	,484	-0,086	,318	0,138	,108
	Vasos perpendiculares à epiderme	-0,142	,099	-0,129	,136	0,119	,168	-0,053	,541	-0,043	,619	-0,076	,381	-0,108	,212	0,042	,625

A8 - Índice de Kappa (concordância) calculado para as observações dermatoscópicas.

Variável	Kappa	p-valor
Dúvida clínica	1,00	0,0000
Estruturas anulares granulares	0,92	0,0000
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	0,90	0,0000
ESTRUTURAS ROMBOIDAIS	1,00	0,0000
<i>Target-like</i>	0,78	0,0000
<i>PEPPERING</i> / REGRESSÃO	0,66	0,0000
<i>BLOTCH</i>	0,84	0,0000
VASOS ARBORIFORMES	0,71	0,0000
ULCERAÇÃO	0,87	0,0000
NINHOS OVÓIDES	1,00	0,0000
ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIO DE RODA	1,00	0,0000
<i>FINGERPRINTING</i> /geleia/traça	0,58	0,0020
CISTOS MILIA-LIKE	0,00	-
PSEUDOABERTURAS FOLICULARES	.	-
VASOS <i>HAIRPIN/TWISTED LOOPED</i>	.	-
ESCAMA	0,85	0,0000
PSEURORREDE VERMELHA	0,67	0,0000
Dúvida diagnóstica após dermatoscopia	0,93	0,0000

A9 - Índice de Kappa (concordância) calculado para as observações de microscopia confocal

Variável	Kappa	p-valor
CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	0,47	0,0000
CELULAS DENDRITICAS ALTAS	0,61	0,0000
HONEYCOMB ATIPICO	0,73	0,0010
COBBLESTONE ATIPICO	0,77	0,0000
DESARRANJO	-0,05	0,8140
STREAMING	0,89	0,0000
<i>CORDS</i>	0,80	0,0000
PSEUDOABERTURAS	0,77	0,0000
CISTOS MILIA-LIKE	0,00	1,0000
PROJEÇÕES BULBOSAS	0,00	-
<i>CORDS</i>	0,89	0,0000
CELULAS ATIPICAS NA JUNÇÃO	0,53	0,0150
PAPILAS DEMARCADAS	0,89	0,0000
PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	1,00	0,0000
<i>MESHWORK</i>	0,69	0,0020
<i>SHEETS OF CELLS</i>	1,00	0,0000
INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR	1,00	0,0000
NINHOS	1,00	0,0000
COLÁGENO ESPESSO	0,90	0,0000
ELASTOSE	1,00	0,0000
ILHAS TUMORAIS	0,68	0,0020
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	0,88	0,0000
<i>PLUMP CELLS</i>	0,63	0,0050
CELULAS NUCLEADAS NA DERME	0,88	0,0000
VASOS PERPENDICULARES	1,00	0,0000
VASOS PARALELOS	0,69	0,0020

A10 - Análise de colinearidade das variáveis de microscopia confocal para o diagnóstico de Melanoma

	Estatísticas de colinearidade	
	Tolerância	VIF
CÉLULAS ALTAS NUCLEADAS	,509	1,965
CELULAS DENDRITICAS ALTAS	,274	3,644
HONEYCOMB ATIPICO	,690	1,449
COBBLESTONE ATIPICO	,748	1,337
DESARRANJO	,398	2,515
STREAMING	,288	3,472
<i>DARK SILLOUETTES</i>	,299	3,347
PSEUDOABERTURAS	,589	1,697
CISTOS MILIA-LIKE	,749	1,336
PROJEÇÕES BULBOSAS	,614	1,628
<i>CORDS</i>	,601	1,665
CELULAS ATIPICAS NA JUNÇÃO	,231	4,334
PAPILAS DEMARCADAS	,643	1,556
PAPILAS NÃO-DEMARCADAS	,356	2,810
<i>MESHWORK</i>	,391	2,558
<i>SHEETS OF CELLS</i>	,160	6,268
INFILTRAÇÃO PERIFOLICULAR	,194	5,155
NINHOS	,535	1,868
COLÁGENO ESPESSO	,588	1,701
ELASTOSE	,772	1,295
ILHAS TUMORAIS	,389	2,569
CÉLULAS INFLAMATÓRIAS	,477	2,098
<i>PLUMP CELLS</i>	,476	2,101
CELULAS NUCLEADAS NA DERME	,349	2,869
VASOS PERPENDICULARES	,533	1,876
VASOS PARALELOS	,605	1,652

A11 - Análise de colinearidade das variáveis dermatoscópicas para o diagnóstico de Melanoma

	Estatísticas de colinearidade	
	Tolerância	VIF
Estruturas anulares granulares	,302	3,312
PIGMENTAÇÃO FOLICULAR ASSIMÉTRICA	,257	3,892
ESTRUTURAS ROMBOIDAIIS	,339	2,946
<i>Target-like</i>	,617	1,620
<i>PEPPERING/ REGRESSÃO</i>	,550	1,819
<i>BLOTCH</i>	,645	1,551
VASOS ARBORIFORMES	,777	1,287
ULCERAÇÃO	,772	1,296
NINHOS OVÓIDES	,490	2,040
ÁREAS EM FOLHA/ ÁREAS EM RAIO DE RODA	,569	1,757
<i>FINGERPRINTING/geleia/traça</i>	,856	1,168
CISTOS MILIA-LIKE	,294	3,400
PSEUDOABERTURAS FOLICULARES	,308	3,243
VASOS <i>HAIRPIN/TWISTED LOOPED</i>	,859	1,164
ESCAMA	,744	1,344
PSEURORREDE VERMELHA	,753	1,329

a. Variável Dependente: MM