

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA MUTAÇÃO BRAF EM NEVOS MELANOCÍTICOS E
EM NEVOS RECORRENTES**

MAISA APARECIDA MATICO UTSUMI OKADA

Porto Alegre

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**AVALIAÇÃO DA MUTAÇÃO BRAF EM NEVOS MELANOCÍTICOS E
EM NEVOS RECORRENTES**

MAISA APARECIDA MATICO UTSUMI OKADA

Orientador: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Utsumi Okada, Maisa Aparecida Matico
Avaliação da mutação BRAF em nevos melanocíticos e
em nevos recorrentes / Maisa Aparecida Matico Utsumi
Okada. -- 2023.
74 f.
Orientador: Renato Marchiori Bakos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2023.

1. Nevo melanocítico. 2. Nevo recorrente. 3.
Imuno-histoquímica. 4. BRAF. 5. Ki-67. I. Marchiori
Bakos, Renato, orient. II. Título.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se
arrepende.”

(Leonardo da Vinci)

Agradecimentos

Agradeço a meu esposo, Felipe, por todo o apoio fornecido para conclusão desta etapa.

Agradeço a meus pais e irmã pelo incentivo ao estudo e por sempre celebrar minhas conquistas.

Agradeço ao meu orientador, professor Renato Bakos pelo incentivo e pela oportunidade de conquistar mais uma etapa na minha vida profissional.

Agradeço à Dra Renata Heck, pela grande contribuição em minha formação profissional e por ter compartilhado este projeto comigo.

Agradeço ao setor de Patologia e ao Dr André Cartell, pela ajuda na confecção das lâminas e pelo auxílio na interpretação das imagens.

Agradeço o Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de realizar o Mestrado.

Agradeço aos pacientes que contribuíram com o trabalho.

RESUMO

Base teórica

Nevos recorrentes são lesões hiperpigmentadas que surgem no local de um nevo melanocítico parcialmente removido. Mutações *BRAF* são frequentemente identificadas em nevos e no melanoma maligno. No entanto, pouco se sabe sobre a expressão de *BRAF* em nevos recorrentes e suas associações.

Objetivos

Investigar a expressão imuno-histoquímica de *BRAF* em nevos melanocíticos removidos cirurgicamente por *shaving* e em suas lesões recidivadas, assim como identificar associações entre *BRAF* e características clínicas, histopatológicas e dermatoscópicas em nevos primários e recorrentes.

Métodos

Estudo transversal foi conduzido envolvendo todos os nevos recorrentes (58), obtidos por estudo prospectivo prévio, em que 224 nevos foram removidos por *shaving*. A marcação imuno-histoquímica de *BRAF* foi avaliada em nevos primários e recorrentes. A expressão de Ki-67 também foi avaliada. Dados clínicos dos pacientes (fototipo, idade e gênero), assim como achados dermatoscópicos das lesões primárias e recidivas foram avaliados. Associações entre *BRAF* e outras características também foram avaliadas.

Resultados

A expressão da mutação *BRAF* foi identificada em 74% dos nevos melanocíticos primários e em 72% dos nevos recorrentes. No nevo primário, a expressão da mutação *BRAF* não foi associada com outras variáveis. No entanto, a expressão de *BRAF* nos nevos recorrentes foi associada com a presença de hiperpigmentação anular no nevo primário ($p = 0,011$) e ocorrência de áreas sem estruturas dermatoscópicas na lesão recidivada ($p = 0,025$). A mutação foi mais frequente em nevos recorrentes localizados em áreas cronicamente expostas ao sol ($<0,001$). Quanto à expressão de Ki-67, 31% dos nevos primários apresentaram positividade, enquanto todos os nevos recorrentes apresentaram positividade. A marcação de Ki-67 se associou com casos em que foi vista hiperpigmentação no reverso da peça cirúrgica por dermatoscopia *ex-vivo*.

Conclusão

O presente estudo traz mais informações sobre nevos recorrentes. Hiperpigmentação anular em nevos primários parece estar associado com a mutação BRAF, assim como recorrências localizadas em áreas de exposição solar crônica. Positividade em Ki-67 é achado marcante em lesões recorrentes. Estudos adicionais em nevos recorrentes são necessários.

Palavras-chave

Nevo melanocítico, nevo recorrente, imuno-histoquímica, BRAF, Ki-67

ABSTRACT

Background:

Recurrent nevi are hyperpigmented benign lesions that arise at the site of a partially excised melanocytic nevus. *BRAF* mutations are frequently found in nevi and melanoma. Nevertheless, little is known about *BRAF* expression in recurrent nevi.

Objectives:

This study aimed to investigate the immunohistochemical expression of *BRAF* in melanocytic nevi that were removed by shave biopsy and in their recurrent lesions as well as to associate *BRAF* expression to other clinical, histopathological, and dermatoscopic aspects of both primary and recurrent nevi.

Methods:

A cross-sectional study was conducted involving all recurrent nevi (58), obtained from a previous prospective trial in which 224 nevi were removed by shave biopsy. *BRAF* immunohistochemical expression was evaluated in the primary and recurrent lesions. Ki-67 expression was also evaluated. Clinical data of the patients (skin type, age and gender) were collected as well as dermoscopic aspects of primary and recurrent lesions. Associations between *BRAF* expression and other features were also analyzed.

Results:

BRAF expression was present in 74% of primary melanocytic nevi and 72% of recurrent nevi. *BRAF* expression in primary nevi did not show any association with other variables. However, positive *BRAF* expression in recurrent nevi was associated to the presence of dermoscopic annular hyperpigmentation in the primary nevi ($p = 0,011$) and the occurrence of structureless areas in recurrent lesions ($p = 0,025$). The expression was also more frequent among recurrent nevi of chronic sun exposed areas. ($p < 0,01$).

Regarding Ki-67 expression, 31% of primary nevi showed positivity, whereas all recurrent nevi were positive. Positive Ki-67 expression was more associated to cases presenting visible hyperpigmentation on the underside of the surgical specimen (*ex-vivo*) in the primary nevi.

Conclusions:

This study gives additional information on recurrent nevi. Dermoscopic annular hyperpigmentation in primary nevi seems to be associated to *BRAF* positive expression as well as recurrences located in chronic sun exposed. Positive Ki-67 expression is a remarkable feature of recurrent lesions. Further studies are needed.

Keywords

Melanocytic nevi, recurrent nevus, immunohistochemistry, BRAF, Ki-67

LISTA DE FIGURAS

Revisão de Literatura

Figura 1 - Estratégias para localizar e selecionar as informações16

Figura 2 - Marco conceitual: processo41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BRAF – *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*

CDKN2A – *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*

HMB- *human melanoma black 45*

H&E – *hematoxilina-eosina*

IHQ – imuno-histoquímica

MAPK – *mitogen-activated protein kinase*

MART-1 – *melanoma antigen recognized by T cell 1*

MC – microscopia confocal

MC1R - receptor melanocortina 1

MES – melanoma de espalhamento superficial

MITF-1 – *microphthalmia transcription factor 1*

MM – melanoma maligno

NC – nevo composto

NNT – número necessário para tratar

NF1- *neurofibrin 1*

NI – nevo intradérmico

NIH – *National Institutes of Health*

NJ – nevo juncional

NM – nevo melanocítico

NMA – nevo melanocítico adquirido

NMC – nevo melanocítico congênito

NR – nevo recorrente

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – reação em cadeia da polimerase

PI3K/AKT – *phosphoinositide 3-kinase*

PTEN - *phosphatase and tensin homolog*

RAF - *rapidly accelerated fibrosarcoma*

RAS – *rat sarcoma virus*

TERT – *telomerase reverse transcriptase*

SUMÁRIO

1. Introdução	14
2. Revisão de literatura	15
2.1 Estratégias para selecionar e alocar as informações	15
2.2 Nevos melanocíticos	17
2.2.1 Teorias da nevogênese	17
2.2.2 Genética das lesões melanocíticas	18
2.2.2.1 Mutação BRAF	18
2.2.2.2 Outras mutações	19
2.2.3 Nevos melanocíticos congênitos	20
2.2.4 Nevos melanocíticos adquiridos	22
2.2.4.1 Epidemiologia	22
2.2.4.2 Classificação e histopatologia	23
2.3 Dermatoscopia das lesões melanocíticas	24
2.3.1 Análise de padrões	25
2.3.2 Dermatoscopia <i>ex-vivo</i>	27
2.4 Imuno-histoquímica das lesões melanocíticas	27
2.5 Microscopia confocal das lesões melanocíticas	29
2.6 Tratamento das lesões melanocíticas	29
2.7 Melanoma	32
2.7.1 Epidemiologia	32
2.7.2 Fisiopatologia	32
2.7.3 Classificação	33
2.7.4 Histologia	34
2.7.5 Dermatoscopia	34
2.7.6 Tratamento	35
2.8 Nevos recorrentes	35
2.8.1 Manifestações clínicas	36
2.8.2 Histopatologia e imuno-histoquímica	37
2.8.3 Dermatoscopia	37
2.8.4 Microscopia confocal	38
2.8.5 Manejo dos nevos recorrentes.....	39
3. Marco conceitual	40
4. Justificativa	41
5. Objetivos	42
6. Referencias bibliográficas	43

7. Artigo em inglês	49
8. Considerações finais	50
9. Perspectivas futuras	51
10. Anexos e/ou apêndices	52

1. INTRODUÇÃO

Os nevos melanocíticos são tumores formados pela proliferação de células névicas, derivada dos melanócitos. (1) O desenvolvimento dos nevos sofre influências genéticas e ambientais, como a exposição solar. (2) Apesar do caráter benigno, a excisão dos nevos é frequentemente realizada, seja por queixas estéticas, desconforto local ou com objetivo de afastar a possibilidade de melanoma. (3,4) Quando da remoção incompleta do nevo melanocítico, há possibilidade de ocorrer fenômeno de recorrência, que corresponde ao desenvolvimento de nova lesão melanocítica no local da lesão previamente excisada. (5)

O nevo recorrente se apresenta clinicamente como uma lesão irregular, tanto em seu formato como em coloração. Além disso, apresenta características dermatoscópicas e histopatológicas que se sobrepõem ao melanoma. Devido a essa similaridade, o principal diagnóstico diferencial do nevo recorrente é o melanoma, possibilitando dúvida diagnóstica, sobretudo em casos em que o exame anatomopatológico da lesão primária não se encontra disponível. (5)

O estudo genético possibilita melhor compreensão da gênese dos nevos. As mutações sujeitas à pesquisa nos nevos melanocíticos são as mutações somáticas já identificadas no melanoma cutâneo, sendo a principal delas a mutação *BRAF*. (6) O oncogene *BRAF* é membro da família de proteínas RAF, componente da via MAPK, associada a crescimento, sobrevivência e proliferação celular. (7) Mutações em *BRAF* são descritas em diversas neoplasias, como melanoma, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de tireoide, entre outras. (8) Além de tumores malignos, a mutação *BRAF* também é identificada nos nevos melanocíticos, estando presente em 73 a 82% dos nevos (6), sejam eles adquiridos ou congênitos. Sugere-se que essa mutação seja drive inicial para estimular a proliferação de melanócitos e que, na ausência de demais alterações genéticas, os melanócitos entrariam em senescência. (9)

O estudo de *BRAF* em nevos melanocíticos e em suas lesões recorrentes após remoção parcial poderá auxiliar no melhor entendimento da mutação e sua relação com a nevogênese. O objetivo do presente estudo é analisar as características dermatoscópicas, histológicas e imunohistoquímicas de nevos melanocíticos primários e recorrentes, com o intuito de identificar possíveis associações com a mutação *BRAF*.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para selecionar e alocar informações

A revisão de literatura foi focada nos aspectos clínicos, dermatoscópicos dos nevos recorrentes, assim como a mutação BRAF e índice proliferativo Ki-67 em nevos melanocíticos. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO e PubMed. Não houve limitação de data ou língua.

Foram realizadas buscas através dos termos “Recurrent nevus”, “Recurrent nevi”, “Melanocytic nevus”, “Melanocytic nevi”, “Histopathology”, “Dermoscopy”, “B-RAF”, “BRAf”, “KI67” e “Ki-67”.

Excluíram-se artigos repetidos nas bases de dados e artigos cujo conteúdo na íntegra não pode ser acessado.

PUBMED

Temo pesquisado	Artigos encontrados	Artigos utilizados
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND dermoscopy OR dermatoscopy	43	16
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND histology OR histopathology	968	10
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND BRAF OR B-RAF	47	1
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND Ki67 OR Ki-67	38	1
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND dermoscopy OR dermatoscopy	1148	44
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND histology OR histopathology	7481	23
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND BRAF OR B-RAF	352	41
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND Ki67 OR Ki-67	214	6

LILACS

Temo pesquisado	Artigos encontrados	Artigos utilizados
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND dermoscopy OR dermatoscopy	19	0
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND histology OR histopathology	15	1
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND BRAF OR B-RAF	12	0
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND Ki67 OR Ki-67	11	0
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND dermoscopy OR dermatoscopy	835	2
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND histology OR histopathology	193	3
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND BRAF OR B-RAF	197	0
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND Ki67 OR Ki-67	186	0

SCIELO

Temo pesquisado	Artigos encontrados	Artigos utilizados
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND dermoscopy OR dermatoscopy	1	0
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND histology OR histopathology	1	0
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND BRAF OR B-RAF	0	0
Recurrent nevus OR Recurrent nevi AND Ki67 OR Ki-67	0	0
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND dermoscopy OR dermatoscopy	15	0
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND histology OR histopathology	2	0

Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND BRAF OR B-RAF	0	0
Melanocytic nevus OR Melanocytic nevi AND Ki67 OR Ki-67	0	0

2.2 Nevos melanocíticos

O nevo melanocítico (NM) é uma lesão benigna formada pela proliferação clonal de células névicas, derivadas dos melanócitos. (1,2) Elas podem estar localizadas na epiderme e na derme e estão aglomeradas em ninhos. (2,7) Os NM podem ser classificados conforme o seu surgimento, em congênitos e adquiridos. (6)

2.2.1 Teorias da nevogênese

O fenômeno da nevogênese ainda não é bem definido e várias teorias foram propostas para seu esclarecimento. A primeira delas, em 1893, foi pontuada por Unna, que apresentou o conceito de *Abtropfung*, em que as células névicas teriam origem na epiderme e se deslocariam inferiormente até a derme (fenômeno de *drop off*), atingindo diferentes profundidades e formando os diferentes tipos histológicos dos nevos. (6,10)

Masson, em 1951, propôs a formação dos nevos por 2 linhagens celulares: epidérmica, em que melanoblastos epidérmicos dariam origem às estruturas celulares mais superficiais dos nevos, e uma linhagem dérmica, tendo origem nas células de Schwann e responsável pela formação das estruturas mais profundas dos nevos. (6,11)

Em 1984, Cramer propôs uma teoria contrária à de Unna, sugerindo um movimento ascendente dos nevócitos, tendo em vista conhecimento recente de que os melanócitos teriam origem na crista neural, migrando superiormente para a epiderme por meio de fibras nervosas. (6,12)

Em 2007, Zalaudek *et al.* propuseram a teoria das duas rotas, baseada em observações de que os padrões dermatoscópicos globular e reticular são mais prevalentes em determinadas faixas etárias. Nesta teoria, os nevos mantêm seu padrão dermatoscópico por toda a vida, podendo seguir 2 vias em seu surgimento: a via constitutiva ou endógena, dos nevos globulares, e a via adquirida ou exógena, dos nevos reticulares. A via endógena sugere que os nevos globulares se desenvolvem a partir de células névicas dérmicas no período pré-púbere. Já a via exógena propõe que os nevos reticulares derivam de nevócitos

da epiderme e que se proliferam na junção dermo-epidérmica, possivelmente em resposta a fatores externos, tais como a exposição solar. (6,13)

2.2.2 Genética das lesões melanocíticas

Atualmente, além das teorias sobre origem das células névicas, é discutida a origem genética e molecular dos nevos. A maioria desses estudos se faz a partir de mutações já conhecidas da gênese dos melanomas, como a mutação de *BRAF* e *NRAS*, as mais frequentes nos nevos melanocíticos.

2.2.2.1 Mutação BRAF

O oncogene *BRAF* está localizado no cromossomo 7q34 e é membro da família RAF, componente da via MAPK. Esta via, sob condições fisiológicas, é ativada por citocinas e fatores de crescimento, estimulando crescimento, diferenciação e sobrevivência celular. Mutações somáticas em *BRAF* ocorrem nos éxons 11 e 15 e levam à autoativação independente da via MAPK. (6,14–17) A substituição do aminoácido valina por ácido glutâmico no códon 600 (V600E) é responsável pela maioria das mutações em *BRAF*, correspondendo a 70 a 94% das mutações *BRAF* em melanoma cutâneo. (16,18) Outras descritas mutações em *BRAF* são V600K, V600R e K601. (6,16)

A mutação *BRAF* já foi descrita em diversas neoplasias, como melanoma, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de tireoide, tumores ovarianos, dentre outros. (8) O método padrão ouro para identificar a mutação é sequenciamento genético pela técnica de PCR. A imuno-histoquímica é técnica alternativa, de menor custo, alta sensibilidade e especificidade comparável a testes moleculares. Neste método, pode ser utilizado o anticorpo monoclonal *BRAF* VE1, que apresenta alta sensibilidade e especificidade para identificar a mutação *BRAF* V600E em melanomas portadores da mutação. (18) Pearlstein *et al.* identificaram sensibilidade de 85% e especificidade de 100% para VE1. (18) Este, no entanto, falha em identificar mutações como V600K, V600Q e V600R. (18–20) Autores recomendam o uso de imuno-histoquímica como um teste inicial para detecção da mutação V600E, com posterior realização de análise genética em casos duvidosos. (21–24)

No melanoma, a mutação em *BRAF* é detectada em 35 a 50% dos casos. A presença da mutação *BRAF* V600E, em melanomas cutâneos, se correlaciona com adultos jovens, exposição solar intermitente e localização no tronco. (9,25–27) Quanto às características histológicas e prognósticas do melanoma, o subtipo espalhamento superficial e tumores avançados são

associados à mutação em questão. (14) Contraditoriamente, o índice de Breslow não se correlaciona com a mutação *BRAF*. (14,27)

Em nevos melanocíticos, a mutação é observada em 73 a 82%, incluindo nevos adquiridos e nevos congênitos. (6,14) A frequência de *BRAF* é maior em nevos compostos e intradérmicos. (9) A presença da mutação nos nevos leva a crer que esta seja o *drive* inicial para estimular a proliferação dos melanócitos e a formação dos nevos, porém, não o suficiente para gerar malignidade. (7,28) Análises dermatoscópicas, histológicas e genômicas foram realizadas em nevos melanocíticos adquiridos e seus achados evidenciam frequência maior de mutação *BRAF* em nevos globulares ou com glóbulos periféricos, quando comparados aos nevos de padrão reticular. (6,29,30) A mutação *BRAF* é reportada em lesões melanocíticas em crescimento ou em pacientes jovens, reforçando a teoria de que a mutação *BRAF* tem papel precoce na gênese dos nevos melanocíticos. (9) Estes achados são compatíveis com o estudo de Kiuru *et al.*, que observaram a mutação *BRAF* em nevos com crescimento dérmico e com características de nevos congênitos (31) Estudo multicêntrico realizado no Oriente Médio constatou que a idade é fator preditivo independente de mutação *BRAF* em nevos melanocíticos, sendo a presença da mutação mais prevalente em pacientes jovens. (32) Este achado vai de encontro com a teoria de que nevos globulares são mais frequentes em pacientes jovens, assim como a mutação prevalece em nevos com esse padrão dermatoscópico.

A exposição solar é fator de risco para o desenvolvimento do melanoma (33) e, aliado aos achados de alta frequência da mutação *BRAF* em melanomas cutâneos e baixa frequência em melanoma uveal sugerem que a radiação ultravioleta seja fator essencial para a mutação *BRAF*. (34) No entanto, essa relação permanece controversa. Estudos mostram menor frequência da mutação em áreas cronicamente expostas ao sol (face), quando comparada a áreas com exposição intermitente (tronco e membros).(26) Além disso, as mutações não apresentam o típico sinal mutacional relacionado à radiação UV, a substituição de citosina por timina, e sim a ocorrência da substituição de timina por adenina. (14) A presença da mutação em nevos congênitos também refuta o envolvimento da exposição solar na indução da mutação. (35)

2.2.2.2 Outras mutações

NRAS, *HRAS* e *KRAS* fazem parte da família RAS. Estão situados em cromossomos diferentes e codificam proteínas GTP-ase que fazem parte da via MAPK. *NRAS* é a mutação mais frequente dentre a família RAS, encontrada em 28% dos melanomas primário e metastático e é a mutação mais frequente nos nevos melanocíticos congênitos, principalmente

os de tamanho grande e gigante. A presença da mutação em nevos congênitos sugere a ausência de atuação da radiação ultravioleta. (35) As mutações *BRAF* e *NRAS* são consideradas mutualmente excludentes. (6,36)

O gene *NFI* está localizado no cromossomo 17q11.2 e é um gene supressor tumoral. Codifica proteína GTP-ase que participa da via MAPK com função de reduzir a atividade de RAS. Mutação em *NFI* é identificada em 10 a 15% dos melanomas primários e metastáticos.(6,36)

O *CDK2NA* é um gene supressor tumoral localizado no cromossomo 9p21 e codifica proteínas p16 e p14ARF, que controlam o ciclo celular. A mutação germinativa *CDKN2A* é detectada em melanomas familiares, mas também podem ser encontradas mutações somáticas. (6,36,37)

O gene *TERT* está localizado no cromossomo 5p15.33 e codifica componente da transcriptase reversa e a porção catalítica da telomerase, uma polimerase que mantém as terminações dos telômeros. Telomerase tem papel essencial na senescência celular e prolonga a vida celular, alongando os telômeros. A mutação de *TERT* é uma das mais comuns do melanoma. (6,36,38)

O *c-KIT* é um receptor de tirosina quinase que age como receptor de fator de células tronco, cuja sinalização é necessária para proliferação e sobrevivência dos melanomas, atuando por meio das vias PI3K/AKT e MAPK. Mutações ativadores em *KIT* foram encontradas em 2-8% dos melanomas e são mais frequentes em melanomas acrais. (6,36,37)

2.2.3 Nevos melanocíticos congênitos

Nevos melanocíticos congênitos (NMC) estão presentes ao nascimento, porém alguns autores aceitam seu surgimento até os primeiros 2 anos de vida, denominando-os de nevos congênitos tardios. (39,40) Sua prevalência pode variar de 0,5 a 31%, ocorre em todos os grupos étnicos e apresenta leve predomínio no sexo feminino, em proporção de 3:2. (39,41)

Estudos genéticos observaram presença da mutação *BRAF* e *NRAS* em nevos congênitos, sendo *BRAF* presente nos nevos pequenos e *NRAS* encontrada com maior frequência em nevos grandes e gigantes e em casos de múltiplos nevos congênitos. (42)

OS NMC podem ser classificados conforme seu tamanho em: pequenos (< 1,5 cm), médios (1,5 a 19,99 cm) e gigantes (≥ 20 cm). (2,6,42) Como o tamanho do nevo segue o crescimento da criança, os NMC são classificados conforme uma projeção do tamanho que o nevo pode atingir na vida adulta. Para estimar este valor, o tamanho do nevo é multiplicado por uma

constante, que varia conforme a localização da lesão, sendo 1,7 para nevos localizados na cabeça, 3,3 para membros inferiores e 2,8 para nevos situados no tronco. (2). Kregel *et al.* sugeriram alterações na classificação dos NMC em: pequenos (<1,5), médios (1,5 a 20 cm), grandes (20 a 40 cm) e gigantes (>40cm). (43) Além disso, foi proposta a inclusão de novos parâmetros como rugosidade, coloração, nodulação, presença de pelos, presença de lesões satélites e localização.(40,42)

Os nevos congênitos pequenos são mais frequentes e apresentam incidência estimada de 1 a cada 100 nascimentos, enquanto a incidência de nevos congênitos de grande tamanho é de 1 a cada 20.000 nascimentos. (39,44)

Ao nascimento, caracterizam-se por lesões arredondadas ou ovais, planas, com bordos bem definidos e de coloração marrom claro ou acinzentada. Com o avanço da idade, as lesões aumentam em tamanho e apresentam alterações clínicas, adquirindo aspecto mais papuloso, com superfície verrucosa ou cerebriforme, sua coloração adquire um tom mais escuro e hipertricose se torna mais exuberante. (42) Os NMC são mais frequentemente localizados no tronco. (41,44)

Não há achados histopatológicos específicos dos nevos congênitos, mas estes podem ser distinguidos, histologicamente, dos nevos adquiridos por algumas características, dentre elas, a presença de células névicas na derme profunda e subcutâneo, ou presença dessas células entre os feixes de colágeno da derme reticular, de forma isolada ou em configuração de fila indiana. Outro achado comum é a presença dos nevócitos ao redor de estruturas anexiais, nervos, vasos e ao redor do músculo eretor do pelo, que pode estar distorcido e aumentado pela infiltração dos nevócitos. (2,41,44)

Os NMC estão associados ao risco de desenvolvimento de melanoma, com risco maior em nevos grandes e gigantes. (39,40,42) Revisão sistemática avaliou o risco de melanomas em nevos congênitos, com densidade de incidência de desenvolvimento de melanomas maior nos nevos gigantes, quando comparados aos nevos pequenos e de médio tamanho. (45) Estudo de Caccavale *et al.* avaliou a prevalência de melanomas associados a NMC, em estudo retrospectivo. Em um período de 14 anos, foram diagnosticados 2.159 melanomas, sendo que 27 (1,25%) eram associados a nevos congênitos. Destes, 77,8% eram de pequeno tamanho. Apesar do risco maior em nevos grandes e gigantes, melanomas associados a nevos congênitos pequenos são mais frequentes visto que estes últimos são mais prevalentes. (39)

O melanoma associado a nevos congênitos de pequeno e médio tamanho apresenta características clínicas e dermatoscópicas similares ao melanoma esporádico. O desenvolvimento de malignidade pode ocorrer ainda na infância, sendo que 70% dos

melanomas associados a NMC de grande tamanho podem ser diagnosticados até os 10 anos de idade. (40,42)

2.2.4 Nevos melanocíticos adquiridos

2.2.4.1 Epidemiologia

Os nevos melanocíticos adquiridos (NMA) são lesões benignas, caracterizadas clinicamente por maculas ou pápulas arredondadas ou ovais, com bordos bem definidos, de coloração que varia do marrom claro ao escuro. Podem estar localizados na pele ou mucosas. (1)

Os nevos adquiridos têm surgimento típico durante a infância e o número de nevos pode aumentar durante a vida adulta, com pico entre as segunda e terceira décadas de vida. (2,46) Após esse período, o número de nevos tende a reduzir, tanto pela diminuição na formação de novos nevos quanto por regressão. (9,35,47,48) O fenômeno de regressão e senescência é regulado pelo gene supressor tumoral *CDKN2A*. (7)

O número e tamanho dos nevos podem ser determinados geneticamente e por fatores ambientais, tais como a exposição solar, imunossupressão e gestação. (2,34,46,49,50) Bataille e colaboradores observaram correlação entre o número total de nevos e irmãos gêmeos, sendo a correlação maior em gêmeos monozigóticos, quando comparados a gêmeos dizigóticos. (51) Além disso, estudo de Wiecker observou associação entre o número total de nevos em crianças e o número de nevos em seus pais. (52) Estes achados sugerem influência de fator genético na formação dos nevos

Os nevos adquiridos são mais frequentes em áreas fotoexpostas e a fotoproteção parece reduzir a incidência de nevos, sugerindo influência da exposição solar na nevogênese. A relação entre exposição solar e a contagem do número total de nevos já foi avaliada e foi verificada relação positiva, podendo exposição leve a moderada ser suficiente para induzir nevogênese em crianças. (50,53–55). No estudo de Bataille, que avaliou nevos em irmãos gêmeos, o grupo de gêmeos monozigóticos foi estratificado em maiores e menores de 45 anos. Foi visto que no subgrupo de maiores de 45 anos, a correlação entre o número de nevos foi menor, sugerindo que a contribuição genética na expressão dos nevos varia com a idade e que fatores ambientais possam influenciar a contagem total de nevos. (51)

A associação entre nevos melanocíticos e melanoma é bem estabelecida e se sabe que maior contagem de nevos aumenta o risco de desenvolvimento de melanoma. (54) Os nevos podem apresentar as mesmas mutações envolvidas na gênese do melanoma, porém algumas alterações

genômicas adicionais seriam necessárias para seu desenvolvimento. (6)

2.2.4.2 Classificação e histopatologia

Os nevos melanocíticos apresentam diversas apresentações clínicas e achados histopatológicos característicos de cada subtipo. Contudo, os nevos apresentam 2 características histológicas cardinais: tendência de melanócitos se agruparem em ninhos e maturação celular. Esta última se refere à progressiva e gradual mudança no formato celular e arquitetura dos nevos. Ninhos localizados nas porções mais superficiais da derme são maiores e apresentam células do tipo A, que se assemelham morfológicamente aos melanócitos epidérmicos. Na derme média, os ninhos são menores e são constituídos por células do tipo B. Por fim, na derme profunda, os melanócitos são fusiformes, podem estar dispostos isoladamente e são denominadas células do tipo C. Além de diferenças no formato celular e dos ninhos, a maturação dos nevos envolve diminuição na produção de pigmento melânico. (7,56)

Apresentamos os principais subtipos de nevos.

Nevos juncionais (NJ) se apresentam como máculas arredondadas ou ovais, com bordos bem definidos, simétricas medindo até 5 mm. Sua coloração é homogênea e pode variar do marrom claro ao marrom escuro. Histologicamente, apresenta ninhos de melanócitos localizados na junção dermo-epidérmica. O padrão dermatoscópico mais prevalente é o reticular, com padrão em favo de mel, caracterizado por linhas entrecruzadas formando uma rede, mais espessa no centro da lesão e esvaecendo na periferia. (1,2,57,58)

Nevos compostos (NC) são lesões papulares, de coloração amarronzada. À dermatoscopia, podem se apresentar com padrão reticular, homogêneo e globular, que, se exuberante, pode conferir à lesão aspecto em pedras de calçamento. Na histologia, além de ninhos juncionais, apresenta ninhos de células névicas na derme. (1,2,57,58)

Nevos intradérmicos (NI) são lesões papulares, sésseis ou pediculadas, com superfície lisa ou papilomatosa. Sua coloração varia do castanho-claro ao escuro. A dermatoscopia dos NI predomina áreas sem estruturas e vasos lineares curtos ou em vírgula. Histologicamente, apresentam ninhos exclusivamente dérmicos. (1,2,57,58)

Nevo de Clark, também nomeado de nevo displásico ou nevo atípico, foi descrito por Clark em 1978. (59) Inicialmente, foi definido como lesão com diâmetro maior de 5 mm, pigmentação variável e bordos mal definidos. Posteriormente, foram criados critérios adicionais, como a pigmentação irregularmente distribuída, eritema, superfície plana ou presença de componente plano. (60,61) Os achados histopatológicos foram definidos em consenso de 1992 do NIH

(*National Institutes of Health*) como: desequilíbrio arquitetural com assimetria, fibroplasia subepidérmica, hiperplasia lentiginosa de melanócitos agrupados em ninhos de tamanhos variados e formação de pontes entre cristas epiteliais adjacentes. (62) Em 2018, a OMS redefiniu os critérios histopatológicos e incluiu atipia citológica. (63) Os achados dermatoscópicos dos nevos atípicos foram descritos inicialmente por Hofmann-Wellenhof *et al.* em 2001. Os achados foram descritos quanto ao padrão predominante e quanto a distribuição do pigmento. Os nevos foram classificados em reticular, globular, homogêneo e suas combinações. Quanto ao pigmento, foram classificados em regular, hipo/hiperpigmentação multifocal, central ou excêntrica. (61,64,65) O nevo de Clark é considerado fator de risco para desenvolvimento de melanoma.

Nevo azul apresenta-se como uma pápula ou nódulo, de coloração azulada, de tamanho menor do que 10 mm. Sua coloração se deve ao efeito Tyndall, resultado da dispersão da luz pela melanina dérmica. Os nevos azuis podem ser únicos ou múltiplos. À histologia, melanócitos alongados e fusiformes localizados na derme superficial e média, entre as fibras de colágeno. Seus achados dermatoscópicos envolvem pigmentação homogênea azulada. nevi (1,2,17,56)

Nevo de Spitz é comum em crianças e adultos jovens e apresenta-se como uma pápula normocrômica ou rósea, com formato cupuliforme. O nevo de Reed é considerado variante pigmentada, apresentando-se como uma pápula de coloração marrom escuro a preto. Ao exame anatomopatológico, são encontrados ninhos de células fusiformes ou epitelióides, dispostos verticalmente. Glóbulos eosinofílicos podem ser encontrados na epiderme ou junção dermo epidérmica e são denominados corpos de Kamino. À dermatoscopia, podem apresentar diversos padrões, como homogêneo, reticular, globular, sem estruturas e padrão em explosão de estrelas, comum no Nevo de Reed. (2,56)

Nevo halo é caracterizado por halo hipocrômico, de despigmentação, ao redor do nevo, que pode ser juncional ou composto. Inicialmente, há formação de halo e posteriormente há regressão total do nevo. Histologicamente, apresenta infiltrado linfocitário extenso invadindo a estrutura do nevo. Este infiltrado é responsável pela destruição das células névicas. (1,66)

2.3 Dermatoscopia das lesões melanocíticas

A dermatoscopia é método diagnóstico rápido, prático e não invasivo que permite a visualização de microestruturas cutâneas das diferentes camadas da pele, não visíveis a olho nu. (6,57,67)

O dermatoscópio, instrumento que possui sistema de lentes específicas, emite feixe de luz que atinge a pele em ângulo de 30 a 45°. Aparelhos de primeira geração fazem uso da luz não polarizada, com necessidade de uso de líquido de interface entre a epiderme e o aparelho para reduzir os efeitos da reflexão, refração e difração da luz, permitindo melhor visualização das estruturas localizadas abaixo da camada córnea. (57,68) O dermatoscópio manual proporciona ampliação das imagens em até 10x. Por sua vez, dermatoscópios digitais geram ampliação de maior magnitude, podendo alcançar 70x ou mais, além de permitir armazenamento e comparação de imagens. (57)

A principal aplicabilidade da dermatoscopia é para o exame de lesões cutâneas pigmentadas, sobretudo o melanoma. A dermatoscopia aumenta a acurácia diagnóstica do melanoma, quando comparada ao exame a olho nu, permitindo diagnóstico precoce e reduzindo cirurgias desnecessárias de lesões melanocíticas benignas (6,67,69,70). Além de permitir a observação de estruturas formadas pelo depósito de melanina, a dermatoscopia revela alterações vasculares, diferentes colorações e distúrbios foliculares, podendo complementar o exame de lesões tumorais não melanocíticas e lesões inflamatórias não neoplásicas. (71)

2.3.1 Análise de padrões

A interpretação da dermatoscopia de uma lesão melanocítica consiste em 2 etapas. A primeira delas consiste em diferenciar lesões melanocíticas de não melanocíticas. As primeiras devem apresentar um ou mais dos seguintes achados: rede pigmentar, glóbulos, estrias radiais, pigmentação homogênea ou padrão paralelo (para lesões em palmas ou plantas). Na ausência desses achados, deve-se procurar estruturas vistas em lesões não melanocíticas. A segunda etapa determina se a lesão é benigna ou maligna. (57,58) Vários modelos foram criados para interpretar imagens dermatoscópicas de lesões melanocíticas. (58) Os principais métodos serão detalhados a seguir. (72)

A análise de padrões é método qualitativo e o primeiro método descrito, introduzido em 1987 por Pehamberger. (73) O método consiste em 2 fases: em um primeiro momento, é avaliado o padrão global da lesão e em um em seguida, é realizada análise de achados locais. Dentre os padrões globais, podem ser encontrados: padrão reticular, globular, pedras em calçamento, homogêneo, paralelo, explosão de estrelas e multicomponentes. Na análise de padrões locais, são avaliados detalhes da lesão, como regularidade, sendo a irregularidade característica particular do melanoma. (58,72,73)

A regra do ABCD foi proposta por Stolz em 1994. (74) Neste algoritmo, são avaliados 4

critérios: assimetria (A), bordos (B), coloração (C) e estruturas dermatoscópicas (D). Para avaliação da assimetria, a lesão é dividida em 2 eixos perpendiculares e é analisada simetria em termos de contorno, coloração e estruturas. A assimetria é pontuada de 0 a 2, sendo 0 quando a lesão é simétrica para os fatores supracitados; 1 se assimetria em 1 eixo e 2 se assimetria nos 2 eixos. A análise de bordos é determinada dividindo-se a lesão em 8 seções. É pontuado com valor 1 as seções que apresentem bordas com interrupção do pigmento de maneira abrupta, ao invés de afinamento gradual da rede pigmentar. Na análise da coloração, é pontuado o número de cores presente na lesão, sendo cada uma pontuada com valor 1. As cores avaliadas são: marrom claro, marrom escuro, azul acinzentado, preto, branco e vermelho. Por fim, são analisadas 5 estruturas dermatoscópicas: rede pigmentar, estrias, áreas sem estrutura ou homogêneas, pontos e glóbulos. O score é pontuado conforme o número de estruturas presentes, variando de 1 a 5. Para cada critério é atribuído um valor, que será multiplicado por um coeficiente (1,3 para A; 0,1 para B; 0,5 para C; 0,5 para D). A soma total classifica a lesão em benigna (< 4,75), sugestiva de melanoma (4,80 a 5,45) e altamente suspeita de melanoma (> 5,45). (57,72,74)

O método Menzies foi descrito por Menzies em 1996. (75) Neste método, as lesões são categorizadas em benignas ou melanoma conforme achados de assimetria e coloração. A assimetria é determinada com base no padrão da lesão, não levando em consideração as bordas. Além disso, é avaliada a presença de 9 estruturas dermatoscópicas sugestivas de melanoma (véu azul-esbranquiçado, múltiplos pontos marrons, pseudópodes, estrias radiadas, despigmentação cicatricial, pontos ou glóbulos pretos periféricos, múltiplas cores, múltiplos pontos azul-acinzentados, rede pigmentar alargada. A lesão é classificada como benigna se simétrica e com apenas 1 cor. É considerado melanoma se assimetria, presença de mais de 1 cor e se 1 ou mais estruturas dermatoscópicas sugestivas de melanoma. (57,72,75)

A regra dos 7 pontos foi descrita por Argenziano em 1997. (76) Neste método, 7 características dermatoscópicas foram classificadas em critérios maiores e critérios menores, que são pontuados conforme sua presença, tendo valor de 2 para o primeiro e 1 para o segundo grupo. Os critérios maiores incluem a presença de rede pigmentar atípica, véu branco-azulado e vasos atípicos. Por sua vez, estrias irregulares, pigmentação irregular, pontos e glóbulos irregulares e áreas de regressão são classificados como critérios menores. Se pontuação maior ou igual a 3, a lesão é diagnosticada como melanoma, com sensibilidade de 95%. (58,72,76)

O algoritmo CASH, descrito por Henning em 2006, (77) assemelha-se ao algoritmo ABCD. É realizada avaliação dos seguintes parâmetros: C (coloração), A (arquitetura), S (simetria), H (homogeneidade). Com relação ao quesito cor, é avaliada a presença de 6 cores (marrom claro,

marrom escuro, preto, vermelho, branco e azul). Para cada cor presente, é dado valor de 1. Diferentemente do algoritmo ABCD, CASH analisa o grau de irregularidade arquitetural dos achados dermatoscópicos, que pode variar entre leve ou ausente (zero pontos), moderada (1 ponto) e acentuada (2 pontos). A simetria da é avaliada em 2 eixos paralelos, semelhante ao método ABCD. Por fim, a homogeneidade é analisada conforme a presença de 7 estruturas dermatoscópicas específicas, que incluem: rede pigmentar, pontos e glóbulos, estrias e pseudópodes, véu azul-esbranquiçado, regressão, borões e vasos polimorfos. Para cada uma dessas estruturas é dado valor 1 em sua presença. (58,77)

Consenso virtual de dermatoscopia envolvendo 40 experientes profissionais concluiu que, quando comparados aos algoritmos, a análise de padrões é o método de maior sensibilidade e especificidade diagnóstica para diferenciar lesões melanocíticas benignas e malignas. (78)

2.3.2 Dermatoscopia ex-vivo

As estruturas dermatoscópicas podem ser correlacionadas com achados histopatológicos. (58,79–81) Nesse contexto, Scope *et al.* conduziram estudo de dermatoscopia em lesões excisadas (*ex-vivo*). Os autores descrevem achados semelhantes à realização do exame *in-vivo*, possibilitando, dessa forma, determinar o local para cortes histológicos com maior precisão. (79,80) Dobrosavkevic e colaboradores realizaram estudo de dermatoscopia *ex-vivo* em 183 lesões, incluindo lesões melanocíticas e não melanocíticas. Nos casos de melanoma, a dermatoscopia *ex-vivo* aumentou a acurácia diagnóstica, sensibilidade e especificidade em 9,6%, 30% e 7,5%, respectivamente, quando comparada ao exame clínico isolado. (80)

2.4 Imuno-histoquímica das lesões melanocíticas

A imuno-histoquímica (IHQ) é uma técnica em que antígenos teciduais específicos podem ser identificados por meio de reação enzimática que ocorre quando da ligação de anticorpos a esses antígenos. As enzimas comumente utilizadas são a fosfatase alcalina e a peroxidase de raiz forte, que são ligadas aos anticorpos por meio de uma proteína ligante ou por um segundo anticorpo. (82) Esta reação enzimática gera cor por meio de cromógeno. (82) Os substratos mais comumente utilizados incluem a *diaminobenzidina* (DAB), que gera cor marrom, e o *Fast Red* ou amino-9-etilcarbozole (AEC), gerando cor vermelha. (83) Diversas técnicas podem ser utilizadas, como a marcação indireta, técnica de peroxidase-antiperoxidase, método da avidina-biotina e da polimerase. (82)

A IHQ é amplamente utilizada na dermatologia e funciona como análise complementar a hematoxilina e eosina (H&E). (19) No caso das lesões melanocíticas, a IHQ tem 3 aplicabilidades: confirmar a natureza melanocítica da lesão, tentar auxiliar na definição de malignidade em lesões ambíguas e caracterizar alguns aspectos do melanoma. (19,84)

A proteína S-100 é altamente sensível para lesões melanocíticas, expressa em praticamente 100% dos nevos melanocíticos e em aproximadamente 98% dos melanomas. (19) Além disso, pode ser marcada em outras células, como células de Langerhans, glândulas sudoríparas, nervos, células de Schwann, células mioepiteliais, adipócitos, células musculares, condrócitos e seus respectivos tumores, conferindo baixa especificidade à proteína. (83,85–87). A marcação de S-100 pode sofrer influência de alguns fatores durante etapas do preparo do material, como tempo de fixação, congelamento prévio e preparo enzimático com tripsina. (86,87)

Melan-A é componente da membrana dos premelanossomas e é codificado pelo gene MART-1. Melan-A e a proteína S-100 são os principais marcadores da linhagem melanocítica, porém o primeiro apresenta padrão de marcação mais intenso e difuso. Melanoma desmoplásico e melanoma de células fusiformes não são marcados pelo Melan-A. Em casos de pele cronicamente danificada pelo sol, o uso do Melan-A deve ser evitado, uma vez que esse marcador cora melanócitos e queratinócitos basais pigmentados, dificultando a distinção entre melanoma in situ e ceratose actínica pigmentada. Além dos melanócitos, é expresso também em células da retina, córtex da suprarrenal, ovário e células de Leydig no testículo. (83,85–87)

HMB-45 é um anticorpo monoclonal direcionado à glicoproteína componente do premelanossoma (gp100), marcando melanócitos ativados, intraepidérmicos e imaturos, não tendo positividade em melanócitos quiescentes. O HMB-45 é um dos marcadores mais sensíveis das lesões melanocíticas, com sensibilidade que varia de 78% a 93% em melanomas. Nas lesões benignas, este marcador apresenta um padrão de expressão em gradiente, em que o componente juncional é mais fortemente positivo e com marcação progressivamente menor conforme a profundidade da pele, semelhantemente à maturação dos nevos. (19) Uma exceção a este padrão é o nevo azul, que apresenta positividade nas camadas mais profundas da derme. No melanoma, por sua vez, o marcador se expressa por toda a derme. (19) O HMB-45 pode ser identificado em lesões não melanocíticas contendo premelanossomas fagocitados ou transferidos para queratinócitos, como ocorre nas ceratoses actínicas pigmentadas. (19,83,85–87)

MITF é uma proteína nuclear envolvida no desenvolvimento embriológico dos melanócitos e na regulação da síntese da melanina. Este marcador apresenta positividade em 88% dos melanomas metastáticos, sendo inclusive positivo em casos em que o marcador S-100 é

negativo, indicando que MITF possa ser utilizado em combinação com S-100. O MITF apresenta baixa especificidade, marcando lesões melanocíticas e células como macrófagos, linfócitos, fibroblastos, músculo liso e células de Schwann. (83,85–87)

SOX-10 é fator de transcrição da crista neural envolvido na maturação e diferenciação de células pluripotentes da crista neural em células de Schwann e melanócitos. É expresso em lesões melanocíticas, neoplasias das células de Schwann e tumores neuroectodérmicos. O SOX-10, além de alta sensibilidade para lesões melanocíticas, é um marcador específico para melanoma desmoplásico. Além disso, pode ser utilizado para distinguir proliferações melanocíticas após exérese de melanoma desmoplásico e melanoma desmoplásico persistente. (83,85–87)

Tirosinase é uma enzima envolvida na síntese da melanina e é um marcador específico e sensível para lesões melanocíticas. No diagnóstico de melanoma avançado e metastático, sua sensibilidade é reduzida. Em termos de expressão, a marcação da tirosinase é semelhante à marcação em gradiente vista com HMB-45. (83,85–87)

Ki-67 é um anticorpo monoclonal murino que identifica o núcleo de células em replicação e, dessa forma, permite avaliar o grau de atividade proliferativa. (19,88) Este marcador não identifica especificamente lesões de origem melanocítica, mas é sensível para proliferação celular. Nas lesões melanocíticas, o Ki-67 apresenta padrões de marcação diferentes entre as lesões benignas e malignas: nas lesões benignas, o índice de proliferação é geralmente abaixo de 5% e a marcação é predominante na derme superficial, próxima a junção derme epidérmica. (86) No melanoma, são marcadas até 50% das células, com marcação por toda a extensão do tumor. (89) O Ki-67 foi proposto como um preditor de benignidade ou malignidade. No entanto, não deve ser utilizado isoladamente com fins diagnósticos, já que melanomas podem apresentar baixo índice de proliferação. (89,90) O Ki-67 deve ser utilizado como exame complementar ao exame histopatológico, associado ou não a outras marcações de imuno-histoquímica.

2.5 Microscopia confocal das lesões melanocíticas

A microscopia confocal é procedimento realizado *in-vivo* e que permite a captura de imagens a nível celular, com alta resolução. Diferente do exame histopatológico, as imagens são obtidas no plano horizontal, em planos paralelos à pele, alcançando uma profundidade de até 350 µm, o nível da derme papilar. Neste método, é emitida fonte de luz *laser*, com comprimento de onda próximo ao do infravermelho, que percorre um sistema de lentes e espelhos, formando imagens em tons de preto e branco. A coloração é obtida com base nos

diferentes índices de refração dos elementos celulares e teciduais. Estruturas com maior índice refrativo, como a melanina, geram maior brilho, já estruturas com índice de refração menor, apresentam-se em tons escuros. (70,91–94)

A microscopia confocal é indicada para diagnóstico de lesões ambíguas, com probabilidade pré-teste baixa a moderada para malignidade. (91) A MC não é direcionada para casos que preencham critérios dermatoscópicos de malignidade. No caso das lesões melanocíticas, a MC auxilia no diagnóstico de lesões difíceis de diagnosticar e aumenta a acurácia diagnóstica no diagnóstico de melanomas que não apresentem estruturas dermatoscópicas específicas. (69,70)

A MC também pode ser optada em casos de lesões em que se deseja evitar a realização de procedimento invasivo, como em locais de difícil cicatrização ou áreas de implicação cosmética. (91) Outras indicações são: avaliação pré cirúrgica de margens para planejamento cirúrgico, acompanhamento de lesões submetidas a tratamento não cirúrgico, como uso de imiquimode ou terapia fotodinâmica, e em doenças inflamatórias como psoríase, lúpus discoide, dermatite de contato e líquen plano. (91)

As lesões melanocíticas benignas se apresentam à microscopia confocal com arranjo simétrico e regular. A epiderme exibe padrão em favo de mel ou pedras de calçamento. Na junção dermo-epidérmica, células refrativas e brilhantes circundam a papila dérmica, que se apresenta enegrecida, em padrão nomeado de *edged papillae*. Células pagetóides podem ser encontradas na epiderme, porém em pequena quantidade, sendo geralmente células dendríticas e não arredondadas. Ninhos de nevócitos são vistos como agregados celulares densos, regulares no tamanho, contorno e refratividade, conectados à camada basal ou presentes somente na derme. (92,95–97)

A MC do melanoma revela epiderme com arranjo irregular e células pagetóide, em geral de grande tamanho e arredondadas. As papilas dérmicas apresentam diâmetro irregular e não são limitadas regularmente por células refrativas. A camada basal apresenta atipia celular e os ninhos são irregulares, alguns com configuração cerebriforme, com morfologia celular atípica. (95,96) Estudo conduzido por Alarcon *et al.* avaliaram o uso da microscopia confocal e o número necessário para tratar (NNT) melanoma. Em sua amostra de 343 lesões, a dermatoscopia apresentava NNT de 3,73, enquanto a dermatoscopia combinada à MC apresentou NNT de 2,87 e o uso da MC isolada apresentou NNT de 1,12, com diferença significativa entre os 3 grupos ($p < 0,0001$). (70)

2.6 Tratamento dos nevos melanocíticos

A exérese das lesões melanocíticas benignas é realizada a pedido do paciente, por queixas estéticas, desconforto, prurido ou por traumatismo recorrente na lesão. (3,4) Esse procedimento pode ser realizado por diversas técnicas, dentre elas a exérese simples com fechamento por sutura, *shaving* e *punch*. Outros métodos descritos são: eletrodissecção, crioterapia ou *laser*. (3,4,98)

Qualquer seja o método selecionado, este deve ter baixa morbidade, baixa taxa de recorrência e resultado cosmeticamente agradável, tendo em vista a procura da exérese por melhora cosmética. (3)

A exérese simples pode ser elíptica ou redonda (4) e permite a remoção da lesão em sua totalidade, incluindo a derme e subcutâneo, fornecendo material o suficiente para análise histológica, e dessa forma, levando à formação de cicatriz maior e mais aparente. A relevância da análise histopatológica das lesões melanocíticas benignas se mostra em estudo conduzido por Reeck et al, em que 1946 lesões foram diagnosticadas clinicamente como nevos melanocíticos. Dessas, 2,3% (45) apresentaram diagnóstico histológico de neoplasia, incluindo melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular. (99) Autores consideram a exérese simples como método de escolha para lesões melanocíticas atípicas pela necessidade de retirada total da lesão e diagnóstico diferencial com melanoma. (98,100)

A técnica de *punch* pode ser utilizada com fins diagnósticos e terapêuticos. Nas lesões melanocíticas, deve ser realizado de forma a retirar a lesão por inteiro, selecionando punch com tamanho a possibilitar a retirada da lesão com margens de 2 mm. (98) Apesar disso, a avaliação de margens pode não ser precisa. (101,102)

A eletrocirurgia aplica corrente elétrica de alta frequência para gerar calor, e dessa forma, gerar dano tecidual. A eletrodissecção é uma forma de eletrocirurgia empregada para tratamento de lesões tumorais superficiais. Este método liquefaz a epiderme e a derme papilar, transformando-os em material facilmente removido por cureta ou gaze. Além de destruição tecidual, a eletrocirurgia pode ser aplicada para hemostasia. Quando realizados adequadamente, a derme reticular é poupada e não há formação de cicatriz inestética. (103)

A técnica de *shaving* consiste na excisão da lesão com uma lâmina de bisturi ou tesoura de ponta fina por meio de corte na base da lesão, em sentido paralelo a pele. Para hemostasia, pode ser utilizada eletrocoagulação ou uso de soluções hemostáticas. É um método de fácil realização, seguro, de baixo custo e com bons resultados cosméticos. (104–106) Ferrandiz *et al.* avaliaram objetivamente a cicatriz das lesões excisadas por *shaving*. Os autores relatam resultado insatisfatório em apenas 8,3% dos casos, assim como maior tendência de bons resultados em lesões faciais, quando comparadas às lesões localizadas no tronco. Quanto à

segurança do procedimento, foram observadas complicações pós-operatórias em 12,3%, sendo estas consideradas leves, sem necessidade de intervenção médica (infecção, dor, sangramento e prurido). (100) Camini *et al.* conduziram ensaio clínico randomizado, comparando *shaving* e exérese elíptica. Os autores observaram que pacientes submetidos a *shaving* apresentaram menor desconforto nas primeiras 48 horas após o procedimento. Por sua vez, as cicatrizes das lesões submetidas a exérese elíptica eram maiores. (107) Ambos os estudos apresentaram fenômeno de recidiva dos nevos em sua coorte, sendo que no estudo de Camini a recorrência foi observada somente no grupo *shaving*. (100,107) A possibilidade de recorrência deve ser levada em consideração ao escolher a técnica cirúrgica. (100,107)

2.7 Melanoma

O melanoma maligno (MM) é uma neoplasia derivada de melanócitos atípicos. (108) Seu desenvolvimento é resultado de interações genéticas e ambientais. O MM se apresenta clinicamente como uma lesão marcada pela assimetria e irregularidade em sua coloração e formato. Pode surgir a partir de um nevo melanocítico ou em pele normal, sendo assim denominado melanoma *de novo*. O crescimento do melanoma pode ser dividido em 2 fases: radial e vertical. Na primeira, o crescimento tumoral se restringe a epiderme e derme superficial. Na última, o melanoma se expande para camadas mais profundas, com maior potencial de metástases. (108)

2.7.1 Epidemiologia

O Melanoma maligno representa 3% das neoplasias cutâneas diagnosticadas no Brasil e é uma das 15 neoplasias mais comum no mundo. (109,110) A grande relevância clínica do melanoma se dá pelo fato de ser uma das neoplasias cutâneas com maior taxa de mortalidade pela sua propensão a metastatizar. (33,110) O MM é uma das neoplasias com maior potencial de metástases e um tumor T1, milimétrico, possui um potencial de metastatizar maior que um tumor sólido, também categorizado como T1, de tamanho dez vezes maior. (33)

2.7.2 Fisiopatologia

O desenvolvimento do MM é multifatorial, combinando alterações genéticas e exposição

ambiental. (108,111) A radiação solar é um dos principais fatores ambientais relacionados ao desenvolvimento do melanoma pelo dano ao DNA dos melanócitos. (33) A radiação ultravioleta B (UVB) causa dano direto ao DNA por meio da formação de dímeros ciclobutano pirimedina e 6-4 fotoprodutos. Por sua vez, a radiação ultravioleta A (UVA) gera dano ao DNA por meio da formação de radicais livres e estresse oxidativo. A exposição solar pode ser intermitente, no caso de queimaduras solares esporádicas na infância, ou crônica. (112)

Fatores individuais como contagem total de nevos, adquiridos ou congênitos, fenótipo, susceptibilidade individual e história familiar são relevantes para a gênese do melanoma. (33,54) Estudos epidemiológicos evidenciam que o número corporal total de nevos é fator de risco para o desenvolvimento de melanoma. (54) O melanoma surge a partir de um nevo melanocítico em até 30% dos casos, sugerindo que o nevo pode ser lesão precursora ou marcador de melanoma. (113) Com relação a susceptibilidade individual, polimorfismos no gene *MC1R* são responsáveis pelas diferentes características fenotípicas da cor da pele humana, aumentando ou reduzindo a sensibilidade à exposição solar. (33) Quanto à história familiar, até 15% dos casos de melanoma apresentam história familiar positiva, porém melanomas hereditários, associados a mutações germinativas são menos comuns. (33,111) Nestes casos, as principais mutações de alta penetrância envolvidas são *CDK2NA*, *CDK4* e *BAP-1*. (15,33)

Semelhante a outros tumores, a proliferação tumoral do MM se deve a mutações em genes que controlam processos celulares, como proliferação (genes *BRAF*, *NRAS* e *NF1*), metabolismo celular (*PTEN* e *KIT*), resistência a apoptose (*TP53*), controle ciclo celular (*CDKN2A*) e controle da replicação (*TERT*). Essas alterações levam a ativação de 2 vias de sinalizações: *RAS/RAF/MEK/ERK*, também conhecida como *MAPK*, e a *PI3K/AKT*. (111) A mutação *BRAF* corresponde a 40 a 60% dos casos de melanoma. (33)

O conhecimento desses marcadores genéticos permite o uso de terapias imunológicas específicas para o tratamento melanoma metastático.

2.7.3 Classificação

Há 4 tipos principais de melanoma: espalhamento superficial, nodular, lentigo maligno e acral. Esses subtipos serão detalhados a seguir.

O melanoma do tipo espalhamento superficial (MES) é o subtipo mais frequente e apresenta-se como uma lesão plana ou levemente elevada, com coloração diversa, incluindo tons de marrom, preto, vermelho, azul e branco. Essas lesões podem se assemelhar clinicamente ao nevo melanocítico adquirido, porém diferem pelas características do “ABCDE” (assimetria,

bordos mal definidos, coloração heterogênea, diâmetro maior do que 5 mm e evolução). (63,114)

O lentigo maligno melanoma é frequente em populações com maior exposição solar e se apresentam como manchas mal definidas em áreas fotoexpostas. O seu crescimento, na maioria dos casos, é lento e radial. (63,114)

O melanoma nodular apresenta-se com configuração papular ou nodular. Neste subtipo há predomínio do crescimento vertical, conferindo à lesão maior agressividade e mortalidade.

O melanoma acral representa os melanomas de pele glabra, podendo estar localizado nas palmas, plantas, face ventral dos dedos e leito ungueal. Esse subtipo não é relacionado com exposição solar e é descrito em todos os tipos étnicos, porém, em asiáticos e africanos, esse é o subtipo mais frequente de melanoma. Clinicamente, são lesões planas, porém com o crescimento vertical, podem adquirir aspecto papular. (63,114)

Em 2018, a OMS passou a classificar o melanoma conforme sua associação com a exposição solar: dano solar crônico, que inclui os subtipos de espalhamento superficial, lentigo maligno melanoma e melanoma desmoplásico, e os subtipos são relacionados a dano acumulativo, incluindo melanoma acral, de mucosas, uveal, melanoma que surge a partir de nevo congênito ou nevo azul. (63)

2.7.4 Histologia

A análise anatomopatológica do melanoma inclui avaliação arquitetural e citológica, epidérmica e dérmica. Os principais subtipos do melanoma compartilham características histológicas, com algumas particularidades inerentes a cada subtipo. (115)

Na epiderme, os melanócitos estão distribuídos de forma desorganizada e irregular, e podem estar localizados em todas as camadas da epiderme (distribuição pagetóide), isoladamente ou formando ninhos, que podem estar desconexos. Além disso, há presença de pleomorfismo celular e mitoses. O componente dérmico evidencia atividade mitótica, ausência de maturação celular e regressão. (115)

O melanoma nodular se apresenta como um tumor bem circunscrito, com componente epidérmico não se estendendo lateralmente em relação ao componente dérmico. No lentigo maligno melanoma, além das características típicas do melanoma, é marcante a presença de elastose solar. (115)

2.7.5 Dermatoscopia

A dermatoscopia é método essencial para o diagnóstico do melanoma e seu uso auxilia no diagnóstico precoce dessas lesões. Diagnóstico de melanoma em fase inicial é crucial para evitar invasão dérmica e disseminação metastática. (69)

Os achados dermatoscópicos do melanoma incluem rede pigmentar atípica, pontos e glóbulos irregulares, estrias, hiperpigmentação irregular, áreas de regressão, véu branco-azulado e vasos polimórficos. No melanoma acral, encontra-se padrão em cristas paralelas, em que o pigmento se concentra nas cristas dos dermatóglifos, ao contrário do padrão em sulcos, comum das lesões melanocíticas benignas. No LMM da face, podem ser visualizadas estruturas romboidais, aberturas foliculares pigmentadas assimétricas e padrão granular-anular. (63,76)

2.7.6 Tratamento

O tratamento do melanoma primário é cirúrgico. As margens cirúrgicas são definidas conforme a espessura tumoral, o índice de Breslow, considerado o principal fator prognóstico. (111,116)

2.8 Nevos recorrentes

Nevos recorrentes (NR) ou nevos recidivados ou nevos persistentes são lesões originadas após a remoção incompleta de uma lesão melanocítica benigna. (117–119) A lesão primária é comumente um nevo melanocítico adquirido comum, mas são descritos casos originados de nevos displásicos, nevos congênitos, nevos de Spitz e nevos azuis. (5,117,118)

A grande relevância clínica do nevo recorrente se faz pelos achados clínicos, histopatológicos e dermatoscópicos que se sobrepõem aos do melanoma. (117–119) Esta semelhança clínica e histopatológica com o melanoma de espalhamento superficial levou Kornberg e Ackerman, em 1975, a proporem o termo “pseudomelanoma”, atualmente em desuso pelo caráter benigno do nevo recorrente. (120)

O mecanismo da gênese dos nevos recidivados ainda não foi completamente esclarecido, mas várias teorias já foram propostas. Gougerot, em 1947, propôs que, durante o processo de remoção dos nevos, ocorresse semeadura de células névicas. (121) Em 1958, Schoenfeld e Pinkus sugeriram a teoria de que após a excisão parcial de um nevo, ocorreria a formação de um novo nevo por meio de estímulo juncional, o que representaria reversão a estágio inicial da

história natural dos nevos. Nesta teoria, o componente juncional do nevo recidivado teria origem nos folículos pilosos remanescentes e na periferia da lesão. (122) Estudo realizado em murinos por Nishimura *et al.* corrobora com a teoria anterior, pela observação de que células-tronco localizadas na porção inferior do folículo piloso podem migrar para áreas com poucos melanócitos. (123) Outras teorias sugerem estímulo de crescimento por meio de sinais mediados pelo nevo residual. (5,93)

2.8.1 Manifestações clínicas

A incidência do nevo recorrente varia de 0,3% a 30%, (102,107,124–128) e já foi descrito após a realização de diversas técnicas, como excisão por fuso, eletrocautério, dermabrasão, crioterapia, *laser* ablativo, radioterapia e trauma repetitivo, sendo o método de *shaving* o mais frequente e comumente associado à recorrência (117,118,129). Goodson *et al.* encontraram uma taxa de recorrência de 3,6% em nevos displásicos e de 3,3% em nevos não displásicos. Neste estudo, a recorrência foi comparada em nevos excisados por *shaving*, biópsia por *punch* e excisão por fuso. Foi visto que, apesar da baixa taxa de recorrência, esta foi mais frequente nos pacientes submetidos a *shaving*. Os autores associam este método com maior recorrência pela superficialidade inerente ao método, possibilitando a permanência de ninhos residuais. Os autores também relacionam a baixa recorrência de seu estudo com realização de excisões mais profundas, tendo em vista a seleção de uma coorte de alto risco para neoplasias cutâneas. (128)

Os NR são mais prevalentes no sexo feminino e em adultos jovens, menores de 40 anos, sendo a idade fator preditor de recorrência. O dorso é o sítio anatômico mais acometido. (118,119,125) Alguns autores justificam essa frequência pela maior espessura dérmica no dorso, podendo abrigar células névicas residuais. (118,119) Outros locais descritos são face e membros. A excisão dos nevos por queixas estéticas pode justificar a maior prevalência no sexo feminino, assim como a descrição de nevos recidivados na face, local de implicância cosmética (125,126) O nevo composto é o subtipo histológico mais frequente (50 a 60%), seguindo do intradérmico e juncional, corroborando com a ideia de que o componente dérmico é importante para o desenvolvimento do nevo recorrente. (5)

O nevo persistente se manifesta como uma lesão plana, de coloração que varia do marrom ao preto, com bordos irregulares e assimétricos, localizada sobre tecido cicatricial. O pigmento da lesão respeita os bordos da cicatriz subjacente, assim como há crescimento da lesão, com posterior estabilização. Em contrapartida, no melanoma, o pigmento pode ultrapassar os limites da cicatriz e ocorre progressivo crescimento da lesão. (5,130)

A recidiva ocorre após período de 6 a 12 meses. (118,119,125) Supõe-se que menor tempo de recorrência seja sinal de malignidade, porém casos de melanomas recorrentes são descritos mais tardiamente, quando comparados aos nevos recidivados. (38,119,131)

2.8.2 Histopatologia e imuno-histoquímica

À histopatologia, é observada distribuição em 3 camadas, também nomeado padrão trizonal. (38,120,126) A primeira camada é constituída por proliferação melanocítica juncional e lentiginosa, seguida de tecido cicatricial e, por fim, células névicas dérmicas residuais. Os achados epidérmicos são importantes no reconhecimento de um nevo recidivado, podendo ser encontrados retificação das cristas epidérmicas, acantose e hiperqueratose, e atipia citológica leve a moderada. (38,120,126) O processo de maturação dos melanócitos não é bem desenvolvido igual em nevos melanocíticos.(118) Os achados de distribuição pagetóide, extensão para anexos e intensa inflamação dérmica são incomuns e, na falta de informação sobre excisão prévia, podem ser mal interpretados como achados de melanoma em regressão. (5,132). Em estudo histopatológico de nevos recorrentes, Park *et al.* descrevem o fenômeno de *dropping off*, deslocamento inferior de células névicas epidérmicas para o tecido cicatricial. Esse achado foi encontrado em 36% de seus nevos recidivados e não foi visualizada maturação das células e diferenciação para células névicas tipo B ou C. (126)

A imuno-histoquímica pode auxiliar na diferenciação de nevos recorrentes e melanoma. Hoang *et al.* avaliaram a marcação de S-100, MART-1, HMB45, Ki-67 e tirosinase nos nevos recidivados e em nevos primários. Neste estudo foi observada marcação 100% positiva e homogênea para S-100 e MART-1, sem possibilidade de auxiliar na distinção entre melanoma e NR. Por sua vez, para HMB45 e tirosinase, foi observado gradiente de marcação, sendo mais positivo no componente epidérmico e com redução na intensidade de marcação conforme a profundidade da derme. (118,133) Na avaliação de Ki-67, foi visualizado baixos índices de proliferação no componente juncional e dérmico, com progressiva redução na marcação com a profundidade da derme. (118,133)

2.8.3 Dermatoscopia

Os principais diagnósticos diferenciais do nevo recorrente são o melanoma recorrente e a pigmentação reacional em uma cicatriz. A dermatoscopia é um método não invasivo que pode auxiliar na distinção dessas entidades, reduzindo a realização de procedimentos cirúrgicos

desnecessários. (57,72)

Botella-Estrada *et al.* avaliaram características clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas de lesões pigmentadas em cicatriz de excisão de lesão melanocítica. Foram analisadas 95 lesões com o intuito de selecionar características dermatoscópicas que permitissem a diferenciação de casos de pigmentação reacional de casos de nevo recorrente, melanoma recorrente e melanoma metastático. Foi constatado que a presença de glóbulos e pigmentação heterogênea são achados dermatoscópicos fortemente associados aos nevos recorrentes, seguido de rede pigmentar irregular e ausência de estrias. Os autores descrevem que a presença de glóbulos tem sensibilidade e especificidade de 84 e 97% para diagnosticar um nevo recidivado. (124,131)

Em estudo multicêntrico com 160 lesões recidivadas, incluindo nevos recorrentes e melanomas recidivados, Blum *et al.* identificaram que as presenças de linhas radiais são características altamente sugestivas de nevos recidivados. Além disso, padrão de crescimento caótico e não contínuo, hiperpigmentação excêntrica periférica e pigmento que ultrapassa os limites da cicatriz são sugestivos de melanoma. (131)

Outros achados descritos nos nevos recorrentes são linhas radiais segmentares, glóbulos e estrias irregulares, áreas sem estruturas e explosão de estrelas. (2,117,129,134)

2.8.4 Microscopia confocal

A presença de pigmento sobre cicatriz de lesão melanocítica previamente excisada é uma situação desafiadora. A lesão primária e a forma de tratamento devem ser revisadas de forma a excluir a possibilidade de um melanoma recorrente.

A histologia persiste como método de escolha para definição diagnóstica nesses casos, no entanto, a realização de procedimento invasivo pode não ser opção no momento por diversos motivos. O uso da microscopia confocal aliado à dermatoscopia, ambos métodos não invasivos, possui alta acurácia diagnóstica, reduzindo a necessidade de excisões desnecessárias. (5,70)

Longo e colaboradores avaliaram 7 lesões de proliferações melanocíticas recorrentes, sendo 3 nevos recorrentes e 4 melanomas recorrentes. No primeiro grupo, não há disseminação pagetóide exuberante e não há extensão de melanócitos além dos limites da cicatriz. Nos pacientes com diagnóstico histológico de melanoma, a MC evidencia achados diferentes: melanócitos atípicos agrupados, disseminação pagetóide e extensão de melanócitos para além do tecido cicatricial. (135)

Além de método diagnóstico, a MC pode ser utilizada para acompanhamento de lesões recidivadas suspeitas de malignidade. Ludzik *et al.* descrevem caso de paciente de pigmentação

em cicatriz de nevo excisado por *laser* de CO₂. A lesão foi revisada após 5 meses, com uso de MC, mantendo pigmento dentro os bordos da cicatriz e com diminuição no número de melanócitos atípicos. (136)

2.8.5 Manejo dos nevos recorrentes

Os nevos recidivados apresentam características clínicas, histopatológicas e dermatoscópicas que se assemelham aos do melanoma. Nos casos em que há comprovação histológica da lesão primária, não há necessidade de conduta cirúrgica. Por sua vez, em caso de ausência da descrição da lesão primária, métodos como a dermatoscopia e a microscopia confocal podem auxiliar na distinção entre o NR e o melanoma. (5)

A dermatoscopia persiste como método de escolha para avaliação das lesões melanocíticas e, no caso do nevo recorrente, o pigmento da lesão respeitando os limites da cicatriz é altamente sugestivo de seu diagnóstico, apesar de Blum *et al.* descreverem que, de 98 NR histologicamente comprovados, 42,9% apresentaram pigmento além dos limites da cicatriz. (131) Em casos como este, em que os achados dermatoscópicos não sejam completamente elucidativos, é essencial a excisão da lesão e avaliação histopatológica. Além disso, como os NR podem apresentar características histológicas que se sobrepõem às do melanoma, é importante notificar o patologista sobre a lesão em si ser uma recidiva. (93)

3. MARCO CONCEITUAL

O oncogene BRAF faz parte de uma via de sinalização celular (MAPK) que preserva o crescimento e proliferação celular. A mutação BRAF está presente em nevos melanocíticos e no melanoma, sendo considerada mutação inicial no desenvolvimento de tumores de linhagem melanocítica. Suspeita-se que, a mutação BRAF também esteja relacionada ao desenvolvimento dos nevos recorrentes, uma vez que esta lesão está relacionada a proliferação de ninhos melanocíticos residuais.

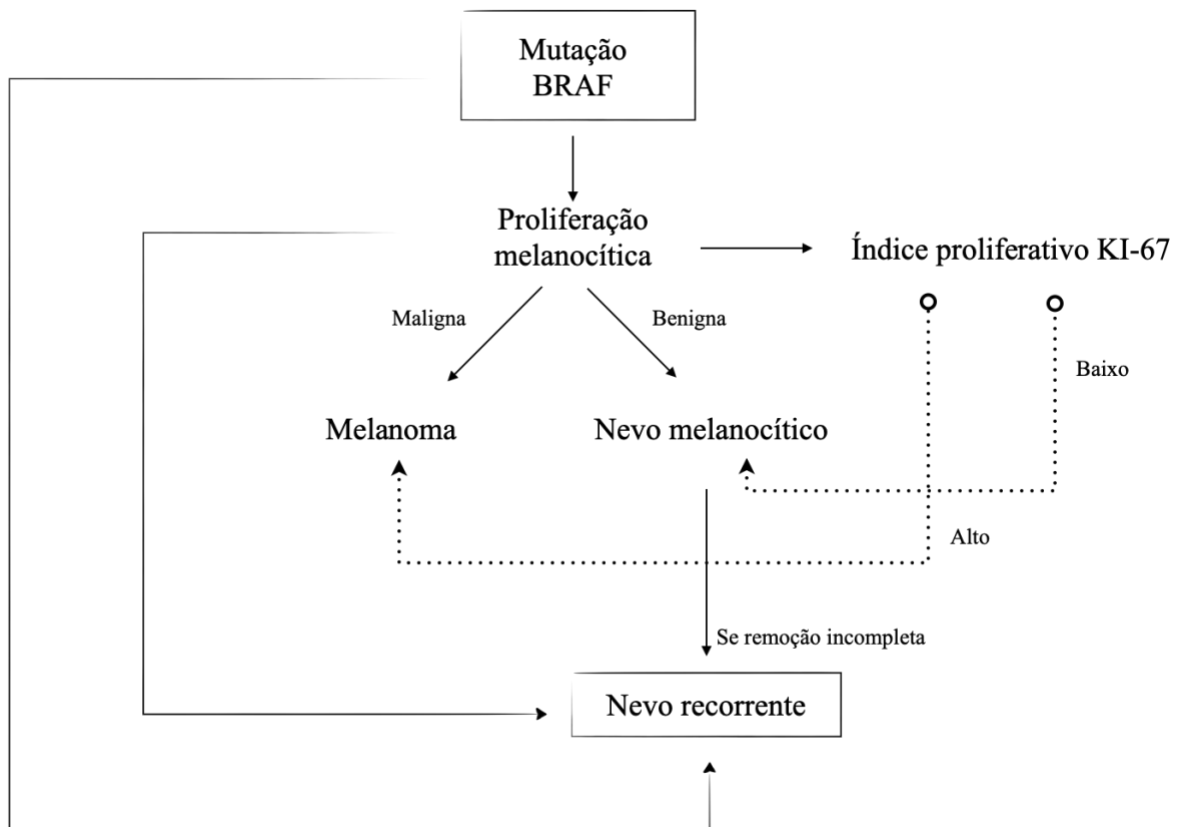


Figura 2. Marco conceitual: desenvolvimento dos nevos melanocíticos e a mutação BRAF

4. JUSTIFICATIVA

Os nevos melanocíticos são lesões benignas comuns na prática dermatológica. O estudo da expressão da mutação BRAF, assim como estudo dos nevos recorrentes, auxilia na compreensão da gênese dos nevos, lesões consideradas como fator de risco para desenvolvimento do melanoma.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primário

Avaliar expressão da mutação BRAF, por meio de estudo imuno-histoquímico, em nevos melanocíticos e determinar características clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas, nos nevos primários e recorrentes, preditoras da mutação.

5.2 Objetivos secundários

Avaliar o marcador Ki-67 em nevos melanocíticos.

Comparar o perfil de expressão BRAF entre nevos melanocíticos primários e seus respectivos nevos recorrentes.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hauschild A, Egberts F, Garbe C, Bauer J, Grabbe S, Hamm H, et al. Melanocytic nevi. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2011;9(9):723–34.
2. Frischhut N, Zelger B, Andre F, Zelger BG. The spectrum of melanocytic nevi and their clinical implications. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2022 Apr 1;20(4):483–504.
3. Robinson JK. Surgical Gems Excision of Benign Pigmented Nevi by Shave Technique. 1979.
4. tursen2004.
5. Fox JC, Reed JA, Shea CR. The Recurrent Nevus Phenomenon A History of Challenge, Controversy, and Discovery.
6. Tan JM, Tom LN, Soyer HP, Stark MS. Defining the molecular genetics of dermoscopic naevus patterns. *Dermatology*. 2018 Dec 1;235(1):19–34.
7. Damsky WE, Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: Unraveling a complex relationship. Vol. 36, *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2017. p. 5771–92.
8. Ritterhouse LL, Barletta JA. BRAF V600E mutation-specific antibody: A review. *Semin Diagn Pathol*. 2015 Sep 1;32(5):400–8.
9. Zalaudek I, Catricalà C, Moscarella E, Argenziano G. What dermoscopy tells us about nevogenesis. *Journal of Dermatology*. 2011 Jan;38(1):16–24.
10. Unna PG. Naevi und Naevocarcinome. *Berliner Klin Wochenschr*. 1893;30(14):14–6.
11. Masson P. MY CONCEPTION OF CELLULAR NEVI A.
12. Cramer SF. The histogenesis of acquired melanocytic nevi. Based on a new concept of melanocytic differentiation. *Am J Dermatopathol* . 1984;Suppl:289–98.
13. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, Argenziano G, Ferrara G, Petrillo L, et al. A dual concept of nevogenesis: Theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. Vol. 5, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. Wiley-VCH Verlag; 2007. p. 985–91.
14. Gill M, Celebi JT. B-RAF and melanocytic neoplasia. Vol. 53, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. p. 108–14.
15. Tímár J, Ladányi A. Molecular Pathology of Skin Melanoma: Epidemiology, Differential Diagnostics, Prognosis and Therapy Prediction. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
16. Ottaviano M, Giunta EF, Tortora M, Curvietto M, Attademo L, Bosso D, et al. BRAF gene and melanoma: Back to the future. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
17. Roh MR, Eliades P, Gupta S, Tsao H. Genetics of melanocytic nevi. Vol. 28, *Pigment Cell and Melanoma Research*. Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 661–72.
18. Pearlstein M V., Zedek DC, Ollila DW, Treece A, Gulley ML, Groben PA, et al. Validation of the VE1 immunostain for the BRAF V600E mutation in melanoma. *J Cutan Pathol*. 2014;41(9):724–32.
19. Compton LA, Murphy GF, Lian CG. Diagnostic Immunohistochemistry in Cutaneous Neoplasia: An Update. *Dermatopathology*. 2015 Apr 8;2(1):15–42.
20. Fisher KE, Cohen C, Siddiqui MT, Palma JF, Lipford EH, Longshore JW. Accurate detection of BRAF p.V600E mutations in challenging melanoma specimens requires stringent immunohistochemistry scoring criteria or sensitive molecular assays. *Hum Pathol*. 2014 Nov 1;45(11):2281–93.
21. Anwar MAF, Murad F, Dawson E, Abd Elmageed ZY, Tsumagari K, Kandil E. Immunohistochemistry as a reliable method for detection of BRAF-V600E mutation in melanoma: A systematic review and meta-analysis of current published literature. *Journal of Surgical Research*. 2016 Jun 15;203(2):407–15.
22. Ito T, Tanaka Y, Murata M, Kaku-Ito Y, Furue K, Furue M. BRAF Heterogeneity in Melanoma. Vol. 22, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer; 2021.
23. Kakavand H, Crainic O, Lum T, O’Toole SA, Kefford RF, Thompson JF, et al. Concordant BRAFV600E mutation status in primary melanomas and associated naevi: Implications for mutation testing of primary melanomas. *Pathology*. 2014;46(3):193–8.
24. Just PA, Audebourg A, Pasmant E, Clauser E, Carlotti A, Laurent S. Immunohistochemistry versus

- next-generation sequencing for the routine detection of BRAF V600E mutation in melanomas. Vol. 45, *Human pathology*. 2014. p. 1982–3.
25. Estrozi B, Machado J, Rodriguez R, Bacchi CE. Clinicopathologic Findings and BRAF Mutation in Cutaneous Melanoma in Young Adults [Internet]. 2013. Available from: www.appliedimmunohist.com
 26. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Dec 17;95(24):1878–80.
 27. Shinozaki M, Fujimoto A, Morton DL, Hoon DSB. Incidence of BRAF Oncogene Mutation and Clinical Relevance for Primary Cutaneous Melanomas. 2004.
 28. Centeno PP, Pavet V, Marais R. The journey from melanocytes to melanoma. Vol. 23, *Nature Reviews Cancer*. Nature Research; 2023. p. 372–90.
 29. Zalaudek I, Guelly C, Pellacani G, Hofmann-Wellenhof R, Trajanoski S, Kittler H, et al. The dermoscopic and histopathological patterns of nevi correlate with the frequency of BRAF mutations. Vol. 131, *Journal of Investigative Dermatology*. Nature Publishing Group; 2011. p. 542–5.
 30. Marchetti MA, Kiuru MH, Busam KJ, Marghoob AA, Scope A, Dusza SW, et al. Melanocytic naevi with globular and reticular dermoscopic patterns display distinct BRAF V600E expression profiles and histopathological patterns. *British Journal of Dermatology*. 2014 Nov 1;171(5):1060–5.
 31. Kiuru M, Tartar DM, Qi L, Chen D, Yu L, Konia T, et al. Improving classification of melanocytic nevi: Association of BRAF V600E expression with distinct histomorphologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Aug 1;79(2):221–9.
 32. Karram S, Novy M, Saroufim M, Loya A, Taraif S, Houreih MA, et al. Predictors of BRAF Mutation in Melanocytic Nevi: Analysis Across Regions With Different UV Radiation Exposure [Internet]. 2012. Available from: www.amjdermatopathology.com
 33. Teixido C, Castillo P, Martinez-Vila C, Arance A, Alos L. Molecular markers and targets in melanoma. Vol. 10, *Cells*. MDPI; 2021.
 34. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. Vol. 16, *Nature Reviews Cancer*. Nature Publishing Group; 2016. p. 345–58.
 35. Ross AL, Sanchez MI, Grichnik JM. Molecular neogenesis. Vol. 2011, *Dermatology Research and Practice*. Hindawi Publishing Corporation; 2011.
 36. Wangari-Talbot J, Chen S. Genetics of melanoma. Vol. 3, *Frontiers in Genetics*. 2013.
 37. Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, Goldstein AM. The genetics of melanoma: Recent advances. Vol. 14, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013. p. 257–79.
 38. Walton KE, Garfield EM, Zhang B, Quan VL, Shi K, Mohan LS, et al. The role of TERT promoter mutations in differentiating recurrent nevi from recurrent melanomas: A retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Mar 1;80(3):685–93.
 39. Caccavale S, Calabrese G, Mattiello E, Broganelli P, Ramondetta A, Pieretti G, et al. Cutaneous Melanoma Arising in Congenital Melanocytic Nevus: A Retrospective Observational Study. *Dermatology*. 2021 Apr 1;237(3):473–8.
 40. Stefanaki C, Soura E, Stergiopoulou A, Kontochristopoulos G, Katsarou A, Potouridou I, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of congenital melanocytic naevi. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018 Oct 1;32(10):1674–80.
 41. Alikhan A, Ibrahim OA, Eisen DB. Congenital melanocytic nevi: Where are we now?: Part I. Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, histology, malignant transformation, and neurocutaneous melanosis. Vol. 67, *Journal of the American Academy of Dermatology*. Mosby Inc.; 2012. p. 495.e1–495.e17.
 42. Farabi B, Akay BN, Goldust M, Wollina U, Atak MF, Rao B. Congenital melanocytic naevi: An up-to-date overview. Vol. 62, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2021. p. e178–91.
 43. Krengel S, Hauschild A, Schäfer T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: A systematic review. Vol. 155, *British Journal of Dermatology*. 2006. p. 1–8.
 44. Tannous ZS, Mihm MC, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. Vol. 52, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005. p. 197–203.
 45. Scard C AHWMLBS. Risk of melanoma in congenital melanocytic nevi of all sizes: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):32–9.

46. Ribero S, Zugna D, Osella-Abate S, Glass D, Nathan P, Spector T, et al. Prediction of high naevus count in a healthy U.K. population to estimate melanoma risk. *British Journal of Dermatology*. 2016 Feb 1;174(2):312–8.
47. Reiter O, Kurtansky NR, Musthaq ST, Dusza S, Halpern AC, Marchetti MA, et al. The long-term evolution of melanocytic nevi among high-risk adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022 Dec 1;36(12):2379–87.
48. Ribero S, Zugna D, Spector T, Bataille V. Natural history of naevi: a two-wave study. *British Journal of Dermatology*. 2021 Feb 1;184(2):289–95.
49. Yeh I. New and evolving concepts of melanocytic nevi and melanocytomas. Vol. 33, *Modern Pathology*. Springer Nature; 2020.
50. Whiteman DC, Brown RM, Purdie DM, Hughes MC. Melanocytic nevi in very young children: The role of phenotype, sun exposure, and sun protection. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Jan;52(1):40–7.
51. Bataille V, Snieder H, Macgregor AJ, Sasieni P, Spector TD. Genetics of Risk Factors for Melanoma: an Adult Twin Study of Nevi and Freckles [Internet]. Vol. 92, *J Natl Cancer Inst*. 2000. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/>
52. Wiecker TS, Luther H, Buettner P, Rgen Bauer J, Garbe C. Moderate Sun Exposure and Nevus Counts in Parents Are Associated with Development of Melanocytic Nevi in Childhood A Risk Factor Study in 1812 Kindergarten Children. 2003; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11114>
53. Harrison SL, MacLennan R, Buettner PG. Sun exposure and the incidence of melanocytic nevi in young Australian children. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008 Sep;17(9):2318–24.
54. Ju` J, Bauer J, Garbe C. Acquired Melanocytic Nevi as Risk Factor for Melanoma Development. A Comprehensive Review of Epidemiological Data.
55. Lopez-Ravello BM, Arias-Santiago S, Fernandez-Pugnaire MA, Ortega SS, Buendía-Eisman A. Prevalence of common and atypical melanocytic nevi in young adults and its relationship with sun protection and exposure habits. *European Journal of Dermatology*. 2015;25(1):45–51.
56. Rogers T, Marino ML, Raciti P, Jain M, Busam KJ, Marchetti MA, et al. Biologically distinct subsets of nevi HHS Public Access.
57. Campos-Do-Carmo G, Ramos-E-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. Vol. 47, *International Journal of Dermatology*. 2008.
58. Rao BK, Ahn CS. Dermoscopy for Melanoma and Pigmented Lesions. Vol. 30, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2012. p. 413–34.
59. Clark WJRRGMAAMM. Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. “The B-K mole syndrome.” *Arch Dermatol*. 1978;114(5):732–8.
60. Tucker MHAHE. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA*. 1997;277(18):1439–44.
61. Farber MJ, Heilman ER, Friedman RJ. Dysplastic Nevi. Vol. 30, *Dermatologic Clinics*. 2012. p. 389–404.
62. NIH consensus development conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *Consens Statement* . 1992. p. 1–25.
63. Ferrara G, Argenziano G. The WHO 2018 Classification of Cutaneous Melanocytic Neoplasms: Suggestions From Routine Practice. Vol. 11, *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
64. Hofmann-Wellenhof R, Blum A, Wolf IH, Piccolo D, Kerl H, Garbe C, et al. Dermoscopic Classification of Atypical Melanocytic Nevi (Clark Nevi) [Internet]. Vol. 137, *Arch Dermatol*. 2001. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
65. Emiroglu N, Sallahoglu K, Cengiz FP, Cemil BC, Onsun N. Three years dermoscopic follow-up of atypical nevi. *Dermatol Ther*. 2020 Jan 1;33(1).
66. Porto AC, Blumetti TP, de Paula Ramos Castro R, Pinto CAL, Mendes ASP, Duprat Neto JP, et al. Recurrent halo nevus: Dermoscopy and confocal microscopy features. *JAAD Case Rep*. 2017 May 1;3(3):256–8.
67. Menzies SW. Evidence-Based Dermoscopy. Vol. 31, *Dermatologic Clinics*. 2013. p. 521–4.
68. Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Anna M, Agero LC, Scope A, Rajadhyaksha M, et al. Differences Between Polarized Light Dermoscopy and Immersion Contact Dermoscopy for the Evaluation of Skin Lesions [Internet]. Vol. 143, *Arch Dermatol*. 2007. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>

69. Bakos RM, Blumetti TP, Roldán-Marín R, Salerni G. Noninvasive Imaging Tools in the Diagnosis and Treatment of Skin Cancers. Vol. 19, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2018. p. 3–14.
70. Alarcon I, Carrera C, Palou J, Alos L, Malveyh J, Puig S. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(4):802–8.
71. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Di Lernia V, et al. Dermoscopy in General Dermatology. Vol. 31, *Dermatologic Clinics*. 2013. p. 679–94.
72. Grin CM, Friedman KP, Grant-Kels JM. Dermoscopy: a review.
73. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis pigmented skin lesions.
74. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Cognetta AB, Vogt T, Landthaler M, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1994 Apr;30(4):551–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962294700613>
75. menzies1996.
76. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence Microscopy for the Diagnosis of Doubtful Melanocytic Skin Lesions Comparison of the ABCD Rule of Dermoscopy and a New 7-Point Checklist Based on Pattern Analysis [Internet]. Vol. 134, *Arch Dermatol*. 1998. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
77. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, et al. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):45–52.
78. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003 May 1;48(5):679–93.
79. Scope A, Busam KJ, Malveyh J, Puig S, McClain SA, Braun RP, et al. Ex Vivo Dermoscopy of Melanocytic Tumors Time for Dermatopathologists to Learn Dermoscopy [Internet]. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
80. Dobrosavljevic D, Brasanac D, Glumac S, Radojevic S, Matija L, Stanisavljevic D. Sensitivity and specificity of ex vivo dermatoscopy: a case series. *Int J Dermatol*. 2018 Aug 1;57(8):915–21.
81. Argenziano G, Zalaudek I, Ferrara G, Hofmann-Wellenhof R, Soyer HP. Proposal of a new classification system for melanocytic naevi. Vol. 157, *British Journal of Dermatology*. 2007. p. 217–27.
82. Marsch AF, Truong JN, Mcpherson MM, Junkins-Hopkins JM, Elston DM. A Dermatopathologist's Guide to Troubleshooting Immunohistochemistry Part 1: Methods and Pitfalls [Internet]. 2015. Available from: www.amjdermatopathology.com
83. Ferringer T. Update on Immunohistochemistry in Melanocytic Lesions. Vol. 30, *Dermatologic Clinics*. 2012. p. 567–79.
84. Castillo C. [Immunohistochemistry contribution in melanocytic lesions analysis]. *Ann Pathol*. 2011;31(5 Suppl).
85. Fuertes L, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemistry in Dermatopathology: A Review of the Most Commonly Used Antibodies (Part II). Vol. 104, *Actas Dermosifiliogr*. 2013.
86. Prieto VG, Shea CR. Use of immunohistochemistry in melanocytic lesions. Vol. 35, *Journal of Cutaneous Pathology*. 2008. p. 1–10.
87. Ordóñez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: A review and update. *Hum Pathol*. 2014 Feb;45(2):191–205.
88. Soyer H. KI 67 immunostaining in melanocytic skin tumors. Correlation with histologic parameters. *J Cutan Pathol* . 1991;18(4):264–72.
89. Vyas NS, Charifa A, Desman GT, Goldberg M, Singh R, Phelps RG, et al. Observational Study Examining the Diagnostic Practice of Ki67 Staining for Melanocytic Lesions [Internet]. 2019. Available from: www.amjdermatopathology.com
90. Nasr MR, El-Zammar O. Comparison of pHH3, Ki-67, and Survivin Immunoreactivity in Benign and Malignant Melanocytic Lesions.
91. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz H, Oliviero M, Scope A. Reflectance confocal microscopy: Principles, basic terminology, clinical indications, limitations, and practical considerations. Vol. 84,

- Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2021. p. 1–14.
92. Haroon A, Shafi S, Rao BK. Using Reflectance Confocal Microscopy in Skin Cancer Diagnosis. Vol. 35, *Dermatologic Clinics*. W.B. Saunders; 2017. p. 457–64.
 93. Larre Borges A, Zalaudek I, Longo C, Dufrechou L, Argenziano G, Lallas A, et al. Melanocytic nevi with special features: Clinical-dermoscopic and reflectance confocal microscopic-findings. Vol. 28, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 833–45.
 94. Lovatto L, Carrera C, Salerni G, Alòs L, Malveyh J, Puig S. In vivo reflectance confocal microscopy of equivocal melanocytic lesions detected by digital dermoscopy follow-up. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Oct 1;29(10):1918–25.
 95. Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J, Malveyh J. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):216–29.
 96. Tang Z, Huang J, Lu J, Chen J, Guo A, Ding S. Application and challenge of reflectance confocal microscopy in the diagnosis of pigmented nevus. *Skin Research and Technology*. 2020 Sep 1;26(5):690–5.
 97. 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. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(10):2386–94.
 98. Sardana K, Chakravarty P, Goel K. Optimal management of common acquired melanocytic nevi (moles): Current perspectives. Vol. 7, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2014. p. 89–103.
 99. Reeck MC, Chuang TY, Eads TJ, Faust HB, Farmer ER, Hood AF. The diagnostic yield in submitting nevi for histologic examination. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(4):567–71.
 100. Ferrandiz L, Moreno-Ramirez D, Camacho FM. Shave Excision of Common Acquired Melanocytic Nevi: Cosmetic Outcome, Recurrences, and Complications. 2005.
 101. Chang TT, Somach SC, Wagamon K, Somani AK, Pomeranz J, Jaworsky C, et al. The inadequacy of punch-excised melanocytic lesions: Sampling through the block for the determination of “margins.” *J Am Acad Dermatol*. 2009 Jun;60(6):990–3.
 102. Tallon B, Snow J. Low Clinically Significant Rate of Recurrence in Benign Nevi [Internet]. Available from: www.amjdermatopathology.com
 103. Eginli A, Haidari W, Farhangian M, Williford PM. Electrosurgery in dermatology. *Clin Dermatol*. 2021 Jul 1;39(4):573–9.
 104. Tursen U, Kaya TI, Ikizoglu G. Surgical approach to benign small papular and dome-shaped melanocytic naevi on the face. Vol. 2, • *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004.
 105. Bong JL, Perkins W. Shave Excision of Benign Facial Melanocytic Naevi: A Patient’s Satisfaction Survey.
 106. Breuninger H, Garbe · C, Rassner · G. Originalien.
 107. Camini L, Manzoni APD, Weber MB, Luzzato L, Soares AS, Bonamigo RR. Shave Excision Versus Elliptical Excision of Nonpigmented Intradermal Melanocytic Nevi: Comparative Assessment of Recurrence and Cosmetic Outcomes. *Dermatologic Surgery*. 2021 Feb 1;47(2):E21–5.
 108. Slominski A, Wortsman J, Carlson AJ, Matsuoka LY, Balch CM, Mihm MC. Special Article Malignant Melanoma An Update. Vol. 125, *Arch Pathol Lab Med*. 2001.
 109. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
 110. Rio de Janeiro: INCA 2022b. Tipos de câncer. Câncer de pele melanoma. .
 111. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). Vol. 52, *International Journal of Oncology*. Spandidos Publications; 2018. p. 1071–80.
 112. Sample A, He YY. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. Vol. 34, *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 13–24.
 113. Bataille1 V, Grulich2 A, Sasieni3 P, Swerdlow4 A, Newton Bishop5 J, Mccarthy6 W, et al. The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: a joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. Vol. 77, *British Journal of Cancer*. 1998.

114. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. Vol. 170, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2022. p. 236–55.
115. Smoller BR. Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Modern Pathology*. 2006;19:34–40.
116. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguin N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. Vol. 170, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2022. p. 256–84.
117. Tschandl P. Recurrent nevi: report of three cases with dermoscopic-dermatopathologic correlation. *Dermatol Pract Concept*. 2013 Jan 31;3(1).
118. Vilain RE, McCarthy SW, Scolyer RA. The regenerating naevus. *Pathology*. 2016;48(2):108–12.
119. Sommer LL, Barcia SM, Clarke LE, Helm KF. Persistent melanocytic nevi: A review and analysis of 205 cases. Vol. 38, *Journal of Cutaneous Pathology*. 2011. p. 503–7.
120. Kornberg R AA. Pseudomelanoma: recurrent melanocytic nevus following partial surgical removal. *Arch Dermatol*. 1975;111(12):1588–90.
121. Gougerot H. Récidive des naevi, après destruction, dans le même type, dans la même forme, dans la même étendue. *Monde méd*. 1947;57(50).
122. Schoenfeld RJ, Pinkus H. The Recurrence of Nevi After Incomplete Removal [Internet]. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/>
123. Nishimura EK, JSOH et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature*. 2002;416(6883):854–60.
124. Botella-Estrada R, Nagore E, Sopena J, Cremades A, Alfaro A, Sanmartín O, et al. Clinical, dermoscopy and histological correlation study of melanotic pigmentations in excision scars of melanocytic tumours. *British Journal of Dermatology*. 2006 Mar;154(3):478–84.
125. Heck R, Ferrari T, Cartell A, Bakos RM. Clinical and dermoscopic (in vivo and ex vivo) predictors of recurrent nevi. *European Journal of Dermatology*. 2019 Mar 1;29(2):179–84.
126. Park HK, Leonard DD, Arrington JH, Lund HZ. [J]ermalopatholo[ly Recurrent melanocytic nevi: Clinical and histologic review of 175 cases.
127. Muradia I, Khunger N, Yadav AK. Real-time intraoperative dermoscopic monitoring of common acquired melanocytic nevi following shave excision. *J Cutan Aesthet Surg*. 2022 Jul 1;15(3):230–6.
128. Goodson AG, Florell SR, Boucher KM, Grossman D. Low rates of clinical recurrence after biopsy of benign to moderately dysplastic melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr;62(4):591–6.
129. Yoshida Y, Yamada N, Adachi K, Tanaka M, Yamamoto O. Traumatized recurrent melanocytic naevus with typical starburst pattern on dermoscopy. Vol. 88, *Acta Dermato-Venereologica*. 2008. p. 408–9.
130. Kelly JW, Shen S, Pan Y, Dowling J, McLean CA. Postexcisional melanocytic regrowth extending beyond the initial scar: A novel clinical sign of melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2014;170(4):961–4.
131. Blum A, Hofmann-Wellenhof R, Marghoob AA, Argenziano G, Cabo H, Carrera C, et al. Recurrent melanocytic nevi and melanomas in dermoscopy. *JAMA Dermatol*. 2014;150(2):138–45.
132. King R, Hayzen BA, Page RN, Googe PB, Zeagler D, Mihm MC. Recurrent nevus phenomenon: A clinicopathologic study of 357 cases and histologic comparison with melanoma with regression. *Modern Pathology*. 2009 May;22(5):611–7.
133. Hoang M, Prieto V, Burchette J, Shea C. Recurrent melanocytic nevus: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol*. 2001;28:400–6.
134. Moscarella E, Argenziano G, Lallas A, Longo C, Al Jalbout S, Zalaudek I. Pigmentation in a scar: Use of dermoscopy in the management decision. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3).
135. Longo C, Moscarella E, Pepe P, Cesinaro AM, Casari A, Manfredini M, et al. Confocal microscopy of recurrent naevi and recurrent melanomas: A retrospective morphological study. *British Journal of Dermatology*. 2011 Jul;165(1):61–8.
136. Łudzicki JWAPG. Pseudomelanoma follow-up of a recurrent naevus with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *JEADV*. 2016;683–719.

7. ARTIGO EM INGLÊS

Aguarda publicação

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A exposição solar é fator ambiental que influencia no desenvolvimento dos nevos e do melanoma. A mutação BRAF é descrita em grande parte dos nevos melanocíticos e estudos prévios descrevem associação entre a mutação em questão e exposição solar intermitente. No entanto, observamos que, a mutação BRAF em nevos recorrentes se associa com nevos localizados em área de exposição crônica ao sol. Este achado pode sugerir que, no desenvolvimento dos nevos recorrentes, a exposição solar exerce papel distinto.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

O estudo da mutação BRAF permite maior conhecimento na formação dos nevos, assim como no desenvolvimento do nevo recorrente. Os achados de microscopia confocal podem ser relacionados com a presença da mutação, tanto em nevos melanocíticos como em nevos recorrentes. Estudos com microscopia confocal e mutação BRAF já são realizados em melanomas.

10. ANEXOS E/OU APÊNDICES

10.1 Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(aplicado na primeira etapa da pesquisa, em 2013)

Introdução:

Este documento visa informar você a respeito do projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação das características clínicas, dermatoscópicas e histológicas de nevos melanocíticos recorrentes” expondo suas principais características. Após as explicações verbais e as que se seguem, e a resposta a todas as dúvidas manifestadas, caso você manifeste interesse em aceitar participar do estudo, deverá assinar o seu consentimento.

Este termo é elaborado em duas vias, uma ficará com você e outra com o pesquisador.

Características Principais:

Sinais de pele, também chamadas de “pintas” ou “belezas” (nevos melanocíticos benignos) são removidos com muita frequência por questões estéticas ou de desconforto. Por vezes, independente da técnica utilizada, resquícios ou pedacinhos do sinal podem permanecer após a sua retirada inicial. O surgimento de uma nova manchinha próxima da cicatriz meses após a retirada, justamente por esta permanência de parte do sinal, pode causar muita dificuldade em se diferenciar de uma lesão cancerosa caso não tenha sido realizada análise por biópsia da primeira lesão. Você está sendo convidado a participar deste estudo por que durante sua consulta de rotina no Serviço de Dermatologia do HCPA manifestou vontade de remover a pinta por motivos estéticos ou desconforto. Esta pesquisa visa analisar as características dos sinais de pele (nevos melanocíticos benignos) por meio de um aparelho que permite observar as mesmas com maior aumento e com uma luz especial (dermatoscopia) de modo a prever quais as mais propensas a voltarem após a sua retirada (nevos recorrentes). Os pacientes voluntários para este estudo devem concordar com todos os procedimentos que serão realizados, abaixo relacionados:

- Exame clínico das lesões de pele (avaliação por médico especialista)
- Fotografias e análise por aparelho específico com lente de aumento e luz das lesões antes da sua retirada (dermatoscopia digital) com a aplicação de álcool-gel na pele. Este exame não causa qualquer dano ao paciente e nem acarreta nenhum tipo de dor ou outros sintomas durante a sua realização. Alguns pacientes relatam apenas sensação de frescor pelo uso do gel em temperatura ambiente.
- Realização de procedimento para retirada da lesão, com anestesia local e corte da parte elevada do sinal, rente à pele, com posterior procedimentos para parar o sangramento (que pode ser por aplicação de uma solução líquida coagulante, compressão da ferida ou cauterização dos vasos sangrantes com aparelho elétrico). Após o procedimento haverá a formação de uma “casca” no local que cairá espontaneamente após alguns dias.
- Reavaliação do local de retirada da lesão em 6 meses, com possibilidade de ser necessário realizar novo exame com o mesmo aparelho se a mesma tiver voltado.
- No total, você precisa comparecer para 2 visitas ao hospital. Na primeira visita após o convite, assinatura deste termo, breve questionário e será realizado o exame do sinal (que deve durar cerca de 15 minutos). A retirada da lesão também será realizada nesta consulta (com tempo máximo de cerca de 20 minutos). No segundo encontro será avaliada a cicatriz e, se o sinal tiver voltado, será realizado o mesmo exame feito na consulta anterior. Os custos para deslocamento até o hospital são de responsabilidade do paciente.

Riscos e benefícios:

- Durante a realização da remoção do sinal você poderá experimentar leve desconforto ou dor no local da injeção

do anestésico. Este tipo de cirurgia leva a mínimos sangramentos locais, com resolução rápida. Se você não tem histórico de alergia ao anestésico utilizado (lidocaína) corre um risco muito pequeno de apresentar “reação alérgica” ao anestésico. Da mesma forma o risco de infecção local é muito pequeno.

- Você não terá nenhum benefício direto com a participação nesta pesquisa. Apenas estará contribuindo para a aquisição de novos conhecimentos importantes para pacientes futuros na área da dermatologia.

Informações Adicionais:

- Caso não queira participar do estudo, sua lesão de pele será tratada normalmente no ambulatório, conforme avaliação do seu médico assistente e rotina ambulatorial do serviço de dermatologia do HCPA.

- Você poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento sem prejuízo no seu atendimento.

- As informações obtidas no estudo são confidenciais no sentido de preservar a identidade dos pacientes. Seu nome não será revelado.

- Ao final do tratamento os pacientes em que a lesão tiver voltado, serão reavaliados em seu ambulatório de origem quanto à necessidade e risco/benefício de outro procedimento local; se este for indicado, será realizado de acordo com a rotina ambulatorial do serviço de dermatologia. Importante comentar que o retorno de uma mancha originada da retirada de um sinal benigno não acarreta nenhum prejuízo a sua saúde.

- Os pesquisadores ficam à disposição para eventuais esclarecimentos sobre quaisquer aspectos da pesquisa.

Pesquisador responsável: Prof Renato Bakos

Pesquisadora: Dra. Renata Heck

FONE: 33598571

Local: Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA: 33597640

CONSENTIMENTO: Eu, _____, estou ciente dos termos deste documento e aceito, sem restrições, participar da pesquisa em questão.

_____ Data: _____ Assinatura do paciente

Nome do pesquisador: _____

_____ Data: _____ Assinatura do pesquisador

10.2 Anexo 2

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract Pg 50.	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale Pg. 51	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives Pg 51-52	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design Pg. 52	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting Pg. 52	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants Pg. 52	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables Pg 52-53	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement Pg 52-53	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias Pg 52	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size Pg 52	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables Pg 53	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods Pg 53	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results

Participants Pg 53-54	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data Pg 53-54	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data Pg 53-54	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results Pg 54-55	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses Pg 54-55	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results pg 55-57	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations Pg 55-57	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation Pg 55-57	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability Pg 55-57	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results

Other information

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based
---------	----	---

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.