

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Lucas Campos Garcia

Melanoma acral plantar: aspectos epidemiológicos, clínicos, dermatoscópicos e
histopatológicos

Belo Horizonte

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Melanoma acral plantar: aspectos epidemiológicos, clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Flávia Vasques Bittencourt

Belo Horizonte

2021

Ficha catalográfica

Garcia, Lucas Campos.
G216m Melanoma acral plantar [manuscrito]: aspectos epidemiológicos, clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos. / Lucas Campos Garcia. - - Belo Horizonte: 2021.
109f.: il.
Orientador (a): Flávia Vasques Bittencourt.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Melanoma. 2. Dermoscopia. 3. Dermatologia. 4. Fatores de Risco. 5. Dissertação Acadêmica. I. Bittencourt, Flávia Vasques. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: QZ 360



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

FOLHA DE APROVAÇÃO

MELANOMA ACRAL PLANTAR: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, DERMATOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS

LUCAS CAMPOS GARCIA

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia vinte e seis de outubro de dois mil e vinte e um, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

Flávia Vasques Bittencourt - Orientadora
UFMG

Sergio Henrique Hirata
UNIFESP

Carlos Baptista Barcaui
UERJ

Belo Horizonte, 26 de outubro de 2021.



Documento assinado eletronicamente por Flávia Vasques Bittencourt, Professora do Magistério Superior, em 26/10/2021, às 11:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Carlos Baptista Barcaui, Usuário Externo, em 26/10/2021, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por Sergio Henrique Hirata, Usuário Externo, em 17/11/2021, às 07:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 1030144 e o código CRC 6F52C7F4.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart de Almeida

Vice-reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Junior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Eliane Viana Mancuzo

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Profa. Teresa Cristina Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Profa. Claudia Alves Couto

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Luciana Diniz Silva

Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fábيا Carolina Pereira Resende – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora doutora. Flávia Vasques Bittencourt por todo apoio e generosidade durante a realização desta dissertação e por ser um exemplo de ética e dedicação à medicina. À dra. Maria Luiza Pires de Freitas pelos ensinamentos e disponibilidade. Aos professores Antônio Carlos Martins Guedes, Geraldo Magela Magalhães e Bernardo Faria Gontijo Assunção pelas contribuições essenciais a este trabalho e à minha formação. Aos doutores Carlos Baptista Barcaui e Sérgio Henrique Hirata por terem gentilmente aceito o convite para integrar a banca avaliadora. Aos professores Everton Carlos Siviero do Vale, Marcelo Grossi Araújo e Luciana Baptista Pereira por sempre apoiarem meu crescimento científico. Aos meus preceptores Cláudia Resende, Andrea Ramos, Glaysson Tassara, Vanessa Barreto, Luciana Consoli e Maria Antonieta Scherer por toda contribuição nos meus caminhos dentro da dermatologia. Agradeço também à Faculdade de Medicina da UFMG que tem sido minha segunda casa há 13 anos e todos os funcionários que contribuíram para a realização deste estudo. Finalmente, agradeço aos participantes que, de forma altruística, concordaram em compartilhar parte da sua história de vida em prol da nossa incessante busca pelo conhecimento.

DEDICATÓRIA

À Deus por guiar meus caminhos

Aos meus pais e irmãos pelo apoio incondicional

À minha esposa por todo amor e compreensão

Aos meus sogros e cunhados pelo carinho

Aos meus avós pelo exemplo de vida

Aos meus preceptores pela generosidade

Aos meus amigos pelo companheirismo

RESUMO

Os melanomas acrais representam um subtipo raro de melanoma e mais de dois terços ocorre nas plantas dos pés. Os melanomas plantares constituem menos de 5% do total de melanomas em caucasianos, porém são responsáveis por mais de um terço dos tumores nas populações asiáticas e estima-se que mais de 50% dos tumores nas populações afrodescendentes. A patogênese, os fatores de risco e as características genéticas ainda permanecem controversos. O trauma crônico já foi aventado por diversos autores como possivelmente implicado na gênese dos tumores plantares, enquanto outros refutam essa teoria. O diagnóstico precoce é fundamental para melhorar o prognóstico, porém representa um desafio devido às características anatômicas, por se tratar de um local pouco examinado e pela presença de variantes clínicas atípicas, como os tumores amelanóticos. A dermatoscopia auxilia o diagnóstico dos melanomas acrais a partir da identificação do padrão de cristas paralelas, enquanto o padrão de sulcos paralelos é mais frequente nos nevos melanocíticos plantares. A maior parte dos dados disponíveis na literatura sobre a epidemiologia, clínica, dermatoscopia e histopatologia do melanoma acral plantar são das populações asiáticas, europeias e norte-americanas. Os dados latino-americanos e nacionais sobre o assunto ainda são escassos.

Trata-se de um trabalho retrospectivo, observacional e analítico desenvolvido no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFMG que avaliou as características epidemiológicas, clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas dos melanomas acrais plantares. A amostra foi de conveniência, englobando o período de 2005 a 2020. Foram identificados 71 casos, dos quais 48 foram incluídos para análise e 36 possuíam documentação fotográfica. Os outros 12 casos foram admitidos após exérese da lesão primária e foram incluídos apenas nas análises quanto aos aspectos epidemiológicos, clínicos (localização) e histopatológicos. Foram analisados a idade, sexo, profissão e características fenotípicas dos participantes, características clínicas do melanoma (localização, tamanho, delimitação), características dermatoscópicas (padrões, estruturas e cores) e histopatológicas (índice de Breslow, presença de ulceração, índice mitótico) e foram feitas associações entre essas variáveis.

A média de idade encontrada foi de 62,54 anos, com predominância do sexo feminino (62,5%). Houve uma tendência marginalmente significativa dos tumores se localizarem preferencialmente no calcâneo ($p=0,076$), o que pode ser visualizado no mapa de calor. Observou-se uma associação significativa entre delimitação e apoio, sendo que as áreas com apoio tiveram uma maior frequência de limites imprecisos e as áreas sem apoio, maior frequência de limites precisos ($p=0,002$).

O padrão de cristas paralelas, considerado o mais específico para o diagnóstico de melanoma acral plantar, teve prevalência de 77,8% [IC95% 61% e 90%]. A policromia foi o achado mais prevalente (94,4%). Quanto à espessura, o índice de Breslow médio das lesões invasoras foi de 3,84 ($\pm 3,11$). A presença de ulceração, identificada pela histopatologia ($p=0,013$) ou dermatoscopia ($p=0,047$), foi associada à maiores índices de Breslow.

O presente estudo é um trabalho retrospectivo e unicêntrico e possui falhas inerentes a este tipo de metodologia como o viés de informação. Entretanto, é o primeiro na literatura, pelo nosso conhecimento, a relacionar a má delimitação à exposição ao trauma crônico. Além disso, contribui para a descrição da prevalência dos diversos achados dermatoscópicos dos melanomas acrais na população brasileira.

Palavras-chave: melanoma, melanoma acral, dermatoscopia, melanoma plantar

ABSTRACT

Acral melanoma is a rare subtype of melanoma in which more than two-thirds are located on the plantar surface of the feet. Plantar melanomas represent less than 5% of the total melanomas in caucasians, however they are responsible for more than a third of the tumors in Asians and are estimated as more than 50% of the tumors in African descent populations. Pathogenesis, risk factors and genetic characteristics are still controversial. Chronic trauma has been suggested by several authors to have a role in plantar tumor genesis, while others refute this. Early diagnosis is essential to improve prognosis, but it is challenging, due to its anatomical characteristics, being an underexamined site and by the presence of atypical clinical variants, such as amelanotic tumors. Dermoscopy improves the diagnosis of acral melanomas when the parallel ridge pattern is present, while the parallel furrow pattern is more frequent in plantar melanocytic nevi. Most of the available data regarding epidemiology, clinical features, dermoscopy and histopathology of plantar acral melanoma are from Asian, European and North American populations. Latin American and national data on this matter are scarce.

This is a retrospective, observational and analytical study, developed at the Dermatology Clinic of Hospital das Clínicas at UFMG, in which we evaluated the epidemiological, clinical features, dermoscopic and histopathological characteristics of plantar acral melanomas. The sample was chosen by convenience, in a time period from 2005 to 2020. 71 cases were identified, 48 were included for analysis and 36 had photographic documentation. The remaining 12 cases were admitted after of the primary lesion was removed and were included only for epidemiological, clinical (location) and histopathological analysis. Age, sex, occupation, phenotype, clinical features (location, size, delimitation), dermoscopy (patterns, structures and colors) and histopathological characteristics (Breslow thickness, presence of ulceration and mitotic rate), were analyzed for their associations.

We found a median age of 62.54 years and a predominance of females (62.5%). There was significant tendency for tumors to be located in the calcaneus ($p=0.076$) area, which can be demonstrated on the heat map. There was a significant association between delimitation and support, with supporting areas having a higher frequency of imprecise limits and areas without support, a higher frequency of precise limits ($p=0.002$).

The parallel ridges pattern, considered the most specific for diagnosing acral plantar melanoma, had a prevalence of 77.8% [CI95% 61% and 90%]. Polychromy was the most prevalent finding (94.4%). Breslow thickness had a median of 3.84 mm (± 3.11) in invasive lesions. The presence of ulceration, identified by histopathology ($p 0.013$) or dermoscopy ($p 0.047$), was associated with a higher Breslow thickness.

Limitations of this study includes its retrospective and unicentric nature, such as information bias. Despite this fact, to our knowledge this is the first study correlating poor delimitation to chronic trauma. It also contributes to the description of different dermoscopic findings prevalences in acral melanomas on the Brazilian population.

Key words: melanoma, acral melanoma, dermoscopy, plantar melanoma

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|---|----|
| Gráfico 1 - Teste Shapiro-Wilk para normalidade da idade | 66 |
| Gráfico 2 - Frequência relativa das profissões de cada participante (n=21) | 66 |
| Gráfico 3 - Frequência dos tumores de acordo com as subunidades anatômicas plantares (n=48)..... | 71 |
| Gráfico 4 - Prevalência dos achados dermatoscópicos..... | 72 |
| Gráfico 5 - Frequência relativa de tumores com limites precisos e imprecisos localizados nas áreas com e sem apoio (p=0,002) (n=35)..... | 74 |
| Gráfico 6 - Frequência relativa de tumores com limites precisos e imprecisos de acordo com a localização nas subunidades anatômicas (p=0,006) (n=35)..... | 74 |
| Gráfico 7 - Frequência de tumores <i>in situ</i> , finos e espessos de acordo com o índice de Breslow nas áreas com e sem apoio (n=36)..... | 74 |
| Gráfico 8 - Frequência de tumores <i>in situ</i> , finos e espessos de acordo com a delimitação do tumor (n=35) | 75 |
| Gráfico 9 - Frequência de tumores <i>in situ</i> , finos e espessos de acordo com a localização nas subunidades anatômicas (n=36) | 75 |
| Gráfico 10 - Associação entre presença do padrão serrilhado e os valores do índice de Breslow | 76 |
| Gráfico 11 - Associação entre presença de ulceração histopatológica e os valores do índice de Breslow | 76 |
| Gráfico 12 - Associação entre presença de ulceração à dermatoscopia e os valores do índice de Breslow | 77 |
| Gráfico 13 - Estadiamento pelo índice de Breslow de acordo com o tamanho do tumor (n=26)..... | 77 |

Gráfico 14 - Prevalência do padrão serrilhado nos tumores com limites precisos e imprecisos (n=35).....78

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Principais trabalhos brasileiros sobre melanoma acral | 26 |
| Tabela 2 – Estudos internacionais sobre melanomas acrais | 27 |
| Tabela 3 - Associação entre a prevalência esperada e a precisão requerida para cálculo amostral | 61 |
| Tabela 4 - Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos pacientes com melanoma acral | 69 |
| Tabela 5 - Estatística descritiva dos valores de índice de Breslow encontrados ... | 73 |
| Tabela 6 - Valores de p encontrados para as associações entre a presença dos padrões dermatoscópicos e a presença de apoio, subunidade de localização e delimitação | 78 |

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Padrões dermatoscópicos descritos nas lesões pigmentadas acrais.....42

Quadro 2 - Estruturas dermatoscópicas descritas nas lesões pigmentadas acrais .47

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Melanoma acral plantar apresentando parte nodular central e macular periférica: padrão bifásico | 35 |
| Figura 2 - Melanoma acral plantar hipomelanótico..... | 36 |
| Figura 3 - Corte histopatológico da região plantar | 51 |
| Figura 4 - Agrupamento de melanócitos na região da crista <i>intermedia</i> . Observar o espessamento dos processos dendríticos | 52 |
| Figura 5 - Participantes distribuídos por conjuntos | 64 |
| Figura 6 - Melanoma acral mal delimitado..... | 67 |
| Figura 7 - Melanoma acral bem delimitado..... | 68 |
| Figura 8 - Mapa de calor da localização dos tumores plantares | 71 |
| Figura 9 - Melanoma acral plantar localizado na lateral do pé e arco plantar, com boa delimitação, começa a se tornar mal delimitado ao se aproximar da região do calcâneo . | 82 |

LISTA DE ANEXOS

| | |
|--|-----|
| Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa..... | 101 |
| Anexo 2 - Formulário de avaliação dos participantes | 105 |
| Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido | 107 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCND1 - Ciclina D1

hTERT - *Human telomerase reverse transcriptase*

LMM - Lentigo maligno melanoma

MA – Melanoma acral

MES - Melanoma extensivo superficial

MLA - Melanoma lentiginoso acral

MN - Melanoma nodular

MNA - Melanomas não-acrais

NF1 - Neurofibromin 1.

PCP - Padrão de cristas paralelas

PDL-1 - *Programmed cell death protein-ligand 1*

PFI – Padrão fibrilar irregular

PID – Pigmentação irregular difusa

PSP – Padrão de sulcos paralelos

UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1- INTRODUÇÃO..... | 20 |
| 2- REVISÃO DA LITERATURA..... | 5 |
| 2.1 CLASSIFICAÇÃO..... | 5 |
| 2.2 EPIDEMIOLOGIA..... | 6 |
| 2.3 MICROAMBIENTE E BASES GENÉTICAS..... | 12 |
| 2.4 CLÍNICA..... | 14 |
| 2.5 DERMATOSCOPIA..... | 18 |
| 2.6 HISTOPATOLOGIA..... | 30 |
| 2.7 TRATAMENTO..... | 34 |
| 3- OBJETIVOS..... | 36 |
| 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 36 |
| 3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO..... | 36 |
| 4- METODOLOGIA..... | 37 |
| 4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 40 |
| 5- RESULTADOS..... | 44 |
| 5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS..... | 44 |
| 5.2 ASSOCIAÇÕES ESTATÍSTICAS..... | 53 |
| 6- DISCUSSÃO..... | 59 |
| 7- CONCLUSÃO..... | 67 |
| 8- REFERÊNCIAS..... | 69 |
| 9- ANEXOS..... | 81 |
| 9.1 ANEXO 1..... | 81 |

| | |
|------------------|----|
| 9.2 ANEXO 2..... | 85 |
| 9.3 ANEXO 3..... | 87 |

1 INTRODUÇÃO

Melanomas são tumores malignos originados a partir de células melanocíticas usualmente com comportamento biológico agressivo e altas taxas de letalidade.¹ A partir de diferenças clínicas, epidemiológicas e histopatológicas, foram categorizados em três subtipos por Clark, *et al* em 1969²: melanoma extensivo superficial (MES), melanoma nodular (MN) e lentigo maligno melanoma(LMM).³

Em 1976, Reed *et al.* descreveram um novo subtipo que se distinguia dos anteriores pelo local de incidência, epidemiologia e histopatologia: o melanoma lentiginoso acral (MLA).⁴ Os MLA foram caracterizados pela localização – palma, planta e leito ungueal – e por critérios histológicos: fase preliminar de crescimento radial de células lentiginosas atípicas, crescimento expansivo na derme papilar ou crescimento vertical na derme reticular, infiltrado inflamatório linfocítico, sinais de regressão e citologia aberrante: células alongadas ou epitelioides.⁵

Apesar desta definição, uma grande fonte de controvérsia foi o fato de que nem todos os melanomas originados nas regiões acrais apresentavam estes critérios histológicos. Uma porcentagem dos casos se apresentam histologicamente como MES ou MN. Diante disso, foi proposta a terminologia melanoma acral (MA) para todo melanoma originado em área de pele glabra, ou seja, aquele que não contém folículos pilosos – palmas, plantas e leito ungueal.⁶ Os MA são raros: respondem por menos de 5% do total de casos de melanoma.⁷ Contudo, são os mais frequentes nas populações não caucasianas.⁸

O acometimento de áreas protegidas da exposição solar crônica, a ausência de história familiar de melanoma, alta taxa de mortalidade e a alta incidência proporcional nas populações negras e asiáticas foram constatações que se seguiram ao reconhecimento dos MA como subgrupo distinto.^{5,9}

Desde os primeiros trabalhos com melanomas localizados nas regiões acrais, o trauma recorrente foi aventado como um possível fator de risco. Em 1967, Lewis estudou a diferença de incidência de melanoma plantar entre tribos de Uganda que não usavam calçado e aquelas que andavam com os pés descalços.¹⁰ Até o momento, diversos outros estudos foram conduzidos tentando elucidar a questão, que permanece controversa.^{7,11-15}

O diagnóstico precoce é chave principal para o tratamento e melhora da sobrevida em todos os pacientes com melanoma.¹ A dificuldade em se encontrar fatores de risco consistentes que permitissem o acompanhamento mais rigoroso para subgrupos populacionais, a exemplo do que é feito para os pacientes com múltiplos nevos melanocíticos sob risco de MES, tornou-se um desafio adicional no diagnóstico precoce dos MLA. No início da década de 1990, foi proposto por Saida, *et al*, um algoritmo que auxiliasse a diferenciação entre lesões plantares melanocíticas benignas (nevos) e melanomas como tentativa de melhorar a acurácia diagnóstica. Este era baseado no tamanho da lesão: lesões plantares adquiridas com mais de 7 milímetros deveriam ser biopsiadas pelo risco de melanoma.⁹

A conduta baseada no tamanho da lesão criou parâmetros para condução dos casos iniciais. No entanto, a necessidade de realizar o diagnóstico diferencial entre os nevos melanocíticos e melanomas com menos de 7 milímetros de diâmetro ainda não havia sido solucionada.

A dermatoscopia, também chamada de microscopia de superfície é um método para visualização de estruturas abaixo do estrato córneo a partir de um aparelho portátil que possui mecanismos ópticos tanto para amplificação da imagem, quanto para redução da reflectância do estrato córneo. Descrita na década de 1990, trouxe inestimável contribuição para o diagnóstico das lesões pigmentadas, incluindo as acrais.^{16,17} A pele volar é marcada por dermatóglifos (impressões digitais), compostas por sulcos e cristas. Ao exame

dermatoscópico, foi identificado que os nevos tendem a acumular pigmento ao longo dos sulcos, determinando um padrão denominado sulcos paralelos (PSP), enquanto os melanomas acumulam pigmento na região correspondente às cristas – padrão de cristas paralelas (PCP).^{18,19} A descrição destes aspectos contribuiu para a distinção precoce do melanoma, entretanto, sua sensibilidade e especificidade ainda permanecem controversas na literatura. Posteriormente, outros achados dermatoscópicos foram identificados e associados a nevos e melanomas da pele volar, que podem refletir a localização da lesão, sua profundidade ou até mesmo o seu comportamento biológico.²⁰ A crescente literatura a respeito do tema tem contribuído para fortalecer as inferências histológicas realizadas a partir das imagens dermatoscópicas e aumentar a acurácia na condução dos pacientes com lesões pigmentares plantares.

O tratamento de escolha para o sítio primário é a cirurgia. Os grandes estudos para determinação das margens cirúrgicas de segurança excluíram os MA dos protocolos de pesquisa.²¹ A alta taxa de recorrência descrita em algumas séries levanta questionamentos sobre as margens preconizadas atualmente.^{21,22}

A doença localmente avançada – acometimento linfonodal - pode ser tratada com indutores da resposta imune contra o tumor, numa tentativa de reduzir a frequência de metástases à distância e aumentar a sobrevida. Drogas como os inibidores PDL-1 (*programmed cell death protein-ligand 1*) são utilizadas com esse intuito. Entretanto, os MA apresentam menor expressão de PDL-1 do que outros subtipos.²³

Situação semelhante ocorre no tratamento da doença metastática. As principais drogas, além dos indutores de resposta imune citados anteriormente, são os inibidores de BRAF e MEK. A maioria dos casos de MA são negativas para as mutações em BRAF, NRAS e NF1 (Neurofibromin 1).²³ Apesar de apresentarem maior frequência de mutações em KIT

do que outros subtipos,^{24,25} o uso de inibidores desta mutação não foi tão eficaz quanto se poderia esperar.²³

Os desafios no diagnóstico e tratamento dos MA, especialmente plantares, se refletem no pior prognóstico quando comparado aos outros subtipos de melanoma.²⁶ Embora o MLA seja o responsável por mais da metade dos casos de melanoma nos negros,²⁷ praticamente toda pesquisa científica disponível sobre o tema foi realizada em populações predominantemente caucasianas ou asiáticas. É preciso ressaltar que ainda são poucos e escassos os estudos em populações como a nossa, com característica de ampla miscigenação racial, quanto aos aspectos epidemiológicos, dermatoscópicos, clínicos e histopatológicos do MA. Além disso, fatores culturais, nível educacional formal e educação em saúde são outras variáveis com características muito particulares da nossa população e que podem influenciar na evolução da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada uma pesquisa na base de dados MEDLINE, através do mecanismo de busca Pubmed, e na base LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), em 23/06/2020, 13/01/2021 e 22/09/2021. Foram utilizados os descritores: *melanoma, melanoma acral, melanoma acral plantar, dermatoscopia*. Os descritores foram utilizados em conjunto e separados. Foram utilizados como filtros um período de 30 anos e apenas trabalhos em humanos. Busca ativa nas referências bibliográficas dos artigos encontrados também foi realizada. Artigos de importância histórica com mais de 30 anos, ou citados frequentemente nas referências foram utilizados de acordo com seu uso e importância na literatura vigente.

2.1 CLASSIFICAÇÃO

Os MA são considerados, pela maioria dos autores, como aqueles que acometem as áreas de pele glabra, ou seja, que não possui folículos pilosos.⁶ Poucos autores incluem os melanomas originados no dorso das mãos e pés – pele pilosa - nos estudos de MA.²⁸ O termo MLA, embora também seja amplamente utilizado como sinônimo de MA, reflete um subtipo histológico específico de melanoma que ocorre nas áreas de pele glabra. Outros subtipos histológicos como o MES ou MN, embora com menor frequência, também podem acometer as áreas volares.²⁹ Os melanomas das regiões dorsais das mãos e dos pés se diferem dos MA em termos epidemiológicos, histopatológicos, dermatoscópicos e genéticos.³⁰ Os pacientes com melanoma dorsais possuem menor média de idade, são predominantemente caucasianos, possuem habitualmente histologia compatível com MES, possuem mutações em BRAF e história importante de exposição à radiação ultravioleta (UV).³⁰ Todas estas características

reforçam a divisão e classificação dos MA como entidade distinta. Alguns dados sugerem ainda, que os melanomas palmoplantares podem constituir uma categoria distinta em relação aos melanomas do aparelho ungueal, mas são necessárias mais evidências que reforcem esta teoria.³⁰

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O MA é uma entidade rara, com incidência estimada de 0,3/100.000 por ano.^{3,19} Representa a maior parte dos casos de melanoma em populações que não apresentam os fatores de risco clássicos para melanoma— fototipo baixo, número aumentado de nevos melanocíticos, história de queimaduras solares e história familiar do tumor – como os negros e os orientais.^{9,28,31,32} Os MA correspondem a cerca de 50% dos casos de melanoma na população asiática.²⁷ Estima-se que seja ainda mais prevalente entre negros.³³ Nos caucasianos, o MA tem uma prevalência relativa menor, 2 a 13% .³ No Brasil, o número de estudos é escasso, sendo que a maior casuística publicada, encontrou uma taxa de prevalência de MA de 13,2% (n= 3.878) entre os casos totais de melanoma.³⁴ Apesar das diferenças marcantes quando observadas a incidência relativa, o MA tem a característica única dentre todos os outros subtipos de melanoma de apresentar a mesma incidência absoluta em todas as etnias.^{3,8,27,33,35,36} Dentre os MA, os plantares são os mais frequentes em relação aos ungueais e palmares³⁷ e podem responder por mais de dois terços dos casos.²⁶ Apesar da superfície plantar corresponder a apenas 2% da superfície corporal, é o local com maior incidência de melanoma na população japonesa, com 28,2% dos casos diagnosticados.³⁸ As principais características epidemiológicas e histopatológicas dos principais trabalhos nacionais (Tabela 1) e internacionais (Tabela 2) estão dispostas à seguir.

Tabela 1 – Principais trabalhos brasileiros sobre melanoma acral

| | Período de tempo | N total | Sexo | Idade média ao diagnóstico (em anos) | Porcentagem MLA (histologia) | Breslow médio (em milímetros) |
|--|-------------------------|----------------|----------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Maia <i>et al</i> , 2003* ³⁹ | 1993-2001 | 57 | M: 31 (56,4%) H: 26 (45,6%) | 66,8 | 24,8 | 4,83 |
| Nunes <i>et al</i> , 2018 ³⁴ | 1997-2014 | 529 | M: 294 (55,8%) H: 233 (44,2%) | 65,4 | 43,3 | 5,0 |
| Mendes <i>et al</i> , 2019 ⁴⁰ | 2000-2014 | 201 | M: 117 (58,2%) H: 84 (41,8%) | 64 | 67,2 | 12,2 |
| Caetano <i>et al</i> , 2020* ⁴¹ | 2018-2019 | 10 | M: 7 (70%) H: 3 (30%) | 53,2 | 40 | 3,89 |
| De Castro e Souza <i>et al</i> , 2021 ⁴² | 1997-2016 | 45 | M: 31 (68,89%) H: 14 (31,11%) | 68,71 | 91,11 | 5,09 |
| Total | | 842 | M:480 (57,2%) H:360 (42,8%) | 63,6 | 53,28 | 6,2 |

*O estudo não realizou diferenciação entre melanomas plantares, palmares e subungueais ou se foram incluídos melanomas das regiões dorsais.
MLA: melanoma lentiginoso acral

Tabela 2 – Estudos internacionais sobre melanomas acrais

| Publicação | N | Idade média | Sexo | Breslow médio (mm) | MLA (%) | Ulceração (%) |
|--------------------------------------|----------|--------------------|-------------------------------|---------------------------|----------------|----------------------|
| Slingluff 1990 ⁴³ | 123 | 56,7 | M:88 (48%) H:97 (52%) | 2,64 | 45 | 55 |
| Saida 1990 ⁹ | 151 | - | - | - | 60,4 | - |
| Metzger 1998 ²⁹ | 83 | 59,8 | M:51 (61,4%) H:32 (38,6%) | - | 55,5 | - |
| Kuchelmeister 2000* ²⁸ | 112 | 55,2 | M: 68 (60,7%) H:44 (39,3%) | - | 80,7 | 43,3 |
| Phan 2007 ⁴⁴ | 121 | - | - | 2,5 | - | 36 |
| Nagore 2009 ³² | 46 | 65,5 | M: 26 (54,3%) H:21 (45,7%) | 2,94 | 58,2 | 74,2 |
| Rex 2009* ⁴⁵ | 89 | 61,6 | M: 56 (62,9%) H:33 (37,1%) | 2,8 | 50,6 | 40 |
| Lallas 2014 ⁴⁶ | 99 | 68 | M: 39 (39,4%) | 2,2 | - | - |

| | | | | | | |
|-----------------------------|------|------|---------------------------------|------|-------|-------|
| | | | H:60 (60,6%) | | | |
| Lallas 2015 ²⁰ | 131 | 67,7 | M: 81 (61,8%) H:50 (38,2%) | 2,67 | - | - |
| Lv 2016 ⁴⁷ | 142 | 62 | M: 58 (40,8%) H:84 (59,2%) | 4,9 | 85,9 | 47,9 |
| Sheen 2017 ⁴⁸ | 153 | 68 | M: 86 (56,2%) H:67 (43,8%) | 4,1 | - | 34,7 |
| Carrera 2017 ⁴⁹ | 269 | - | M: 163 (60,6%) H:106 (39,4%) | 3,1 | 61,3 | 33,3 |
| Ozdemir 2018* ⁵⁰ | 70 | 61,2 | M: 38 (54,3%) H:32 (45,7%) | 3,84 | - | 39,1 |
| Csányi 2020 * ⁵¹ | 176 | 66,2 | M: 98 (55,7%) H:78 (44,3%) | 3,86 | 100** | 71,59 |
| Total | 1653 | 62,9 | M: 852 (54,8%) H:704 (45,2%) | 3,23 | 66,4 | 47,5 |

*Trabalhos que incluíram melanomas da região dorsal dos pés –dado ausente no trabalho. ^{9,20,28,29,32,34,40,43-51}

**Autores excluíram melanomas em localização acral com outros subtipos histológicos

A maioria das séries reporta uma predominância discreta de pacientes do sexo feminino, mas com maior índice de Breslow e pior prognóstico entre os homens.^{20,45} Os pacientes com MA apresentam uma maior média de idade ao diagnóstico em relação aos MES e MN, com média de idade variando entre 61,6 e 67,7 anos.^{3,20,23,28}

A patogênese dos MA permanece controversa.²⁵ A radiação UV parece não estar implicada.⁴⁴ Outros fatores de risco como fototipo baixo, grande número de nevos melanocíticos e queimaduras solares na infância também não foram estatisticamente relacionados.³² Nenhum caso familiar de MA foi descrito até o momento.³² A etiologia pode ser multifatorial.²² Embora o trauma permaneça como um dos fatores de risco possíveis,³⁵ um grupo de pesquisadores não encontrou diferença de incidência entre as regiões plantares de estresse mecânico e as poupadas.⁵² Estudos realizados na África comparando populações rurais, habitualmente mais expostas a traumas, pelo hábito de não usar calçados, e populações urbanas, não encontraram diferenças significativas.³³ Porém outros estudos mais recentes, encontraram um incidência significativamente maior dos MA nas áreas de apoio das plantas, fortalecendo novamente a hipótese que o trauma possa estar implicado na patogênese.^{11,14,48,53} Pacientes que relatam história de trauma associado ao surgimento do tumor apresentam maior índice de Breslow no momento do diagnóstico. A crença, por parte do paciente, que a lesão inicial advém do trauma, parece retardar a busca por auxílio médico e, conseqüentemente, piorar o prognóstico.¹²

Outros fatores de risco aventados na literatura incluem consumo de álcool, grande massa corpórea e exposição a defensivos químicos agrícolas, porém sem confirmação em trabalhos posteriores.^{7,54} Foi relatado risco aumentado de neoplasias malignas extracutâneas nos pacientes com MA, como carcinoma de cólon.^{25,32}

Os MA possuem pior prognóstico do que os melanomas de outros sítios anatômicos.^{21,26,47} Dentre os MA, os plantares parecem ter prognóstico ainda mais

reservado.²⁶ Ainda não está totalmente claro se o pior prognóstico se deve unicamente ao atraso diagnóstico, que é extremamente comum neste subtipo de melanoma, ou se há um comportamento biológico mais agressivo. Cust *et al* analisaram 1413 melanomas e concluíram que o atraso no diagnóstico foi provavelmente o responsável pelo pior prognóstico.⁵⁵ De maneira similar, outro grupo de pesquisa relatou a mesma sobrevida em relação ao MES e LMM quando pacientes com tumores no mesmo estágio/profundidade são comparados.³ Quando analisamos apenas a localização, sem levar em conta os subtipos de melanoma, o prognóstico é melhor para os localizados nos membros, em relação àqueles localizados na cabeça e tronco.⁵⁶ Entretanto, estudos mais recentes tem relatado o subtipo histológico MLA como um fator de mau prognóstico isolado, mesmo quando ajustadas as amostras por estágio/profundidade do tumor.^{21,26}

O atraso no diagnóstico dos MA está bem estabelecido na literatura.^{21,51} O acometimento de uma área que é frequentemente pouco inspecionada tanto pelo médico⁵⁷ quanto pelo próprio paciente, que pode ter limitações para o auto-exame devido a faixa etária mais alta, pode dificultar o diagnóstico precoce.⁶ Pacientes negros, com menor nível educacional e menor *status* socioeconômico têm pior prognóstico, provável reflexo da maior dificuldade de acesso, menor qualidade de assistência médica e menor educação em saúde.^{34,43,58}

A sobrevida para pacientes com MA é muito variável nos dados encontrados na literatura – 53,3 a 82,6% em cinco anos e 27,4 a 67,5% em 10 anos.⁴⁷ Um estudo realizado no Brasil encontrou uma taxa de sobrevida de 51,7% em cinco anos, ainda menor do que as relatadas anteriormente.³⁴ Os principais fatores prognósticos já identificados na literatura são índice de Breslow, linfonodo sentinela positivo, ulceração, índice mitótico, nível de Clark IV/V, presença de invasão vascular e tempo de evolução da lesão superior a 2,5 anos.^{34,47} Entretanto, dados sobre as populações latino-americanas e ibéricas ainda são escassos,⁴²

embora um atraso diagnóstico significativo já tenha sido relatado numa série espanhola.⁵⁹ Nos Estados Unidos, o pior prognóstico descrito para os pacientes afrodescendentes em relação aos caucasianos parece decorrer do maior atraso diagnóstico e não de fatores biológicos⁶⁰, embora recentemente tenha sido descrita maior taxa de amputação nos negros, mesmo para tumores ajustados para índice de Breslow.⁶¹

2.3 MICROAMBIENTE E BASES GENÉTICAS

Todos os precursores de melanócitos se originam da crista neural. Os melanoblastos migram e colonizam a pele em desenvolvimento. Na pele pilosa, os melanoblastos predominam, sobretudo, nos folículos pilosos, de onde podem se diferenciar em melanócitos ou permanecer como células-tronco. Na pele glabra, os precursores de melanócitos foram identificados na porção secretória da glândula sudorípara écrina.³⁵ Melanoblastos amelanóticos na derme também podem ser outra fonte de precursores, que se desenvolvem sobre o estímulo molecular adequado.³⁵

Além da diferenciação melanocítica, a interação com outras células e fatores também tornam o microambiente da pele glabra distinto. A pele das plantas e palmas apresenta expressão gênica própria, se comparada à pele pilosa. Como exemplo, temos a expressão das citoqueratinas 6, 9 e 16 nas regiões acrais. A redução da expressão da citoqueratina 9, por exemplo, pode levar à hipopigmentação acral em camundongos. Esta é uma evidência que o microambiente pode interferir na função e proliferação dos melanócitos.³⁵

Em bases genéticas, os MA são amplamente distintos dos demais melanomas cutâneos.^{23,62,63} Em alguns aspectos, se assemelham mais aos melanomas de mucosas.^{62,64} Genomicamente, uma proporção significativa – 38 a 55% dos casos - será do tipo selvagem

(*wild type*) para as três mutações mais frequentemente associadas a melanomas: BRAF, NRAS e NF1.²³

Uma das primeiras diferenças identificadas nos MA em relação aos melanomas não-acrais (MNA) foi a prevalência aumentada das mutações de KIT: mutado em até 40% dos casos de MA em algumas séries e em menos de 10% nos MNA.^{8,24} Por outro lado, outros autores encontraram prevalência de mutação de KIT próximas de 10% nos MA.^{25,64}

Embora mutações em CCND1(Ciclina D1) tenham sido descritas em diversos tumores malignos, seu papel no desenvolvimento dos melanomas permanece obscuro. Estudos identificaram amplificação frequente deste gene nos MA. De forma interessante, melanócitos aparentemente normais que estão além dos limites do melanoma também apresentaram ampliações em CCND1, criando uma concepção de um campo de células com potencial formação de melanoma e sugerindo que estas ampliações podem ser um evento precoce no desenvolvimento dos melanomas na pele glabra. As alterações de CCND1 foram mais frequentemente observadas nos tumores negativos para mutações em BRAF e RAS.^{23-25,65,66}

A ativação da transcriptase reversa da telomerase humana (*human telomerase reverse transcriptase* - hTERT) parece ser necessária para a imortalização dos melanócitos, assim como a inativação da via p16INK4a-Rb.^{24,64,67,68} Mutações no mecanismo do alvo da rapamicina também foram mais comuns nos MA.³⁰

Em diferentes estudos, mutações em BRAF foram encontradas em cerca de 20% a 30% dos MA.^{23,63,69} Nos melanomas das áreas dorsais de pés e mãos, cronicamente expostos ao sol, a prevalência de mutação de BRAF chega a 75%.^{30,63} A identificação desta mutação é importante pelo contexto de tratamento atual da doença metastática. As taxas de mutação variáveis na literatura podem refletir mutações não testadas e heterogeneidade de linhagens intra-tumorais.⁷⁰ Embora a identificação de mutações em BRAF seja importante para a

condução dos casos, não podem ser utilizadas para o diagnóstico diferencial com nevos, pois lesões melanocíticas benignas podem apresentar tais mutações.²⁴

Classicamente, os melanomas são tumores que apresentam carga de mutações somáticas bem mais elevada do que outras neoplasias malignas, enquanto a maioria dos tumores apresentam uma carga de 33 a 66 genes com mutações, nos melanomas esse número pode chegar a 135.⁸ No entanto, os MA são bastante distintos dos demais subtipos nesse aspecto: apresentam taxas de mutação mais baixas, similares às de tumores em órgãos como cérebro, colón e mama.⁸ Uma das possíveis explicações para esse fato é a ausência de exposição a agentes externos mutagênicos, como a radiação UV na patogênese dos MA.⁶⁴

Entretanto, as mutações estruturais somáticas, como deleções, translocações e duplicações, são mais prevalentes nos MA do que nos outros melanomas cutâneos.^{22,23,64,65} Provavelmente como reflexo dessas alterações genômicas singulares, os MA são muito dependentes do microambiente e difíceis de se produzir linhagens celulares para estudos.²² Muitas das tentativas de se obter linhagens celulares são frustradas por contaminação fúngica e também não existem modelos murinos transgênicos específicos para MA.²² São situações que tornam ainda mais desafiador o entendimento da patogênese dos MA, assim como o desenvolvimento de novas terapias.

2.4 CLÍNICA

Os MA provavelmente ocorrem *de novo*. Existem poucas evidências de MLA associados histologicamente a nevos e o surgimento de um melanoma em um nevo plantar pré-existente ainda não foi descrita na literatura.²⁷ Os pés são até 10 vezes mais acometidos por melanomas (plantares e ungueais) que as mãos (palmares e ungueais).⁶⁰ Os MA plantares são mais prevalentes do que os ungueais, correspondendo a 68,5% e 23,3% respectivamente, e os palmares a 8,2%.^{26,36} O diagnóstico precoce é essencial para o tratamento eficaz dos

melanomas, reduzindo a mortalidade associada. Apesar disso, as áreas acrais não são rotineiramente examinadas por médicos, estima-se que menos de 5% dos profissionais incluam a região em suas avaliações habituais.^{49,59,71,72}

A maioria dos MA, assim como o MES e o LMM, apresentam um padrão bifásico de crescimento: um componente radial e um vertical. Durante a fase de crescimento radial, as lesões são maculares, com tonalidades que variam do castanho ao preto e apresentam bordas usualmente irregulares. A fase de crescimento vertical é representada por pápulas e nódulos, por vezes verrucosos e frequentemente ulcerados.^{6,23,73} (Figura 1)

Figura 1 - Melanoma acral plantar apresentando parte nodular central e macular periférica: padrão bifásico



Variantes clinicamente atípicas, como os MA amelanóticos ou hipomelanóticos (Figura 2), representam um desafio diagnóstico adicional, são biologicamente mais agressivos⁷⁴ e relativamente mais frequentes dentre os MA, com a prevalência em algumas séries alcançando porcentagens de 24 até cerca de um terço dos casos.^{23,44,50,75,76} As lesões de MA frequentemente se ulceram, principalmente na fase de crescimento vertical, e em algumas

séries, como de Lv. *et al*, com 142 pacientes, quase metade (47,9%) dos casos apresentavam ulceração.⁴⁷ A ulceração nos melanoma parece decorrer mais de um fenômeno biológico, proliferação desenfreada e necrose, entretanto, nos MA o fator mecânico poderia contribuir para acelerar esse processo e aumentar a porcentagem de lesões ulceradas.⁶⁰

Figura 2 - Melanoma acral plantar hipomelanótico



Outro fator complicador na condução destes pacientes é que algumas lesões apresentam aspecto clínico e dermatoscópico típico de MA, porém os achados histopatológicos não são suficientes para confirmar o diagnóstico clínico. Alguns autores empregam o termo melanose plantar atípica para lesões com esse perfil.⁷⁷

A suspeita clínica de MA é imprescindível para realizar diagnósticos mais precoces e melhorar o prognóstico, pois mais de um terço da população pode possuir algum tipo de lesão pigmentada na região plantar.^{9,78} Desde a década de 1990, o tamanho das lesões melanocíticas acrais foi sugerido como parâmetro importante para a condução dos casos: lesões adquiridas com mais de 7 mm de diâmetros eram excisadas.⁹ A regra do ABCDE (A assimetria; B bordas; C coloração; D diâmetro; E evolução) é a mais difundida e consagrada

para o diagnóstico de melanoma, entretanto não foi sistemicamente avaliada para a localização acral.^{35,65} Um novo método proposto especificamente para este sítio está sendo estudado, o CUBED: lesão pigmentada (“*Coloured lesion*”), diagnóstico incerto (“*Uncertain diagnosis*”), sangramento (“*Bleeding*”), crescimento (“*Enlargement*”) e atraso na cicatrização (“*Delay in healing*”).³⁵

Os melanomas plantares são diagnosticados erroneamente com mais frequência do que os melanomas do dorso dos pés.²⁹ Os diagnósticos incorretos podem apontar nevos melanocíticos, verrugas virais, gangrena, pé diabético e infecções fúngicas, entre outros.^{35,72} Numa série de casos, 26% dos MA tiveram outras hipóteses clínicas que não o melanoma e 85% dos diagnósticos incorretos foram feitos por médicos não-dermatologistas.²⁹ Esse dado é ainda mais importante quando consideramos que apenas 27% dos pacientes com MA procuram um dermatologista como primeira opção de auxílio médico.^{29,79}

Diversos estudos têm mostrado resultados convergentes quanto à localização preferencial dos MA na superfície plantar comparando com o palmar e ungueal. Desde os primeiros relatos, observou-se a alta incidência na região do calcâneo.⁵ Quando analisada toda superfície plantar, os MA apresentam maior preferência pelas zonas de apoio, ou seja, de estresse mecânico crônico, como o calcâneo, o meio do pé e a porção de apoio do antepé, em relação ao arco plantar e as outras regiões como porção interdigital e a lateral dos pés abaixo da linha de Wallace, que demarca a delimitação entre a pele pilosa e a pele glabra.^{7,13,14,31,34,48,49,73} Além da localização preferencial nas áreas de trauma crônico, foi descrito que os MA apresentam maior eixo de crescimento ao longo dos sulcos causados pelo apoio. Este achado sugere que o estresse físico poderia ter um papel no padrão de crescimento apresentado pelo tumor.²³

2.5 DERMATOSCOPIA

A dermatoscopia, também chamada microscopia de superfície, é um método para visualização de estruturas abaixo do estrato córneo a partir de um aparelho portátil que possui mecanismos ópticos tanto para amplificação da imagem, quanto para redução da reflectância do estrato córneo. Descrita na década de 1990, melhorou a acurácia diagnóstica dos tumores de pele, incluindo as lesões pigmentadas acrais. Devido ao arranjo único da pele volar, lesões melanocíticas nessas áreas exibem padrões dermatoscópicos diferentes daqueles encontrados na pele não-glabra.⁴⁴

A pele glabra apresenta estruturas anatômicas especiais denominadas dermatóglifos, composta por cristas (porções elevadas) e sulcos (porções deprimidas). A avaliação dermatoscópica de como o pigmento se distribui nestas estruturas foi descrita como uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial entre nevos melanocíticos e melanomas.^{16,17,19,80} Saida *et al* associaram o PSP, no qual o pigmento se encontra preferencialmente nos sulcos, a lesões benignas, enquanto o PCP, onde o pigmento situa-se preferencialmente nas cristas, estaria relacionado ao melanoma.¹⁹ Ao longo dos anos, outros estudos confirmaram essa associação.^{27,31,46,81} Eventualmente, quando houver dúvida quanto a localização do pigmento, o teste da tinta de caneta pode ser útil para ajudar a distinguir se o pigmento está situado nos sulcos ou nas cristas.⁸²

O PSP apresenta variantes relacionadas ao local da planta acometido. O padrão em treliça é formado por linhas de pigmento acumulados nos sulcos, que se unem num arranjo entrelaçado. Ocorre principalmente na região do arco plantar. O padrão fibrilar regular decorre da dispersão do pigmento acumulado no sulco através da camada córnea, visto como múltiplas linhas finas, delicadas e de tamanho similar em ângulo perpendicular aos sulcos e cristas, e ocorre mais frequentemente nas regiões de pressão da superfície plantar.^{19,27} Mais da metade dos nevos melanocíticos plantares adquiridos apresentam o PSP ou treliça; 30%

apresenta o padrão fibrilar regular e em mais de 75% dos nevos melanocíticos identifica-se um destes três padrões.^{19,27,83} Outras variantes menos frequentes do PSP são o padrão em dupla-linha ou escada, na qual o sulco está margeado bilateralmente por duas linhas finas de pigmentos, e o padrão em linha pontilhada, no qual o sulco está margeado uni ou bilateralmente por colunas de pontos de pigmentos regulares e ovalados.¹⁹ Além destas variantes, outros padrões dermatoscópicos associados a nevos melanocíticos acrais são o globular, em ervilha, o homogêneo e o de transição, caracterizado por rede pigmentar na área de pele pilosa da lesão e PSP na área de pele glabra. Entretanto, estima-se que estes estejam presentes em menos de 5% dos casos.²⁷

As características dermatoscópicas dos nevos melanocíticos plantares congênitos parecem ser diferentes das lesões adquiridas. O padrão mais frequentemente observado é o globular (mais de 50% dos casos), seguido pelo PSP e pigmentação difusa.⁸⁴ Além disso, os nevos congênitos plantares são usualmente mais escuros, maiores e mais assimétricos. O PCP também pode ser observado ocasionalmente nessas lesões benignas.^{84,85}

O padrão mais prevalente associado aos melanomas é o de cristas paralelas, no qual o pigmento se acumula na parte mais elevada e larga dos dermatóglifos.^{19,27,73,83} Em algumas séries de casos, mais de 80% dos melanomas apresentavam o PCP,^{19,81} com sensibilidade de 86%, especificidade de 99% e valor preditivo positivo de 93% para o diagnóstico de MA. No entanto, Lallas *et al* em duas séries com 118 e 131 pacientes com MA relataram a presença do PCP em 65,3% e 38,2%, respectivamente.^{20,46} Essa diferença apontando para uma sensibilidade menor do que a anteriormente descrita pelo grupo japonês ainda é fonte de divergência na literatura, sendo necessário estudos adicionais. Já os dados sobre o padrão dermatoscópico acral mais prevalente nos MA na nossa população, com suas peculiaridades próprias, são escassos, uma vez que os principais trabalhos publicados não possuem esse enfoque.

Nos melanomas maculares, o PCP pode se estender por toda a lesão.¹⁹ Entretanto, nos casos mais avançados e com áreas nodulares pode estar presente apenas focalmente.²⁷ A prevalência do PCP parece ser maior nos casos de MA “*in situ*” em relação aos tumores avançados.⁴⁶ Diante da presença de PCP é necessário avaliar a exérese da lesão, embora esse padrão possa ser identificado também em algumas lesões benignas,²⁰ como as manchas melanóticas raciais, as pigmentações acrais por para-fenilenediamina e da síndrome de Peutz-Jeghers, as pigmentações secundárias ao uso de drogas quimioterápicas, o hematoma subcórneo, as verrugas plantares e os nevos congênitos plantares.^{20,27,85-87}

A pigmentação irregular difusa (PID) que pode variar de tons de marrom ao cinza e preto, está associada principalmente aos MA avançados, nos quais pode ser encontrada em mais de 90% dos casos.^{19,46} Geralmente tem um caráter assimétrico e não respeita a arquitetura dos dermatóglifos. O valor preditivo positivo e acurácia do PCP é maior do que da PID para o diagnóstico do MA.⁸⁰

O padrão fibrilar irregular (PFI) apresenta linhas grosseiras e desiguais perpendicularmente dispostas em relação aos sulcos e cristas e pode estar presente nas lesões de MA.^{19,20} Ao contrário da sua variante benigna, o padrão fibrilar regular, que geralmente ocupa toda a lesão, o PFI costuma ser encontrado focalmente nos MA.¹⁹

O padrão serrilhado é composto por pigmentação denteada, semelhante a estrias irregulares, na periferia do tumor.⁸⁸ O padrão em “favo de mel” formado por pigmento ao redor das aberturas dos ductos écrinos, é constituído por células pagetoides e aumento de pigmento na epiderme, delimitados por uma rede mais clara, formada pelos sulcos, geralmente nas regiões laterais das plantas, dando o aspecto típico que dá nome ao padrão. Embora seja pouco frequente, também está relacionado ao MA.⁸⁹ (Quadro 1)

Os MA mais avançados também podem apresentar achados dermatoscópicos presentes nos melanomas de outras áreas corporais, como borrões e glóbulos irregulares,

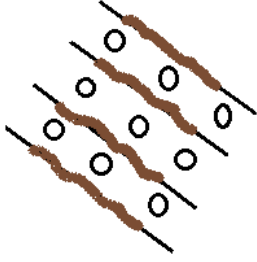

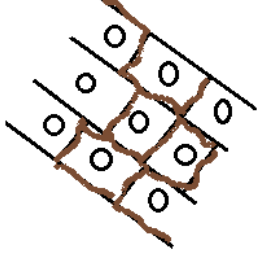

estrias radiais, véu cinza azulado, áreas vermelho leitosas, policromia, assimetria, regressão, ulceração e vasos polimórficos.^{27,73,88} (Quadro 2)

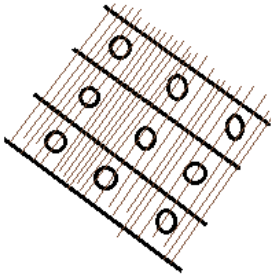

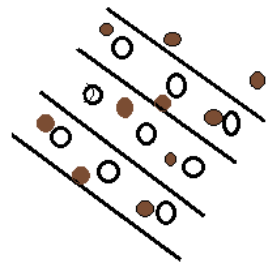

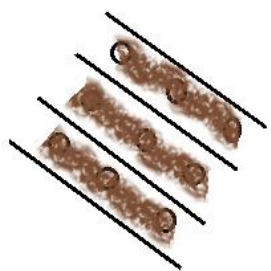
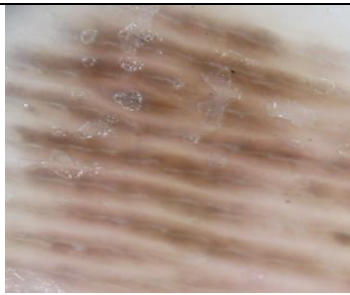
Os MA amelanóticos podem representar um desafio diagnóstico não apenas clínico mas também dermatoscópico, pela relativa ausência desses padrões dermatoscópicos anteriormente mencionados. A presença de vasos polimórficos pode ser a única alteração presente nas lesões iniciais, mas um padrão de cristas paralelas avermelhadas já foi descrito, resultante de eritema e vasos sanguíneos puntiformes localizados na região da crista.^{31,50,73,76} Como o MA amelanótico, assim como os dos demais sítios anatômicos, são usualmente hipomelanóticos e, não verdadeiramente amelanóticos, a evidência de qualquer resquício de pigmento, muitas vezes identificado apenas à dermatoscopia também contribui para o diagnóstico.⁷⁶

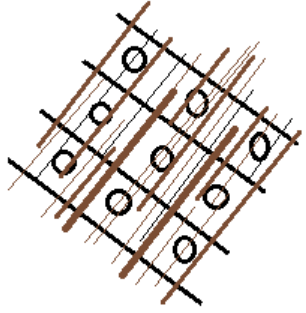
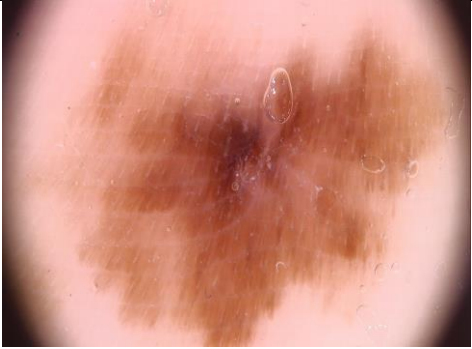

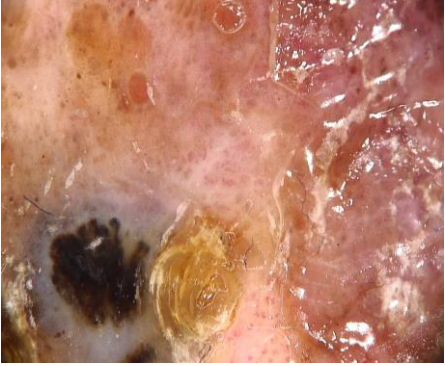
A técnica de dermatoscopia requer treinamento e atualizações constantes, mesmo dentre dermatologistas que realizam o exame, a taxa de biópsias desnecessárias pode chegar a 40%.⁵⁷ Dentre os padrões que mais confundem os examinadores destaca-se o padrão fibrilar regular.⁵⁷

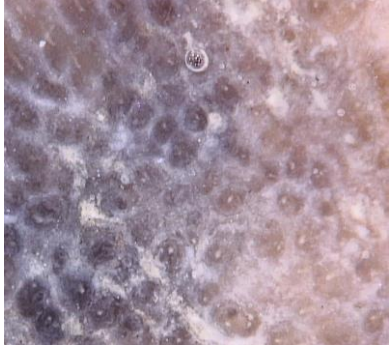

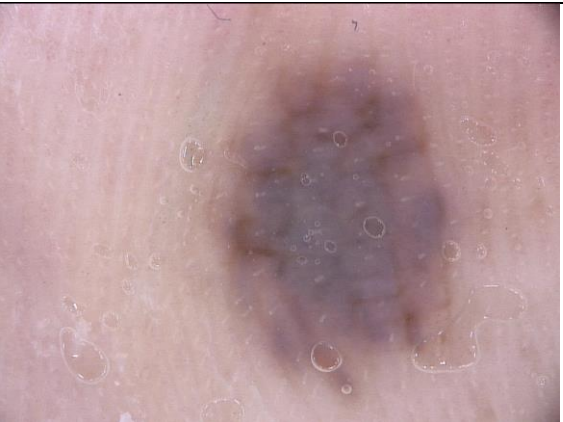
É importante ressaltar que todos os padrões de benignidade podem estar focalmente presentes nos MA. O contrário também é válido, uma vez, que o padrão sugestivo de malignidade pode ser apenas focal. Portanto, a análise dermatoscópica da lesão deve ser global, e merece destaque a presença de assimetria, que deve ser considerada como um critério de malignidade, assim como múltiplas cores.^{31,73}


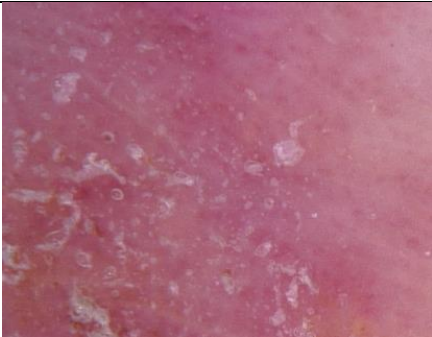
Quadro 1 - Padrões dermatoscópicos descritos nas lesões pigmentadas acrais

| Padrão | Descrição | Representação | Imagem |
|------------------|--|---|--|
| Sulcos paralelos | Pigmento se encontra depositado nos sulcos dos dermatóglifos |  |  |
| Treliça | Linhas de pigmento acumuladas nos sulcos, principalmente da região do arco plantar, que se unem num arranjo entrelaçado. |  |  |

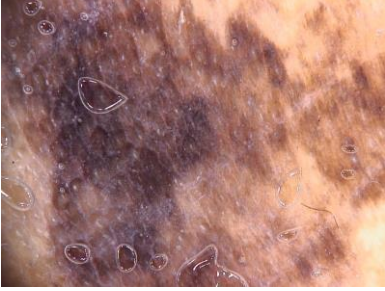
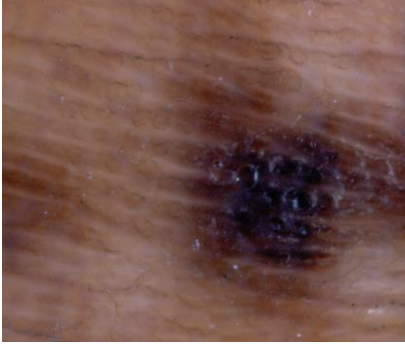

| | | | |
|--------------------------|---|--|--|
| <p>Fibrilar regular</p> | <p>Dispersão do pigmento acumulado no sulco através da camada córnea, formando linhas finas e de tamanho similar em ângulo perpendicular aos sulcos e cristas</p> |  <p>Diagrama que mostra linhas paralelas de pigmento (representadas por pequenos círculos) alinhadas perpendicularmente aos sulcos e cristas da pele.</p> |  <p>Foto de uma lesão cutânea com pigmentação fibrilar regular, mostrando linhas finas e paralelas de pigmento.</p> |
| <p>Globular</p> | <p>Presença de múltiplos glóbulos distribuídos pela lesão, é importante avaliar a homogeneidade e distribuição na lesão</p> |  <p>Diagrama que mostra múltiplos glóbulos (representados por pequenos círculos) distribuídos irregularmente pela lesão.</p> |  <p>Foto de uma lesão cutânea com pigmentação globular, mostrando múltiplos glóbulos distribuídos irregularmente.</p> |
| <p>Cristas paralelas</p> | <p>Pigmento presente na parte mais elevada e larga dos dermatóglifos</p> |  <p>Diagrama que mostra pigmento (representado por pequenos círculos) presente na parte mais elevada e larga dos dermatóglifos.</p> |  <p>Foto de uma lesão cutânea com pigmentação em cristas paralelas, mostrando pigmento presente na parte mais elevada e larga dos dermatóglifos.</p> |




| | | | |
|---------------------------|--|--|---|
| <p>Fibrilar irregular</p> | <p>Linhas grosseiras e assimétricas perpendicularmente dispostas em relação aos sulcos e cristas</p> |  Diagrama que ilustra linhas fibrilares irregulares. São mostradas várias linhas grossas e assimétricas, algumas paralelas e outras não, dispostas perpendicularmente a sulcos e cristas representados por linhas mais finas e espaçadas. |  Imagem de dermatoscopia que mostra um padrão fibrilar irregular. As linhas são grossas, de cor marrom e estão dispostas de forma não paralela e não regular. |
| <p>Serrilhado</p> | <p>Presença de faixas de pigmento grossas na periferia, que se interrompem abruptamente e irregularmente</p> | |  Imagem de dermatoscopia que mostra um padrão serrilhado. Há faixas de pigmento grossas e irregulares na periferia, que se interrompem abruptamente e de forma não regular. |
| <p>Multicomponentes</p> | <p>Presença de combinação de padrões e/ou estruturas (ver abaixo)</p> | |  Imagem de dermatoscopia que mostra um padrão multicomponente. Há uma combinação de diferentes estruturas e padrões, incluindo áreas de pigmentação marrom, estruturas semelhantes a pontos brancos e áreas de pigmentação amarela. |



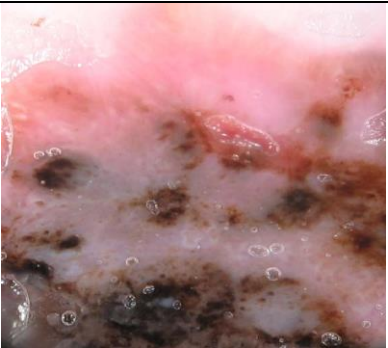
| | | | |
|----------------------|--|--|--|
| <p>“Favo de mel”</p> | <p>Pigmento ao redor das aberturas dos ductos écrinos, constituídos por células pagetoides e aumento de pigmento na epiderme, delimitados por uma rede mais clara (sulcos)</p> | |  |
| <p>Assimétrico</p> | <p>Ausência de eixo de simetria identificável na lesão, em relação aos achados dermatoscópicos</p> | |  |
| <p>Homogêneo</p> | <p>Coloração única, monótona e regular cobrindo toda ou maior parte da lesão</p> | |  |

| | | | |
|-------------------|---|--|---|
| Atípico | Sem estruturas ou padrões definidos identificáveis | |  |
| Cristas vermelhas | Presença de eritema e vasos puntiformes nas cristas | |  |

Quadro 2 - Estruturas dermatoscópicas descritas nas lesões pigmentadas acrais

| Estrutura | Descrição | Imagem |
|------------------------------|---|--|
| Pigmentação irregular difusa | Áreas sem outras estruturas relatadas abaixo, apresentando pigmentada heterogênea e, geralmente, de limites imprecisos |  |
| Borrões | Áreas geralmente negras maiores do que os glóbulos, formadas por agrupamento de melanócitos em ninhos e aumento de pigmentação melânica |  |
| Glóbulos | Estruturas arredondas, formadas histologicamente por ninhos de melanócitos, podem ser regulares e irregulares, podem também estar distribuídos de maneira heterogênea e homogênea, como no padrão em glóbulos paralelos |  |

| | | |
|-------------------|--|--|
| Véu cinza azulado | Presença de área homogênea, cinza-azulada recobrimdo toda ou parte da lesão |  |
| Regressão | Áreas branco marfínicas, mais claras do que a pele normal adjacente. Pode haver granulicidade. Representam reação imunológica contra o tumor |  |
| Ulceração | Perda da integridade da epiderme sobre o tumor |  |

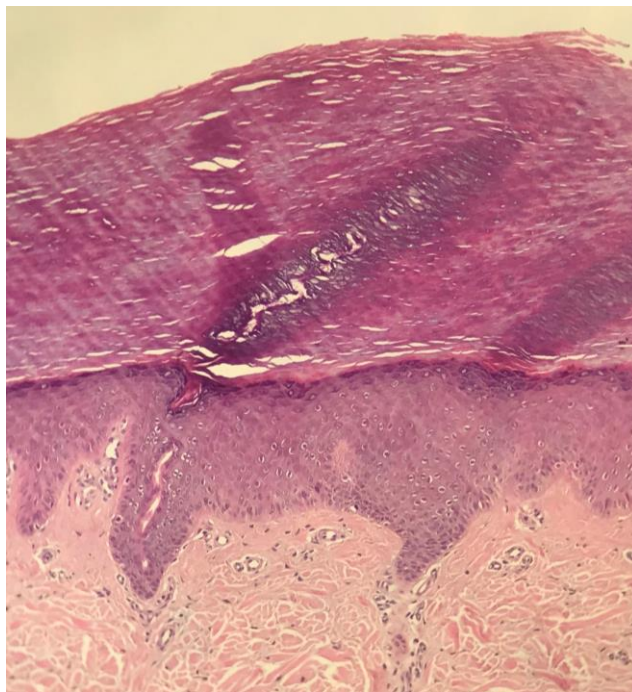
| | | |
|--------------------------------|--|--|
| <p>Áreas vermelho leitosas</p> | <p>Áreas de pigmentação avermelhada homogênea, discretamente fosca, geralmente presente em MA amelanóticos e avançados</p> |  |
| <p>Vasos polimórficos</p> | <p>Vasos sanguíneos em diversas morfologias, como grampo, puntiforme, lineares e com variações de calibre</p> |  |
| <p>Policromia</p> | <p>Presença de múltiplas cores entre as diversas estruturas presentes</p> |  |

2.6 HISTOPATOLOGIA

A histopatologia é o padrão-ouro no diagnóstico dos melanomas. A maior parte dos MA são do subtipo histológico MLA, embora a taxa de prevalência tenha uma grande variação na literatura (Tabela 2).⁶ Os critérios histopatológicos característicos dos MLA são: (I) presença de acantose marcante; (II) espessamento da camada córnea; (III) alongamento das cristas epidérmicas; (IV) proliferação lentiginosa de melanócitos atípicos, que podem se confluir em ninhos; (V) presença de resposta imune e regressão e (VI) evolução posterior para fase de crescimento vertical, com espessamento e presença de células fusiformes na derme.^{4,5,23,28,79} Estes achados são característicos dos MLA, mas não exclusivos e podem ser encontrados nos demais subtipos.⁹⁰

Apesar disso, nem sempre o diagnóstico histopatológico das lesões pigmentadas é fácil, pois os nevos melanocíticos e os melanomas iniciais podem compartilhar características.^{18,27} Os melanócitos da pele acral se localizam habitualmente nas duas camadas inferiores da epiderme, arranjados de forma equidistante e variam de 40 a 270 por milímetro de extensão da junção dermoepidérmica(Figura 3).⁹¹ Os critérios histopatológicos precoces para o diagnóstico dos melanomas incluem presença de proliferação de melanócitos solitários, algumas vezes migrando pela epiderme e assimetria da lesão, que embora raramente, podem estar presentes nos nevos melanocíticos.^{3,18,27} Quando abordamos especificamente os MA, a tarefa pode ser ainda mais desafiadora, a atipia celular pode ser mais importante do que a arquitetura: tamanho, forma e cromasia devem sempre ser levados em conta.⁹¹

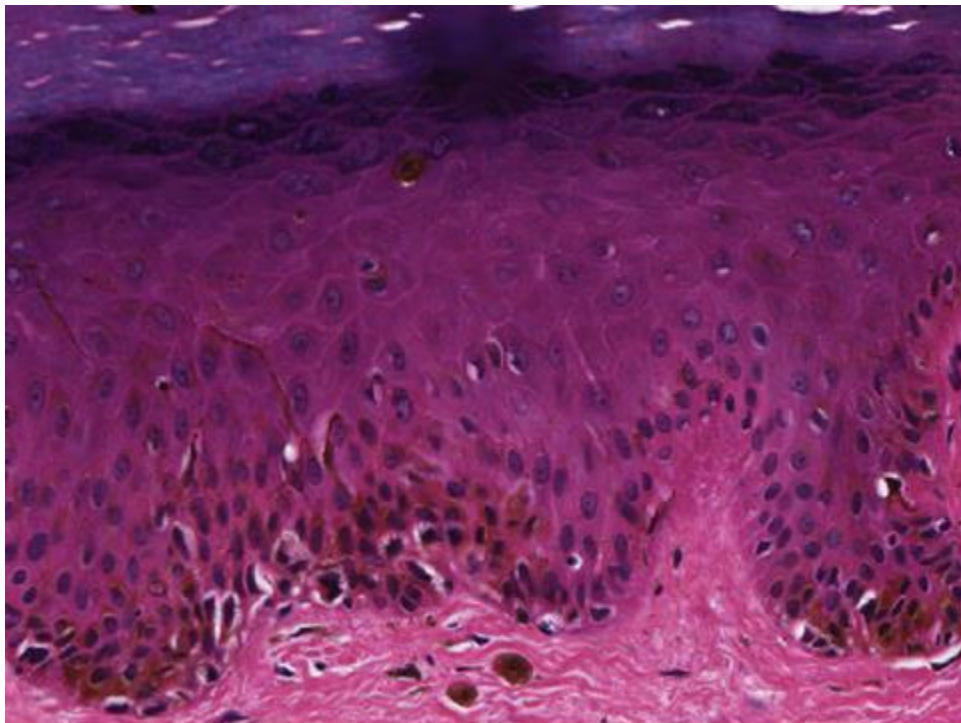
Figura 3 - Corte histopatológico da região plantar: a crista profunda *intermedia* apresentando o acrossiríngeo, que corresponde dermatoscopicamente à crista dos dermatóglifos e as duas cristas *limitans* à direita e esquerda, que correspondem dermatoscopicamente aos sulcos dos dermatóglifos. Presença de hiperqueratose ortoceratósica característica da região



Os critérios clássicos acima descritos podem não ser suficientes para definição diagnóstica de lesões que, clínica e dermatoscopicamente, são sugestivas de MA.¹⁸ A presença de proliferação melanocítica na crista profunda *intermedia*, que corresponde anatomicamente à crista dos dermatóglifos, é um critério histológico proposto para auxiliar o diagnóstico precoce (Figura 4).⁸³ Este achado se correlaciona ao padrão dermatoscópico de cristas paralelas. De maneira análoga, as células névicas se agrupam preferencialmente na crista profunda *limitans*, as duas cristas que delimitam a crista *intermedia* e que correspondem anatomicamente aos sulcos dos dermatóglifos.¹⁸ A imunohistoquímica pode facilitar a identificação dos melanócitos através de marcações como melan-A, Sox10, S-100 e HMB-45.⁶⁵ A presença de melanócitos solitários na crista profunda *intermedia*, identificados pelos métodos imunohistoquímicos, é sugestiva de fase inicial de MA.⁶⁵

A avaliação dos processos dendríticos dos melanomas também pode ser útil no diagnóstico de lesões iniciais com diagnóstico histológico desafiador. O acúmulo de melanossomas não degradados nos prolongamentos dendríticos dos melanócitos levam a congestão e alargamento dos mesmos (Figura 4). Apesar de não ser uma alteração exclusiva dos melanomas, pode ser utilizada como critério em lesões iniciais que tenham clínica sugestiva, porém dificuldade de confirmação histopatológica.⁹¹

Figura 4 - Agrupamento de melanócitos na região da crista *intermedia*. Observar o espessamento dos processos dendríticos



A análise da distribuição das colunas de pigmento na camada córnea também pode ser útil no diagnóstico precoce dos MA.²⁷ Nos MA, os grânulos de melanina presentes na camada córnea se acumulam predominantemente sobre as cristas, enquanto nos nevos, a coluna de melanina na camada córnea se correlaciona com a topografia dos sulcos. De forma intrigante, quando há proliferação melanocítica benigna na região da crista profunda *intermedia*, o pigmento não é transferido para a camada córnea como ocorre nos MA.²⁷ Ainda

não existe uma resposta para esse fenômeno curioso, mas Saida *et al* sugerem que possa decorrer de diferenças microambientais entre as cristas e os sulcos.²⁷ A presença de células tumorais na camada córnea também já foi relatada.⁹²

Em consequência dos critérios expostos anteriormente, a biópsia cutânea deve ser realizada preferencialmente através de um fuso orientado perpendicularmente aos dermatóglifos, assim como deve ser feito com o corte da peça anatômica no micrótomo, para que as cristas *limitans* e *intermedia* possam ser facilmente identificadas nos cortes histológicos.^{65,91} Quando a técnica escolhida for a biópsia por *punch*, deve ser realizada em múltiplas áreas, incluindo preferencialmente as áreas mais pigmentadas e com estruturas dermatoscópicas características de MA.⁶⁵ As biópsias pela técnica de curetagem ou *shaving* estão contraindicadas.^{60,72} Quando os achados histopatológicos não refletem o diagnóstico clínico e dermatoscópico, o caso deve ser revisto e, se necessário, rebiopsiado ou revisto.^{65,93}

Alguns autores sugerem a existência de uma entidade denominada melanose atípica das plantas, caracterizada por características clínicas e dermatoscópicas de MA, com atipia melanocítica mínima.⁹⁴⁻⁹⁶ A hipótese que esta seria uma alteração inicial relacionada ao MA ainda não foi confirmada.⁹⁴

Além da importância no diagnóstico dos MA, alguns achados histopatológicos também são fatores prognósticos e ajudam a definir o tratamento de escolha. O índice de Breslow, medido em milímetros da profundidade do tumor, é o critério histológico mais fidedigno para avaliação prognóstica, além de nortear a abordagem cirúrgica, seja quanto às margens ou quanto à realização de pesquisa de linfonodo sentinela.⁸¹ Além da medida convencional, a avaliação do acometimento das glândulas sudoríparas deve ser considerada, pois as células tumorais parecem ter afinidade por esta estrutura. O avanço através dos ductos écrinos pode alcançar uma profundidade maior do que as outras regiões do tumor, por isso o

chamado Breslow siringotrópico pode ser importante na avaliação histológica.⁹⁷ O MA frequentemente é diagnosticado com índice de Breslow muito avançado.²⁸

Outros critérios prognósticos histológicos propostos são ulceração, invasão perineural e vascular, regressão, índice mitótico e intensidade do infiltrado inflamatório.³ Destes, a ulceração é o mais relevante como indicador prognóstico.^{1,44}

2.7 TRATAMENTO

O tratamento do local de acometimento primário do MA é cirúrgico.¹² As margens cirúrgicas são definidas de acordo com o índice de Breslow da lesão.⁹⁸ Margens de 2 cm apresentam menor risco de recorrência nos melanomas espessos (índice de Breslow > 1mm). Nos casos de melanomas *in situ* e finos (índice de Breslow < 1,0mm), a margem cirúrgica recomendada é de 1 cm.⁹⁸ Entretanto, devido às dificuldades cirúrgicas impostas pela peculiaridade anatômica das regiões acrais, nem sempre as margens recomendadas são aplicadas.⁶³ Além disso, o índice de Breslow inicial pode estar subestimado pela biópsia, especialmente se incisional.⁹⁹

As taxas de recidiva dos MA são duas a cinco vezes mais altas do que dos outros subtipos.^{35,60} Este pode ser um dos fatores responsáveis pelo mau prognóstico em relação aos demais.⁶³ Tumores de grandes dimensões clínicas, mal delimitados e com áreas de pigmentação irregular difusa, além das dificuldades anatômicas impostas pela região e pela espessura da pele na região plantar são situações que poderiam favorecer as recidivas. A lâmpada de Wood, uma lâmpada que emite radiações do espectro UV, ajuda a detectar as áreas com maior pigmentação e determinar com maior precisão os limites da lesão e é um método útil para demarcação cirúrgica dos tumores mal delimitados, assim como a dermatoscopia. A recorrência pode ocorrer muito tempo após a intervenção primária, num período que pode variar de meses até 15 anos. Além disso, pode surgir em local não

exatamente coincidente com a cicatriz da excisão primária.³⁵ Nos tumores com índice de Breslow superior a 0,8mm, nos quais está indicada a pesquisa de linfonodo sentinela, a ulceração e índice de Breslow espesso estão associados a maior índice de positividade.

O recente advento das terapias alvo e imunoterapia representou uma verdadeira revolução para o tratamento da doença localmente avançada e doença metastática.¹⁰⁰ Entretanto, os dados sobre a eficácia destes tratamentos especificamente nos MA ainda são escassos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar e correlacionar os aspectos epidemiológicos, clínicos, dermatoscópicos e histopatológicos dos MA plantares

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Avaliar se há maior incidência de melanomas plantares nas áreas que sofrem trauma crônico em relação às outras regiões plantares
2. Estimar a prevalência do padrão dermatoscópico de cristas paralelas

4 METODOLOGIA

Foram coletados retrospectivamente dados de pacientes com MA plantares. Trata-se de um estudo observacional analítico transversal, realizado no Anexo de Dermatologia, Hospital das Clínicas (HC) / Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes com diagnóstico histopatológico comprovado de MA plantar com documentação fotográfica clínica ou dermatoscópica no período de 2005 a 2020 atendidos no Ambulatório de Dermatologia do HC.

Foram critérios de exclusão adotados: pacientes com MA de localização ungueal ou palmar, pacientes com informações quanto à idade, sexo e espessura do tumor, indisponíveis. Os melanomas da região dorsal dos pés também foram excluídos deste estudo pelas diferenças epidemiológicas, histológicas, dermatoscópicas e genéticas descritas na literatura.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer: 4.173.035) (Anexo 1). Todos os dados foram registrados pela equipe médica assistente, respeitando sempre a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos pacientes e a continuidade do acompanhamento e do tratamento, independente da sua participação na pesquisa.

Para cada paciente foram registradas, em formulário próprio (Anexo 2), informações coletadas em consulta de rotina, prontuário ou através de contato telefônico referentes aos aspectos epidemiológicos (idade ao diagnóstico, sexo, profissão, características fenotípicas, história pessoal e familiar de melanoma), aspectos clínicos (tamanho, localização, subunidade anatômica, delimitação), aspectos dermatoscópicos, (padrões, estruturas e cores),

e aspectos histopatológicos (subtipo histológico, índice de Breslow, presença de ulceração, índice mitótico). Cada melanoma foi assinalado no esquema representando a superfície plantar, para posterior análise de quais as subunidades anatômicas que foram mais acometidas. Vários tumores atingiam mais de uma subunidade anatômica, para a análise estatística foi considerada a subunidade que continha a maior área do tumor (Figura 5).

Figura 5 - Melanoma acral com sua maior extensão no arco plantar e acometendo áreas menores do calcâneo, lateral e meio do pé



A avaliação das imagens clínicas e dermatoscópicas foi realizada por três examinadores distintos a partir das fotografias que já são usualmente realizadas na rotina de atendimento dos pacientes com melanoma no Ambulatório de Lesões Pigmentadas do HC-UFMG. A avaliação foi conjunta e simultânea por meio de conferência digital. As fotografias foram realizadas através do equipamento *Fotofinder* ou por câmeras fotográficas digitais *Canon Power Shot 3,2®* ou *Nikon 1®* com auxílio do dermatoscópio *Dermlite DL3*.

Quanto aos aspectos clínicos, os tumores foram classificados segundo a delimitação, os limites precisos e imprecisos e o tamanho. Nas lesões que ocupavam mais de uma subunidade anatômica, foram considerados os limites que estão dentro da subunidade anatômica onde está localizada a maior área do tumor.

Os aspectos dermatoscópicos analisados foram: PCP, sulcos paralelos, fibrilar regular e irregular, treliça, assimétrico, homogêneo, favo de mel, com glóbulos, serrilhado e multicomponentes, presença de estruturas como véu cinza azulado, borrões, pigmentação irregular difusa, regressão, área vermelho leitosa, vasos atípicos e número de cores, divididas em categorias: 1, 2, 3 e 4 ou mais. Todos esses achados dermatoscópicos tiveram sua frequência analisada quanto à subunidade anatômica envolvida, à delimitação, à ocorrência em região de apoio e o índice de Breslow.

Histologicamente, os MA foram divididos pelos subtipos MLA, MES e MN. Os tumores *in situ* foram incluídos no trabalho e as lesões invasoras foram categorizadas em finas - índice de Breslow $< 1,0\text{mm}$ - e espessas, índice de Breslow $\geq 1,0\text{mm}$. Os dados foram obtidos através dos laudos histopatológicos disponíveis no prontuário. As lâminas já haviam sido revisadas quanto ao subtipo histopatológico em estudo previamente realizado no Serviço de Dermatologia do HC-UFMG.¹⁰¹

Foram realizadas análises de associações entre as características epidemiológicas, clínicas, dermatoscópicas e histopatológicas:

- a) Áreas de apoio e não apoio vs. delimitação;
- b) Subunidades anatômicas vs. delimitação;
- c) Amelanótico vs. cor da pele;
- d) Áreas de apoio e não apoio vs. índice de Breslow;
- e) Delimitação vs. índice de Breslow;
- f) Subunidades anatômicas vs. índice de Breslow;

- g) Índice de Breslow vs. ulceração histológica e dermatoscópica;
- h) Índice de Breslow vs. cor da pele e sexo;
- i) Índice de Breslow vs. tamanho;
- j) Subunidades anatômicas vs. presença de ulceração histológica;
- k) Áreas de apoio e não apoio vs. presença de ulceração histológica;
- l) Áreas de apoio e não apoio vs. achados dermatoscópicos;
- m) Delimitação vs. achados dermatoscópicos;
- n) Achados dermatoscópicos vs. índice de Breslow;

Não houve modificações na rotina de atendimento dos pacientes estudados no HC-UFG, onde são feitas as consultas periódicas regulares e nas quais foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos mesmos (Anexo 3).

O risco foi inerente ao quadro clínico do paciente e não ao estudo propriamente dito. O atendimento do paciente foi feito dentro das consultas de rotina e nenhum procedimento foi adotado exclusivamente para atender aos objetivos desse estudo. Tal risco provém apenas de biópsias, procedimentos cirúrgicos que se fizerem necessários durante o seguimento dos pacientes e da própria progressão da doença.

4.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Como o MA é uma apresentação relativamente rara, a amostra foi de conveniência, englobando todos os casos atendidos no período citado acima. Apesar disso, foi realizado um cálculo amostral com base em um dos objetivos secundários: prevalência do PCP, pois este achado é fundamental para o diagnóstico de MA e o critério dermatoscópico mais valorizado na condução diagnóstica dos MA. Logo, considerando os dados disponíveis na literatura, esse cálculo foi realizado para se determinar a prevalência do PCP na nossa

população. Para este cálculo amostral, foram utilizados os resultados de um estudo realizado por Saida *et al* que encontrou um valor de sensibilidade de 86% e um valor de especificidade de 99%²⁷, enquanto Lallas *et al* encontraram uma prevalência de 38% para o mesmo achado.⁴⁶ No presente estudo, estimou-se esta prevalência com o menor intervalo de confiança possível, entretanto, quanto menor o intervalo, maior o número amostral. Foram realizados cálculos amostrais para estimativas de intervalos de $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ e $\pm 20\%$. Considerando uma sensibilidade de 86% e uma especificidade de 99%, temos os seguintes tamanhos amostrais (Tabela 3).

Tabela 3 - Associação entre a prevalência esperada e a precisão requerida para cálculo amostral

| | | Prevalência esperada | | | | | | | |
|--------------------|------------|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 20% | 38% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 86% |
| Precisão requerida | $\pm 5\%$ | 314 | 473 | 484 | 523 | 531 | 509 | 455 | 409 |
| | $\pm 10\%$ | 79 | 119 | 121 | 131 | 133 | 128 | 114 | 103 |
| | $\pm 15\%$ | 35 | 53 | 54 | 59 | 59 | 57 | 51 | 46 |
| | $\pm 20\%$ | 20 | 30 | 31 | 33 | 34 | 32 | 29 | 26 |

Visando saber se a prevalência está próxima de 38% ou de 86%, a precisão de $\pm 20\%$ já é suficiente. Isto porque, caso esteja próxima a 38%, o intervalo de confiança ficará entre 18% e 58%, ou seja, não irá englobar 86%, permitindo concluir que é diferente deste valor. Caso ela esteja próxima a 86% o intervalo ficará entre 68% e 100%, não englobando 38% e permitindo concluir que é diferente deste valor. O número amostral para a precisão de $\pm 20\%$ e para as prevalências de 38% e 86% são respectivamente 30 e 26, escolhemos o maior destes.

Para as variáveis numéricas encontradas na amostra estudada, foram calculados os principais índices de estatística descritiva (e.g. média, mediana, desvio-padrão, coeficiente de variação, quartis etc.). Foi testada a normalidade de cada variável na sua unidade original e

após aplicar a transformação logarítmica (quando possível). Para as variáveis categóricas foram calculadas as frequências relativas e absolutas para cada classe. Esta análise foi realizada para todos os pacientes disponíveis no banco de dados, sem separação de grupos, a fim de fornecer um perfil geral.

O centro e as extremidades (superior, inferior, direita e esquerda) de cada tumor foram marcados. A partir dessas quatro coordenadas, gerou-se uma elipse aproximadamente circunscrita a estes quatro pontos, indicando a área aproximada afetada pelo melanoma. Uma elipse foi desenhada para cada lesão e todas foram sobrepostas, avaliando-se as regiões com maior e menor sobreposição de lesões. Um mapa de calor (Quadro 3) foi construído para ilustrar as áreas de maior e menor sobreposição.

As plantas foram divididas em cinco subunidades anatômicas: calcâneo, arco, meio do pé, antepé e bordas. As bordas e o arco plantar foram consideradas áreas menos expostas ao trauma crônico, enquanto as demais como áreas expostas ao trauma crônico. Para avaliar as diferenças na ocorrência de melanoma de qualquer tipo entre as subunidades anatômicas e entre áreas de apoio aplicou-se o teste qui-quadrado de aderência, avaliando se as proporções em cada classe eram significativamente diferentes de uma distribuição ao acaso (sem padrão).

A associação entre duas variáveis qualitativas foi verificada através do teste Qui-quadrado de independência, ou teste exato de Fisher para baixas frequências esperadas (menores que cinco). Para avaliar a associação entre uma variável qualitativa e uma variável quantitativa foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Gráficos ilustrativos foram construídos.

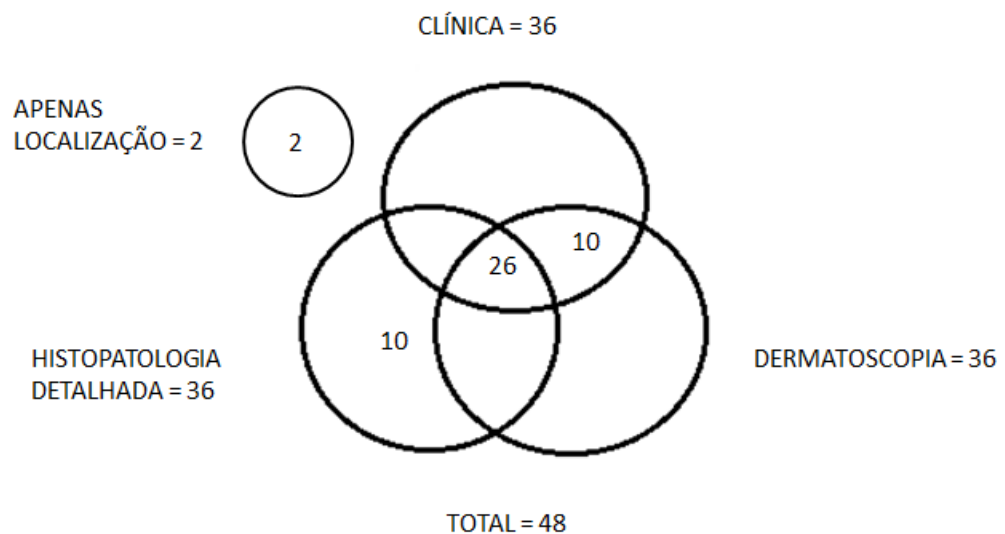
A prevalência média do PCP foi estimada a partir da proporção entre o número de cristas paralelas observadas divididas pelo número total de lesões avaliadas. O intervalo de confiança foi construído segundo metodologia de Clopper e Pearson (1934).

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do software R versão 3.6.1
(*R Core Team*, 2019).

5 RESULTADOS

Foram identificados 71 casos de MA diagnosticados entre 2005 e 2020. Destes, 23 foram excluídos da análise estatística por dados insuficientes (prontuários sinistrados). Dos 48 casos restantes, 36 possuíam imagem dermatoscópica. Os outros 12 casos foram admitidos após exérese da lesão primária e foram incluídos apenas nas análises quanto aos aspectos epidemiológicos, clínicos (localização) e histopatológicos. O laudo histopatológico completo foi obtido em 36 dos casos, dos outros 12 havia apenas o resultado da conclusão diagnóstica disponível. Desses 36 pacientes com toda descrição histopatológica, 26 apresentavam imagem clínica disponível (Figura 6).

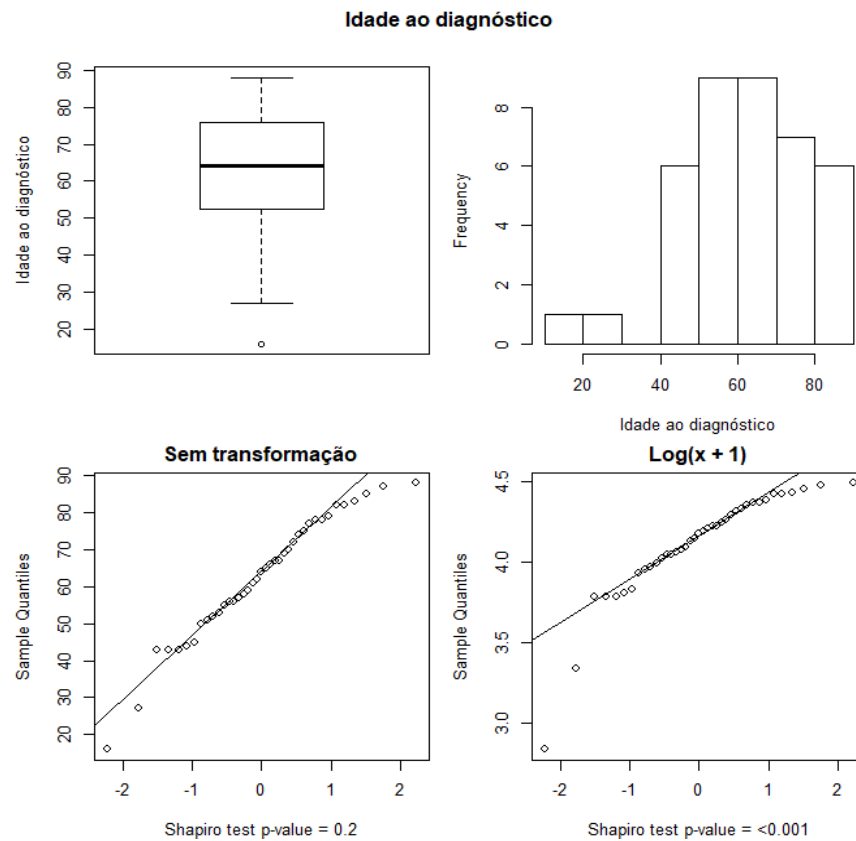
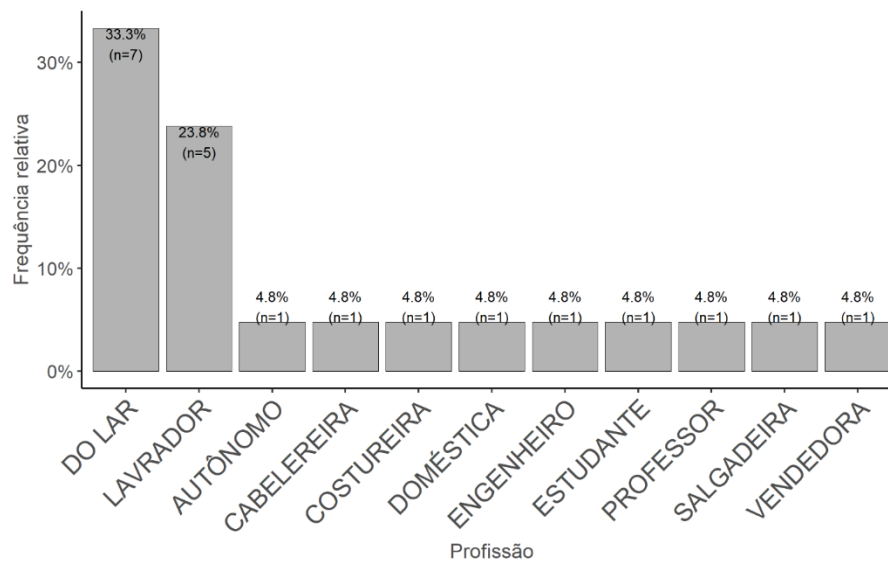
Figura 6 - Participantes distribuídos por conjuntos



5.1 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS

A análise dos dados demográficos (Tabela 4) mostrou que a idade média da amostra foi de 62,54 anos e a mediana foi de 64 anos, sendo o desvio padrão de 16,5. Pelo

teste de Shapiro-Wilk não foi possível rejeitar a normalidade da distribuição etária (Gráfico 1). Houve predominância do sexo feminino, 62,5% (n=30), em relação aos pacientes do sexo masculino, 37,5% (n=18) (Tabela 4). A profissão mais prevalente entre os participantes foi de trabalhadores do lar, seguida de lavradores (Gráfico 2). Houve perda importante com relação a este dado, obtido apenas para 21 dos 48 participantes.

Gráfico 1 - Teste Shapiro-Wilk para normalidade da idade**Gráfico 2 -** Frequência relativa das profissões de cada participante (n=21)

Como características fenotípicas, a maior parte da amostra foi composta por indivíduos pardos e negros (62,5% n=30) (Tabela 4). Em dois pacientes não havia essa

informação e não houve nenhum paciente com descendência oriental (Tabela 4). Apenas um dos participantes apresentava história prévia de melanoma, de localização vulvar. Nenhum dos participantes apresentou história familiar de melanoma.

Quanto à avaliação clínica, a maioria dos tumores apresentou limites imprecisos, 65,7% x 34,3%, respectivamente (Figuras 7 e 8) (Tabela 4). Um dos tumores não pode ser incluído porque a fotografia clínica deixava dúvida se os limites eram precisos ou imprecisos, logo todas as associações feitas a partir desta informação será com o n=35. Os tumores amelanóticos representaram 11,1% (n= 4) do total da amostra (Tabela 4).

Figura 7 - Melanoma acral mal delimitado



Figura 8 - Melanoma acral bem delimitado



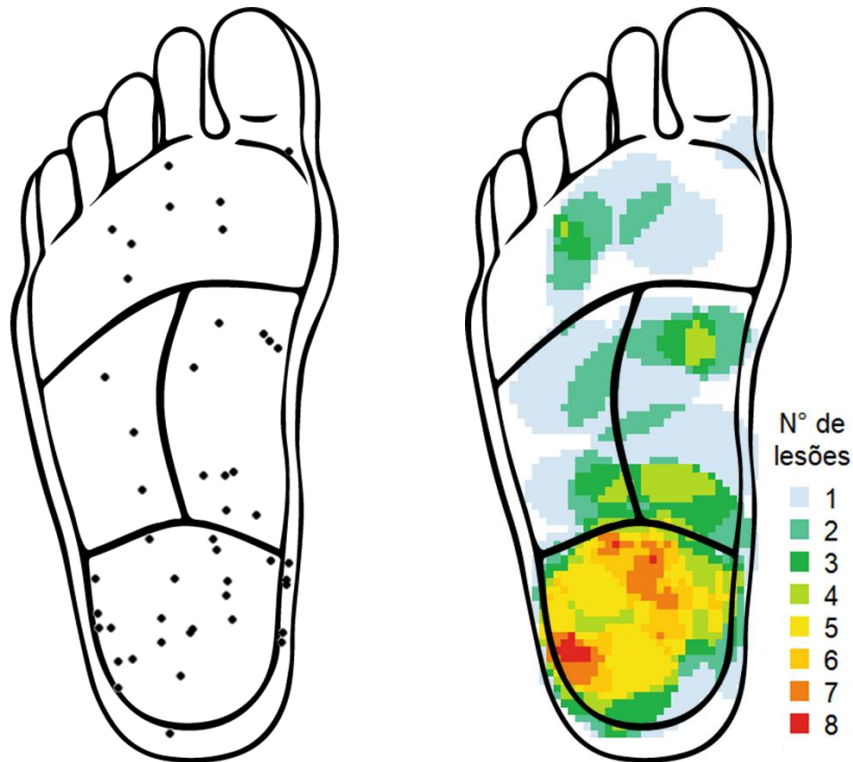
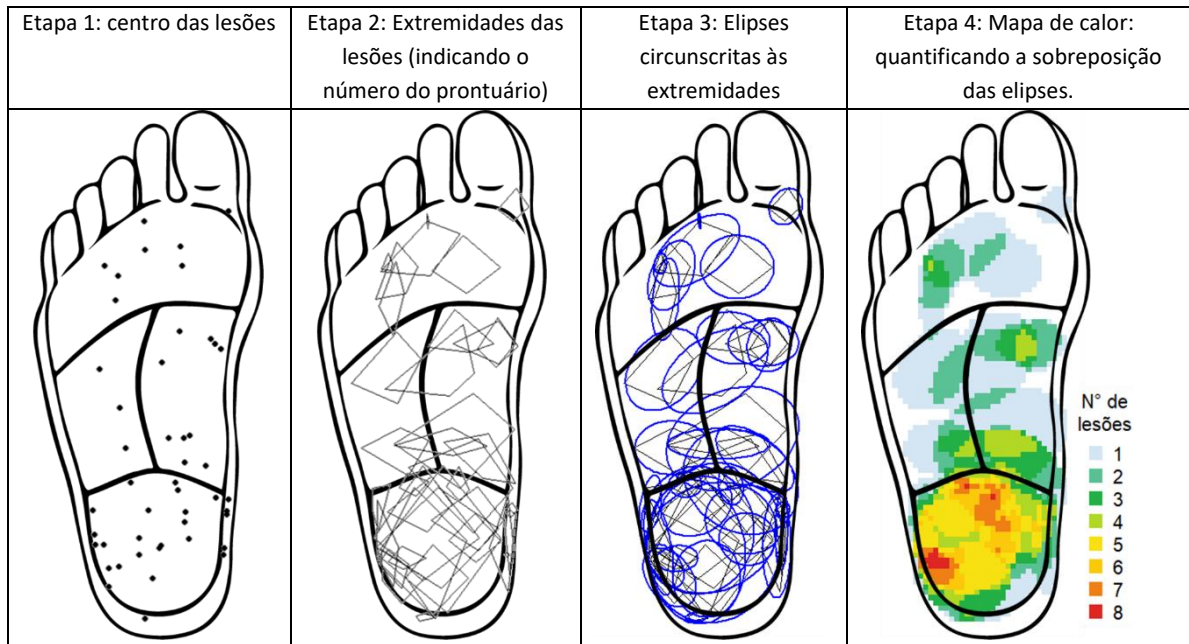
A maioria dos tumores tinham mais de 2,0 cm de diâmetro (77,8%; n= 26) (Tabela 4). Houve discreta predominância de tumores na planta direita (54,2%; n=28), sem relevância estatística (Tabela 4).

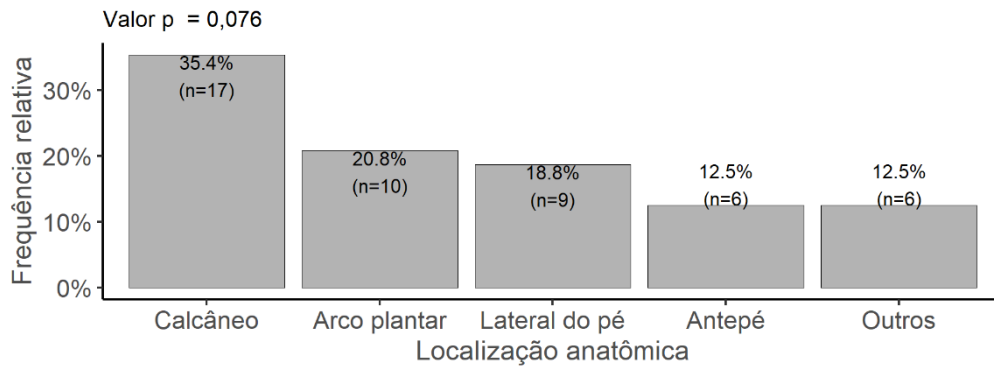
Tabela 4 - Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos dos pacientes com melanoma acral

| | | |
|--|-----------------------|------------|
| Idade média (anos) (n = 48) | | |
| | 62,54 ± 16,50 | |
| Sexo (n= 48) | | |
| | Feminino | 30 (62,5%) |
| | Masculino | 18 (37,5%) |
| Cor da pele (n= 48) | | |
| | Pardo/Melanodérmico | 30 (62,5%) |
| | Leucodérmico | 16 (33,3%) |
| | Ignorado | 2 (4,2%) |
| Lateralidade (n= 48) | | |
| | Direita | 26 (54,2%) |
| | Esquerda | 22 (45,8%) |
| Amelanótico (n= 36) | | |
| | Sim | 4 (11,1%) |
| | Não | 32 (88,9%) |
| Limites* (n= 35) | | |
| | Precisos | 12 (34,3%) |
| | Imprecisos | 23 (65,7%) |
| Tamanho (n=36) | | |
| | < 2,0 cm | 8 (22,2%) |
| | > 2,0 cm | 28 (77,8%) |
| Apoio (n=48) | | |
| | Com apoio | 27 (56,2%) |
| | Sem apoio | 21 (43,8%) |
| Subunidades anatômicas (n=48) | | |
| | Calcâneo | 17 (35,4%) |
| | Arco plantar | 10 (20,8%) |
| | Lateral do pé | 9 (18,8%) |
| | Antepé | 6 (12,5%) |
| | Outros | 6 (12,5%) |
| Subtipos histológicos (n=36) | | |
| | Lentiginoso acral | 31 (86,1%) |
| | Extensivo superficial | 3 (8,3%) |
| | Nodular | 2 (5,6%) |
| Categorização pelo índice de Breslow (n=36) | | |
| | <i>In situ</i> | 19 (52,8%) |
| | Fino | 2 (5,6%) |
| | Espesso | 15 (41,7%) |

*um dos tumores não pode ter a delimitação classificada (n=35)

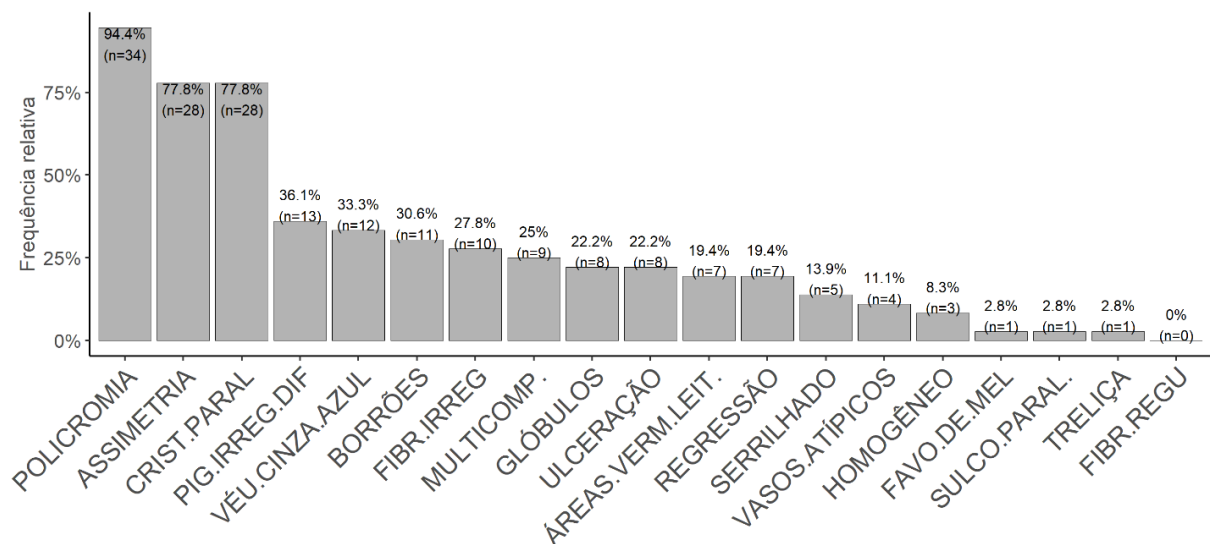
Abaixo apresentamos as etapas de construção do mapa de calor (Figura 8). Não foram observadas diferenças significativas na frequência de ocorrência de tumores em áreas com (56,2%; n= 27) ou sem apoio (43,8%; n 21) (Tabela 4). Em relação às localizações anatômicas, houve uma diferença marginalmente significativa ($p= 0,076$), com uma tendência a maior concentração no calcâneo (Gráfico 3).

Figura 9 - Mapa de calor da localização dos tumores plantares**Gráfico 3** - Frequência dos tumores de acordo com as subunidades anatômicas plantares (n=48)



A análise dos dados dermatoscópicos encontrou a policromia como o achado mais prevalente (94,4%) (Gráfico 4). O PCP teve uma prevalência de 78% com um intervalo de 95% de confiança entre 61% e 90%. A assimetria foi tão prevalente quanto o PCP. Padrões classicamente relacionados à benignidade, como PSP (n=1; 2,6%), treliça (n=1; 2,6%) e fibrilar (n=0), foram os menos prevalentes. O padrão serrilhado foi encontrado em cinco tumores (13,9% da amostra). Outros padrões classicamente relacionados a melanoma tiveram prevalência intermediária, como PID (n=13; 36,1%), véu cinza azulado (n=12; 33,3%), fibrilar irregular (n=10; 27,8%), multicomponentes (n=9; 25%) e ulceração (n=8; 22,2%).

Gráfico 4 - Prevalência dos achados dermatoscópicos



O subtipo histológico mais prevalente foi o MLA (86,1% n=31), seguido pelo MES (8,3% n=3) e MN(5,6% n=2) (Tabela 4). A maior parte dos casos foi de lesões *in situ*

(52,8%, n=19), seguido pelas lesões espessas (41,7%, n=15) e finas (5,6%, n=2) (Tabela 4). O índice de Breslow médio encontrado para as lesões invasoras foi de $3,84 \pm 3,11$ e a mediana de 2,9 (Tabela 5). A ulceração histopatológica foi detectada em 12,1% dos casos. Mitoses foram observadas em 24,2% dos casos, enquanto o índice mitótico médio nos casos positivos foi de 8,3 e no geral foi de 1,63.

Tabela 5 - Estatística descritiva dos valores de índice de Breslow encontrados

| | Média | Desvio Padrão | Mínimo | 1o Quartil | Mediana | 3o Quartil | Máximo | Coefficiente de Variação | Valores válidos | Porcentagem de valor válidos |
|----------------|-------|---------------|--------|------------|---------|------------|--------|--------------------------|-----------------|------------------------------|
| BRESLOW | 3,84 | 3,11 | 0,5 | 1,9 | 2,9 | 4,5 | 14 | 2,6 | 81% | 17 |

5.2 ASSOCIAÇÕES ESTATÍSTICAS

Observamos uma associação significativa entre delimitação e apoio, sendo que as áreas com apoio tiveram uma maior frequência de limites imprecisos e as áreas sem apoio, maior frequência de limites precisos ($p=0,002$) (Gráfico 5). Calculando a razão das chances, podemos dizer que as áreas com apoio possuem uma chance 18 vezes maior de apresentarem limites imprecisos em relação às áreas sem apoio (*odds ratio* = 18,0 com intervalo de confiança de 95% entre 2,9 e 110). Este resultado se refletiu na associação entre os limites e a localização anatômica, com o calcâneo e o antepé apresentando maior frequência de limites imprecisos (Gráfico 6).

Apesar de não ter alcançado relevância estatística ($p=0,305$), a porcentagem de melanomas amelanóticos foi maior entre os pacientes leucodérmicos em relação aos de fototipo mais alto (20% x 7,7%).

Gráfico 5 - Frequência relativa de tumores com limites precisos e imprecisos localizados nas áreas com e sem apoio ($p=0,002$) ($n=35$)

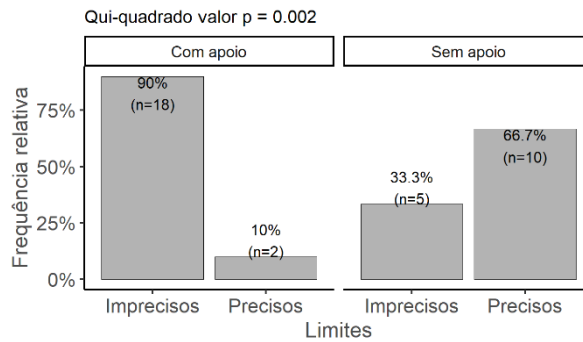
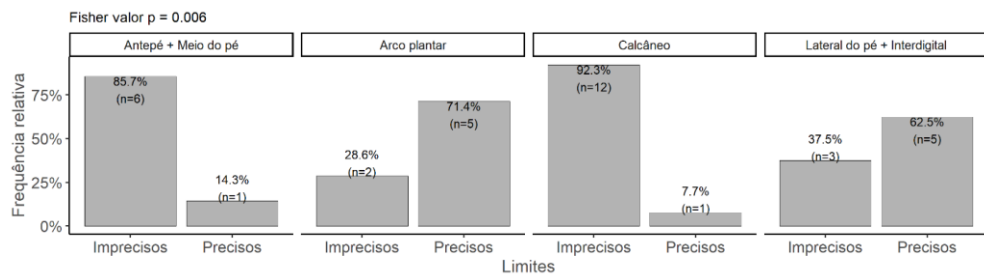


Gráfico 6 - Frequência relativa de tumores com limites precisos e imprecisos de acordo com a localização nas subunidades anatômicas ($p=0,006$) ($n=35$)



Quando avaliamos as lesões *in situ*, finas (índice de Breslow $< 1,0\text{mm}$) e espessas (índice de Breslow $\geq 1,0\text{mm}$), não foram observadas diferenças quanto à incidência na área de apoio e poupada ($p=0,0115$) (Gráfico 7), quanto à delimitação do tumor ($p=0,54$) (Gráfico 8) ou quanto à localização nas subunidades anatômicas ($p=0,087$) (Gráfico 9).

Gráfico 7 - Frequência de tumores *in situ*, finos e espessos de acordo com o índice de Breslow nas áreas com e sem apoio ($n=36$)

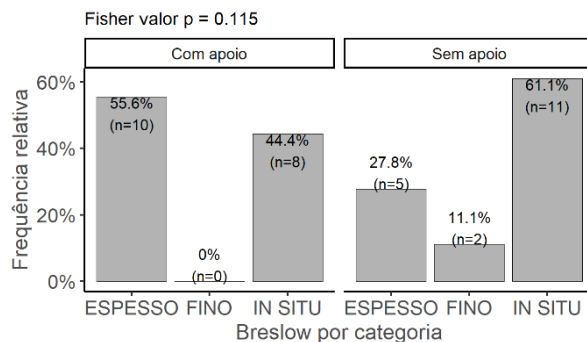


Gráfico 8 - Frequência de tumores *in situ*, finos e espessos de acordo com a delimitação do tumor (n=35)

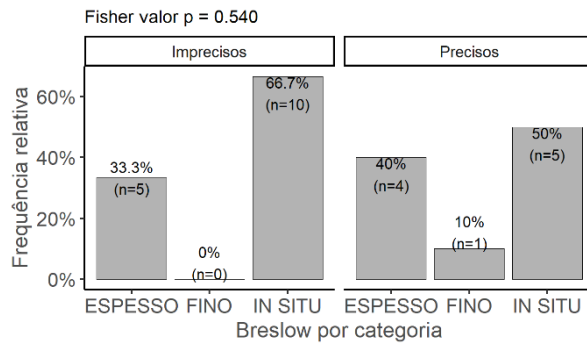
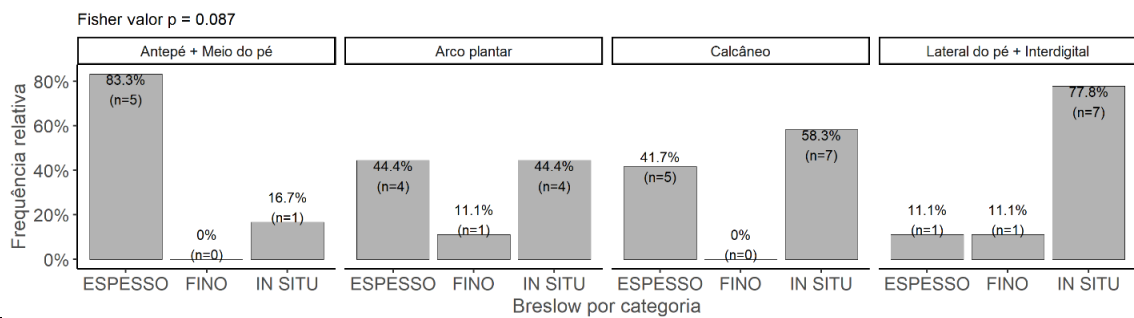


Gráfico 9 - Frequência de tumores *in situ*, finos e espessos de acordo com a localização nas subunidades anatômicas (n=36)



Observamos efeitos significativos para o tipo serrilhado associado a menores valores do índice de Breslow ($p=0,041$) (Gráfico 10). A presença de ulceração, seja histopatológica ($p=0,013$) ou dermatoscópica ($p=0,047$), foi associada a maiores valores do índice de Breslow (Gráficos 11 e 12). Não houve diferença estatística entre o índice de Breslow e cor da pele ($p=0,82$) ou sexo dos participantes ($p=0,247$).

Gráfico 10 - Associação entre presença do padrão serrilhado e os valores do índice de Breslow

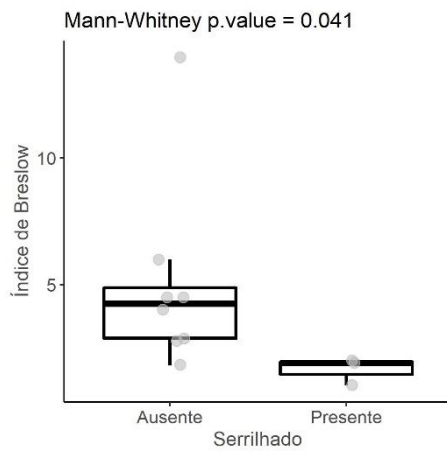


Gráfico 11 - Associação entre presença de ulceração histopatológica e os valores do índice de Breslow

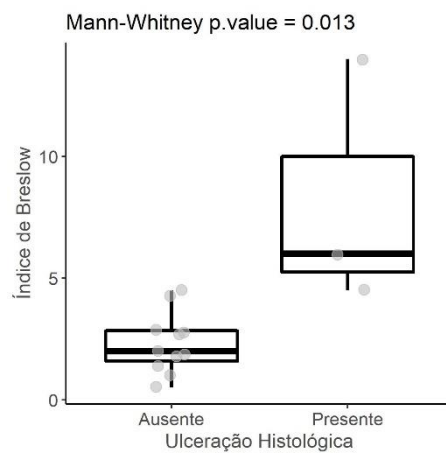
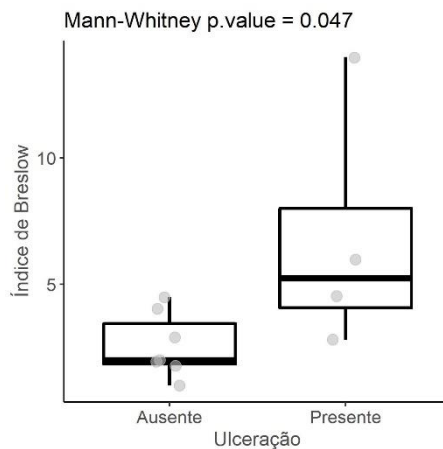
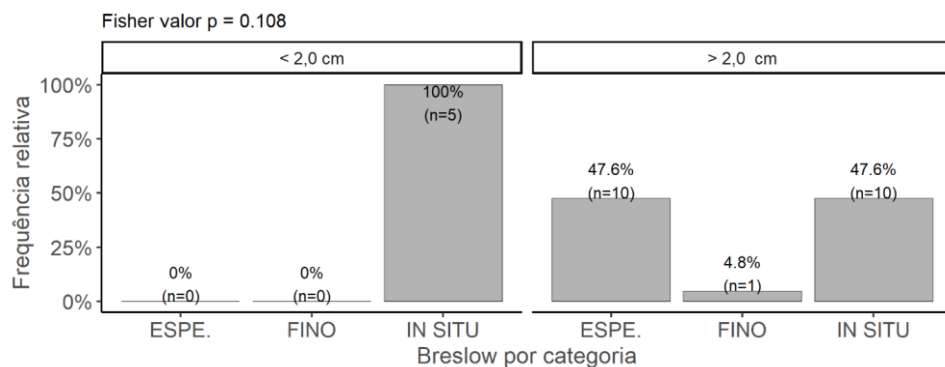


Gráfico 12 - Associação entre presença de ulceração à dermatoscopia e os valores do índice de Breslow



Apesar de não ter alcançado diferença estatisticamente significativa, os tumores menores de 2,0 cm (n=5) apresentaram uma tendência a possuírem menores valores de Breslow (p=0,108). Por outro lado, uma porcentagem significativa dos tumores maiores que 2,0 cm (n=10 47,6%) ainda foram diagnosticados como tumores *in situ* (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Estadiamento pelo índice de Breslow de acordo com o tamanho do tumor (n=26)



A maioria dos tumores com mais de 2,0 cm (85,7%) apresentavam o PCP, por outro lado apenas 50% dos tumores com menos de 2,0cm exibiram este achado. Não houve associação entre a presença do PCP e o estadiamento pelo índice de Breslow (p=0,678).

As variáveis que possuíam menos que cinco presenças tiveram que ser excluídas da análise, pois não forneciam um número amostral suficiente para se obter uma estimativa razoável. Observamos uma relação entre os limites e o tipo serrilhado, que estava presente

com uma frequência maior nos tumores com limites precisos (Gráfico 14). As demais associações entre a prevalência dos padrões dermatoscópicos e a presença ou não de apoio, subunidade anatômica e presença de limites bem ou mal definidos, não foi estatisticamente **significativa (Tabela 6)**.

Gráfico 14 - Prevalência do padrão serrilhado nos tumores com limites precisos e imprecisos (n=35)

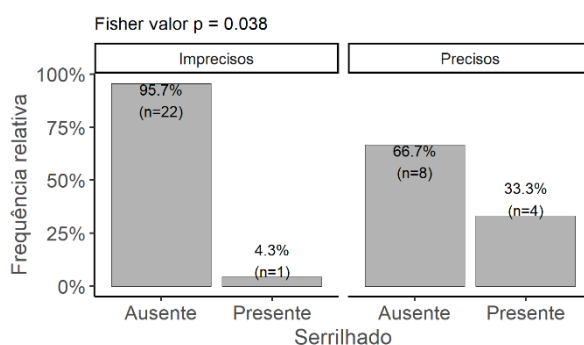


Tabela 6 - Valores de p encontrados para as associações entre a presença dos padrões dermatoscópicos e a presença de apoio, subunidade de localização e delimitação

| Variáveis | Apoio | Localização | Delimitação |
|------------------------------|-------|-------------|-------------|
| Cristas paralelas | 0,709 | 0,900 | 0,402 |
| Multicomponentes | 1,000 | 0,467 | 0,685 |
| Sulcos paralelos* | --- | --- | --- |
| Fibrilar irregular | 1,000 | 0,654 | 1,000 |
| Fibrilar regular* | --- | --- | --- |
| Treliça* | --- | --- | --- |
| Glóbulos | 0,422 | 0,119 | 0,091 |
| Favo de mel* | --- | --- | --- |
| Serrilhado | 0,149 | 0,184 | 0,038 |
| Homogêneo* | --- | --- | --- |
| Pigmentação irregular difusa | 0,846 | 0,789 | 1,000 |
| Borrões | 1,000 | 0,860 | 0,706 |
| Véu cinza azulado | 0,406 | 0,724 | 0,130 |
| Regressão | 0,675 | 0,940 | 0,391 |
| Ulceração | 0,709 | 0,789 | 0,685 |
| Áreas vermelho leitosas | 1,000 | 0,173 | 0,670 |
| Vasos atípicos* | --- | --- | --- |
| Assimetria | 0,257 | 0,491 | 0,685 |
| Número de cores | 0,867 | 0,520 | 1,000 |

- variáveis que possuíam menos que cinco presenças tiveram que ser excluídas da análise

6 DISCUSSÃO

Os dados epidemiológicos encontrados na presente amostra se aproximam dos descritos por diversos grupos. A idade média dos participantes foi de 62,54 (DP \pm 16,5), bem próxima à média dos trabalhos encontrados na literatura mundial, 62,9 anos (Tabela 2). Quando comparamos especificamente com a média da idade nos trabalhos publicados no Brasil, encontramos o número de 63,6 anos, muito próximo ao identificado no presente estudo.

A discreta predominância de pacientes do sexo feminino já foi descrita na literatura (média dos principais trabalhos 54,8%) (Tabela 2). Nesta amostra, também observamos essa predominância: 62,5% (n=30), em relação aos pacientes do sexo masculino, 37,5% (n=18). A diferença não foi significativa, embora já tenha havido relato de discrepância significativa entre os sexos.¹⁰² Talvez como reflexo desta distribuição de gênero e refletindo o perfil da população atendida por nossa Instituição, um hospital público federal, a profissão mais prevalente foi trabalhadoras do lar. A segunda atividade laboral mais presente foram os lavradores, e embora a incidência de MA em pacientes expostos a defensivos agrícolas já tenha sido descrita previamente na literatura, não foi encontrada uma associação significativa no presente estudo que nos permita fazer tal afirmação.

A maior parte dos participantes (62,5% n=30) possuía fototipos mais altos. Nenhum paciente de descendência asiática foi identificado na presente amostra, a presença de pacientes dessa etnia na região do estudo é esparsa e pode ser o motivo para tal resultado. Um dos participantes apresentava história pregressa de melanoma em outro sítio (vulvar), associação é extremamente rara. A exemplo do que é classicamente documentado para o MA, a maioria dos participantes não apresentava história familiar de melanoma, entretanto, a filha de uma das participantes apresentou um MA ungueal no polegar. A história

familiar positiva é raríssima para o MA, este caso deve ser estudado com mais profundidade posteriormente.²⁵

Clinicamente, a maior parte dos tumores (77,8%; n=28) apresentavam mais de 2,0cm de diâmetro. Este dado reforça o desafio de realizar o diagnóstico precoce no MA e possibilitar um prognóstico melhor. Apesar da dermatoscopia ser um ferramenta muito útil para o diagnóstico diferencial das lesões pigmentadas acrais, pacientes com lesões maiores do que 2,0cm limitam parcialmente sua utilidade, pois estas dificilmente terão outro diagnóstico que não seja MA. Outros grupos de autores já identificaram que a introdução da técnica de dermatoscopia não impactou diretamente na sobrevivência dos pacientes estudados,^{49,51} provavelmente pelo mesmo motivo: a admissão majoritária de casos clinicamente avançados.

O papel do trauma crônico na patogênese do MA ainda permanece controverso. No presente estudo, os MA foram mais prevalentes nas áreas de apoio, mais expostas ao trauma crônico em relação às demais. Entretanto, a diferença (apoio 56,2 % n=27 x sem apoio 43,2% n=21) não foi significativa, assim como a encontrada por Costello *et al.*⁵² Outra série recente, no entanto, já encontrou associação entre áreas de estresse mecânico crônico e incidência de MA.⁴⁸ Ao se avaliar a frequência dos tumores nas subunidades anatômicas, houve uma diferença marginalmente significativa (p= 0,076), com tendência a maior concentração de tumores no calcâneo. Visualmente esse resultado foi bem representado pelo mapa de calor. A “zona quente”, formada pela maior concentração no calcâneo, também foi encontrada em outras séries com notável semelhança.^{14,48,52,53} A similaridade marcante, encontrada em diferentes populações, reforça a tese que o calcâneo é a região mais acometida pelo MA.^{5,13,14,23} As razões para essa predisposição ainda não estão claras e podem resultar do trauma crônico ou de outros fatores microambientais não identificados até o momento. Não houve diferença quanto à presença de apoio e índice de Breslow, assim como em outra série publicada.⁵²

A definição dos limites do tumor é fundamental para exérese cirúrgica. Lesões mal delimitadas representam um desafio à parte, por dificultarem a correta aplicação das margens de segurança. O presente estudo é o primeiro na literatura, pelo nosso conhecimento, a correlacionar a localização nas áreas de apoio com lesões mal delimitadas. Isso pode significar que, além de uma possível implicação na patogênese, o trauma crônico pode interferir na maneira como o tumor se dissemina na pele e se manifesta clinicamente. Jung *et al* foram os primeiros a fazer tal associação para o MA, relatando que os MA parecem ter um eixo de crescimento preferencial ao longo dos sulcos causados pelo trauma crônico na superfície plantar.^{11,83} Outro ponto para discussão é se a pigmentação mal delimitada na periferia desses tumores, localizados preferencialmente nas áreas de apoio, se deve à disseminação do tumor na derme e epiderme ou se representam apenas pigmento se difundindo através da camada córnea, como já foi descrito na literatura.^{83,103} A existência de tumores que ocupam mais de uma subunidade anatômica e que são bem delimitados nos locais poupados e mal delimitados nas regiões de trauma crônico é uma forte evidência que reforça as associações descritas acima. (Figura 9)

Figura 10 - Melanoma acral plantar localizado na lateral do pé e arco plantar, com boa delimitação, começa a se tornar mal delimitado ao se aproximar da região do calcâneo



No presente estudo, os tumores amelanóticos corresponderam a 11% do total, inferior ao descrito na literatura, que é de 24% a cerca de um terço dos casos^{23,44,50,75,76}. A porcentagem de melanomas amelanóticos foi superior nos fototipos mais baixos (20%; n=2) em relação aos pacientes com fototipo mais alto (7,7%; n=2). Entretanto, provavelmente devido ao tamanho da amostra, a diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,305$). A hipótese que pacientes com fototipos mais baixos apresentam maior probabilidade de apresentarem tumores amelanóticos ou hipomelanóticos acrais deve ser investigada em estudos posteriores, uma vez que esta relação está bem estabelecida na literatura para os outros subtipos de melanoma.^{104,105}

O PCP teve prevalência de 77,8% [IC95% 61% e 90%]. Este dado se aproxima dos descritos nas séries de casos da Coréia do Sul publicados por Mun *et al* : 85.3%⁸¹ e do Japão por Saida *et al* – 86%¹⁹, mas é superior à descrita por Lallas *et al*: 38,2%.²⁰ Apesar da

maioria dos trabalhos apontar este achado como o mais específico para o diagnóstico de MA, uma prevalência tão baixa quanto a descrita por este último grupo poderia impactar o valor preditivo negativo do teste. Não houve associação entre a presença do PCP e o estadiamento pelo índice de Breslow ($p=0,678$). Por outro lado, o PCP foi observado de forma mais frequente nas lesões maiores do que 2,0cm. Este dado é de certa forma conflitante com os encontrados por Saida *et al*, que associaram o PCP à lesões mais iniciais.²⁷ Mas outros trabalhos já mostraram maior prevalência do PCP nas lesões maiores.¹⁰⁶ Nesta amostra, o aumento da área do tumor aumentou a chance de encontrar, mesmo que focalmente, o PCP.

A policromia foi o achado dermatoscópico mais prevalente (94,4%; $n=34$), seguida pela assimetria e PCP (ambas presentes em 77,8% $n=28$ das lesões). Vale ressaltar que policromia e assimetria à avaliação clínica são critérios clássicos e consagrados para o diagnóstico de melanoma. A policromia já foi identificada como um achado altamente prevalente, tanto no MA,^{107,108} quanto em outros subtipos de melanomas, como no MES (81%)¹⁰⁹ e no MA ungueal (72,7%)⁵⁰ Outra série já havia reportado a alta prevalência (88%) de lesões assimétricas.⁶⁵

A PID foi encontrada em 36,1% ($n =13$) dos tumores e não foi associada à tumores com maiores índices de Breslow. Esse dado diverge dos descritos por Saida, *et al*, que encontraram uma prevalência de 90% e associação dos achados com tumores mais avançados.¹⁹ Entretanto, outras séries, como Braun, *et al* e Ozdemir, *et al*, já haviam reportado prevalências mais baixas de PID, 20,5 e 28,3%, respectivamente.^{31,50}

Curiosamente, o padrão serrilhado foi associado a menores índice de Breslow. Não identificamos outra descrição desta associação até o momento e mais estudos precisam ser realizados para confirmá-la. O mesmo padrão serrilhado foi ainda associado de maneira significativa às lesões bem delimitadas. Isso pode se dever ao fato do padrão serrilhado

ocorrer na periferia da lesão, logo os limites precisam ser bem definidos para que ele possa ser identificado.

Outras análises quanto à distribuição dos achados dermatoscópicos em relação à delimitação e tamanho do tumor, índice de Breslow, subunidade anatômica e ocorrências em áreas com e sem apoio não foram significativas. Vale a pena ressaltar que existem poucos trabalhos internacionais que estudam as associações entre dermatoscopia e histologia ou clínica, como os estudos desenvolvidos por Saida *et al*, Braun *et al* e Lallas *et al*.^{18,20,27,31,46,80}

A presença de ulceração, identificada pela histopatologia (p 0,013) ou dermatoscopia (p 0,047), foi associada à maiores índice de Breslow. Esta correlação encontra amplo respaldo nas séries previamente publicadas, nas quais a presença de ulceração aparece como um preditor de lesão avançada e, conseqüentemente, de prognóstico reservado.^{1,3,43,44,55} A porcentagem de tumores ulcerados (22%; n=8) foi inferior à média dos principais trabalhos disponíveis na literatura (51,73%), dentre os quais o valor mais baixo reportado havia sido 33,3%.⁴⁹ A grande quantidade de tumores *in situ* e grandes (>2,0cm) presentes na série apresentada pode representar um desafio da documentação da área completa do tumor. Outros dados histopatológicos previamente detectados por outras séries como fatores prognósticos importantes, como número de mitoses e invasão angiolinfática,^{3,44} não obtiveram correlação relevante, possivelmente pela perda de dados e por não se ter atingido um número de participantes necessário para calcular esse desfecho específico.

Quando submetidos à avaliação histopatológica, o percentual de tumores classificados com MLA (86,1%; n=31) foi superior ao da média dos principais trabalhos disponíveis na literatura (64,46%) e à média dos trabalhos nacionais publicados previamente (36,03%). Vale ressaltar que alguns desses trabalhos^{28,39,41,45} incluíram melanomas das porções dorsais das mãos e pés, o que poderia contribuir para essa discrepância. Outro grupo encontrou prevalência de MLA(85,9%) próxima à encontrada nessa amostra.⁴⁷

Quanto à espessura do tumor, houve uma tendência à dicotomização entre lesões *in situ* (52,8%, n=19) e espessas (41,7%, n=15). O índice de Breslow médio das lesões invasoras foi de 3,84 ($\pm 3,11$), bem próximo ao encontrado para a média dos principais trabalhos publicados na literatura (4,08mm) (Tabela 2) e discretamente inferior à média dos trabalhos nacionais publicados previamente (4,57mm) (Tabela 1). Como o índice de Breslow é o preditor prognóstico isolado mais importante,^{1,65} esse dado nos permite supor que não houve atraso diagnóstico significativo em relação aos demais centros de pesquisa. Entretanto, o alto número de lesões *in situ* (52,8%; n=19) mesmo com alta prevalência de tumores maiores do que 2,0cm (77,8%; n=28) pode indicar que o MA tenha uma fase de crescimento radial relativamente longa, a exemplo do que ocorre por exemplo com o LMM, e que o pior prognóstico esteja associado primordialmente ao atraso diagnóstico. Atraso este que é agravado por se tratar de uma lesão muitas vezes assintomática e cuja existência é praticamente desconhecida pela população geral e mesmo entre profissionais de saúde. Alguns grupos já relataram que ao se ajustar o estágio/profundidade dos tumores, não há diferença de sobrevida, portanto não haveria um comportamento biológico mais agressivo, apenas atraso diagnóstico maior nos MA.^{3,55}

A identificação de fatores de risco, disseminação da informação e educação sobre MA são importantes para o diagnóstico em estágios clínicos mais precoces, como priorização destas informações nas campanhas de prevenção voltadas para a população⁵⁹ e reforço na educação de médicos, residentes e acadêmicos com relação à importância de realizar o exame físico das plantas dos pés,⁵⁷ preferencialmente com treinamento dermatoscópico para auxiliar na distinção dos nevos melanocíticos que são largamente prevalentes e podem acometer cerca de um terço da população.⁷⁸

O presente estudo é um trabalho unicêntrico e possui diversas limitações, principalmente decorrentes do desenho retrospectivo. Dentre eles, podemos destacar os dados

perdidos e qualidade de alguns registros fotográficos. A amostra foi pequena e de conveniência, e pode não representar uma população com ampla miscigenação como a nossa, por esses motivos são necessários mais estudos para corroborar os dados e hipóteses levantados no presente trabalho. Entretanto, ele contribui com novas hipóteses sobre o melanoma acral plantar e enriquece a escassa literatura brasileira e latino-americana sobre o tema.

7 CONCLUSÃO

Os melanomas acrais plantares da presente amostra apresentaram dados epidemiológicos compatíveis com os descritos anteriormente na literatura, como idade média de acometimento na sexta década de vida e predominância discreta do sexo feminino. Houve predominância de pacientes com fototipo mais alto, pardos e negros, uma particularidade esperada pelo perfil da população brasileira. A história familiar de melanoma e história pregressa de melanoma não acral são raramente descritos na literatura e foram encontrados nesta série.

Clinicamente, os tumores predominaram nas áreas de trauma crônico, porém a diferença não foi significativa. Houve uma tendência marginalmente significativa de concentração das lesões no calcâneo, visualmente representada pelo mapa de calor. Houve predominância de tumores grandes, com mais de 2,0 cm de diâmetro.

A maior parte dos tumores eram mal delimitados. Estes predominaram nas áreas de trauma crônico, com relevância estatística.

O PCP teve prevalência de 77,8% [IC95% 61% e 90%], se aproximando dos valores descritos nas séries asiáticas. Entretanto, a policromia foi o achado dermatoscópico mais prevalente. Outras análises de achados dermatoscópicos não alcançaram diferença estatística, como prevalência nas subunidades, áreas de apoio, tamanho e delimitação. O padrão serrilhado teve sua presença associada à boa delimitação.

Houve uma dicotomização entre tumores *in situ* e espessos. O subtipo histopatológico mais frequente foi o MLA, com uma frequência acima da média dos trabalhos anteriores. Não houve atraso diagnóstico significativo em relação ao índice de Breslow médio, que foi comparável ao de outros trabalhos. A ulceração histopatológica e

dermatoscópica foi associada a valores de Breslow mais altos. Por outro lado, o padrão serrilhado se associou a menores valores de Breslow.

8 REFERÊNCIAS

1. Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma. *Lancet*. 2018;392(10151):971-984.
2. Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer Res*. 1969;29(3):705-727.
3. Stalkup JR, Orengo IF, Katta R, Ahmed I. Controversies in acral lentiginous melanoma. *Dermatol Surg*. 2002;28(11):1051-1059.
4. J H Arrington 3rd RJRHIETK, J H Arrington 3rd, R J Reed, H Ichinose ETK. Plantar Lentiginous Melanoma: A Distinctive Variant of Human Cutaneous Malignant Melanoma - PubMed. *Am J Surg Pathol*. 1977;1:131-143..
5. Krementz ET, Reed RJ, Coleman WP. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic entity. *Ann Surg*. 1982;195(5):632-645.
6. Lin C-S, Wang W-J, Wonc C-K. Acral Melanoma. *Int J Dermatol*. 1990;29(2):107-112.
7. Martín-Carrasco P, Monserrat-García MT, Ortiz-Prieto A, Conejo-Mir J. FR-Traumatismos repetitivos y melanoma acral plantar RF-Acral Melanoma and Repetitive Injury to the Sole of the Foot. *Actas dermosifiliogr*. 2017;(xx):9-10.
8. Liu L, Zhang W, Gao T, Li C. Is UV an etiological factor of acral melanoma? *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2016;26(6):539-545.
9. Saida, Toshiaki, Nakajima T, Yoshida N, Ikegawa S. Clinical guidelines for the early detection of plantar malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(1):37-40.
10. Lewis MG. Malignant melanoma in Uganda (The relationship between pigmentation and malignant melanoma on the soles of the feet). *Br J Cancer*. 1967;21(3):483-495.

11. Jung HJ, Kweon SS, Lee JB, Lee SC, Yun SJ. A clinicopathologic analysis of 177 acral melanomas in Koreans: Relevance of spreading pattern and physical stress. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1281-1288.
12. Kaskel P, Kind P, Sander S, Peter RU, Krähn G. Trauma and melanoma formation: A true association? *Br J Dermatol.* 2000;143(4):749-753.
13. Zhang N, Wang L, Zhu GN, et al. The association between trauma and melanoma in the Chinese population: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):597-603.
14. Akane Minagawa, Toshikazu Omodaka RO. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot To. *N Engl J Med.* 2016;374(24):2404.
15. Hsu CK, Lin HH, Harn HIC, Hughes MW, Tang MJ, Yang CC. Mechanical forces in skin disorders. *J Dermatol Sci.* 2018;90(3):232-240.
16. Saida T, Oguchi S, Ishihara Y. In Vivo Observation of Magnified Features of Pigmented Lesions on Volar Skin Using Video Macroscopic: Usefulness of Epiluminescence Techniques in Clinical Diagnosis. *Arch Dermatol.* 1995;53(9):1689-1699.
17. Oguchi S, Saida T, Koganehira Y, Ohkubo S, Ishihara Y, Kawachi S. Characteristic epiluminescent microscopic features of early malignant melanoma on glabrous skin. A videomicroscopic analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134(5):563-568.
18. Ishihara Y, Saida T, Miyazaki A, et al. Early acral melanoma in situ: Correlation between the parallel ridge pattern on dermoscopy and microscopic features. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(1):21-27.
19. Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. *Clin Dermatol.* 2002;20(3):279-285.
20. Lallas A, Kyrgidis A, Koga H, et al. The BRAAFF checklist: A new dermoscopic

- algorithm for diagnosing acral melanoma. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):1041-1049.
21. Gumaste P V., Fleming NH, Silva I, et al. Analysis of recurrence patterns in acral versus nonacral melanoma: Should histologic subtype influence treatment guidelines? *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2014;12(12):1706-1712.
 22. James D, Orcid A, Vázquez-cruz MEEE, et al. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease Authors: *Pigment Cell Melanoma Res.* April 2020:0-3.
 23. Chen YA, Teer JK, Eroglu Z, et al. Translational pathology, genomics and the development of systemic therapies for acral melanoma. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:149-157.
 24. Takata M, Murata H, Saida T. Molecular pathogenesis of malignant melanoma: A different perspective from the studies of melanocytic nevus and acral melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2010;23(1):64-71.
 25. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 1: epidemiology, aetiology, and molecular pathology. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(8):845-848.
 26. Beasley GM. Acral Melanomas of the Sole May Have Worse Prognosis Compared with Other Sites of Acral Melanoma. *Ann Surg Oncol.* April 2020.
 27. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol.* 2011;38(1):25-34.
 28. Kuchelmeister C, Schaumburg-Lever G, Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: Clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients. *Br J Dermatol.* 2000;143(2):275-280.
 29. Metzger S, Ellwanger U, Stroebel W, Schiebel U, Rassner G, Fierlbeck G. *Extent and Consequences of Physician Delay in the Diagnosis of Acral Melanoma. Melanoma*

- Res.* 1998:181-186
30. Haugh AM, Zhang B, Quan VL, et al. Distinct Patterns of Acral Melanoma Based on Site and Relative Sun Exposure. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):384-393.
 31. Braun RP, Thomas L, Dusza SW, et al. Dermoscopy of acral melanoma: A multicenter study on behalf of the international dermoscopy society. *Dermatology.* 2014;227(4):373-380.
 32. Nagore E, Pereda C, Botella-Estrada R, Requena C, Guillén C. Acral lentiginous melanoma presents distinct clinical profile with high cancer susceptibility. *Cancer Causes Control.* 2009;20(1):115-119.
 33. Stevens NG, Liff JM, Weiss NS. Plantar melanoma: Is the incidence of melanoma of the sole of the foot really higher in blacks than whites? *Int J Cancer.* 1990;45(4):691-693.
 34. Nunes LF, Quintella Mendes GL, Koifman RJ. Acral melanoma: A retrospective cohort from the Brazilian National Cancer Institute (INCA). *Melanoma Res.* 2018;28(5):458-464.
 35. James D, Orcid A, Vázquez-cruz ME, et al. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease : *Pigment Cell Melanoma Res.* April 2020:0-3.
 36. Love PB, Nelson KC. Melanoma of the hand and foot: A distinct clinical variant of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):708.
 37. Park HK, Choi YD, Yun SJ. Clinical characteristics and differences among 802 acral tumors by anatomical sites. *Clin Exp Dermatol.* 2021.
 38. Ishihara K, Saida T, Yamamoto A. Updated statistical data for malignant melanoma in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2001;6(3):109-116.
 39. Maia M, Russo C, Ferrari N, Carlos M, De S, Ribeiro A. Acral Lentiginous Melanoma:

- A Challenge for Early Diagnosis. *An Bras Dermatol*. 78(5):553-560.
40. Mendes LQ, Koifman RJ, Nunes LF, Mendes GLQ, Koifman RJ. Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Acral Melanoma: Analysis of 201 Cases From the Brazilian. *Dermatol Surg*. 2019;45(8):1026-1034
 41. Caetano YA, Ribeiro AMQ, da Silva Albernaz BR, de Paula Eleutério I, Fróes LFF. Acral melanoma-Clinical and epidemiological study. *Surg Cosmet Dermatol*. 2020;12(2):130-134.
 42. de Castro e Souza B, Silva DHM, Miyashiro D, Kakizaki P, Valente NYS. Clinicopathological analysis of acral melanoma in a single center: A study of 45 cases. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(10):1391-1395.
 43. Slingluff CL, Vollmer R, Seigler HF. Acral with melanoma: A review of 185 patients identification of prognostic variables. *J Surg Oncol*. 1990;45(2):91-98.
 44. Phan A, Touzet S, Dalle S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Acral lentiginous melanoma: Histopathological prognostic features of 121 cases. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):311-318.
 45. Rex J, Paradelo C, Mangas C, Hilari JM, FernÁndez-Figueras MT, FerrÁndiz C. Management of primary cutaneous melanoma of the hands and feet: A clinicoprognostic study. *Dermatol Surg*. 2009;35(10):1505-1513.
 46. Lallas A, Sgouros D, Zalaudek I, et al. Palmar and plantar melanomas differ for sex prevalence and tumor thickness but not for dermoscopic patterns. *Melanoma Res*. 2014;24(1):83-87.
 47. Lv J, Dai B, Kong Y, Shen X, Kong J. Acral melanoma in Chinese: A clinicopathological and prognostic study of 142 cases. *Sci Rep*. 2016;6.
 48. Sheen YS, Liao YH, Lin MH, et al. A clinicopathological analysis of 153 acral melanomas and the relevance of mechanical stress. *Sci Rep*. 2017;7(1):5-10.

49. Carrera C, Gual A, DIáz A, et al. Prognostic role of the histological subtype of melanoma on the hands and feet in Caucasians. *Melanoma Res.* 2017;27(4):315-320.
50. Ozdemir F, Errico M, Yaman B, Karaarslan I. Acral lentiginous melanoma in the Turkish population and a new dermoscopic clue for the diagnosis. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(2):140-148.
51. Csányi I, Houshmand N, Szűcs M, et al. Acral lentiginous melanoma: a single-centre retrospective review of four decades in East-Central Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):2004-2010.
52. Costello CM, Pittelkow MR, Mangold AR. Acral melanoma and mechanical stress on the plantar surface of the foot. *N Engl J Med.* 2017;377(4):395-396.
53. Cho KK, Cust AE, Foo YM, Eslick GD. Melanomas and stress patterns on the foot: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):256-258.
54. Green A, McCredie M, MacKie R, et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control.* 1999;10(1):21-25.
55. Cust AE. Prognostic features for acral lentiginous melanoma. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):311-312.
56. Lim Y, Lee J, Lee DY. Is the survival rate for acral melanoma actually worse than other cutaneous melanomas? *J Dermatol.* 2019;47(November):1-6.
57. Costello CM, Ghanavatian S, Temkit M, et al. Educational and practice gaps in the management of volar melanocytic lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1450-1455.
58. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: A summary of 84,836 cases from the past decade. *Cancer.* 1998;83(8):1664-1678.
59. Pereda C, Traves V, Requena C, et al. Clinical Presentation of Acral Lentiginous

- Melanoma: A Descriptive Study. *Actas Dermo-Sifiliogr.* 2013;104(3):220-226
60. Durbec F, Martin L, Derancourt C, Grange F. Melanoma of the hand and foot: Epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):727-739.
 61. Carter TM, Strassle PD, Ollila DW, Stitzenberg KB, Meyers MO, Maduekwe UN. Does acral lentiginous melanoma subtype account for differences in patterns of care in Black patients? *Am J Surg.* 2021;221(4):706-711.
 62. Furney SJ, Turajlic S, Stamp G, et al. The mutational burden of acral melanoma revealed by whole-genome sequencing and comparative analysis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(5):835-838.
 63. Zaremba A, Murali R, Jansen P, et al. ScienceDirect Clinical and genetic analysis of melanomas arising in acral sites. *Eur J Cancer.* 2019;119:66-76.
 64. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545(7653):175-180.
 65. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, et al. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics. *J Am Dermatol.* 2019;81(3):1-8.
 66. Chang JW-C. Acral Melanoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149(11):1272.
 67. Takata M, Goto Y, Ichii N, et al. Constitutive activation of the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in acral melanomas. *J Invest Dermatol.* 2005;125(2):318-322.
 68. Carrera C, Puig-Butille JA. Clinical, Epidemiological, and Molecular Heterogeneity in Acral Melanoma. *J Invest Dermatol.* 2018;138(2):254-255.
 69. Moon KR, Choi YD, Kim JM, et al. Genetic Alterations in Primary Acral Melanoma and Acral Melanocytic Nevus in Korea: Common Mutated Genes Show Distinct

- Cytomorphological Features. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):933-945.
70. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, et al. Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma: Implication in Melanoma-Specific Survival. *J Clin Med.* 2020;9(3):690.
71. Kingsley-Loso JL, Grey KR, Hanson JL, et al. Incidental lesions found in veterans referred to dermatology: The value of a dermatologic examination. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(4):651-655.e1.
72. Soon SL, Solomon AR, Papadopoulos D, Murray DR, McAlpine B, Washington C V. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: The Emory experience. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2 SUPPL.):183-188.
73. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 2: clinical presentation, diagnosis, and management. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(2):117-123.
74. Ryu GW, Choi YD, Ryu YJ, Lee JB, Shin MH, Yun SJ. Risk factors affecting the first metastasis of acral melanoma: Low- pigmentation independently predicts a first lung metastasis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):1739-1742.
75. Moon HR, Kang HJ, Won CH, et al. Heterogeneous spectrum of acral melanoma: A clinicoprognostic study of 213 acral melanomas according to tumor site. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):179-182.e3.
76. Moloney FJ, Menzies SW. Key points in the dermoscopic diagnosis of hypomelanotic melanoma and nodular melanoma. *J Dermatol.* 2011;38(1):10-15.
77. Maki Yamaura, MD; Minoru Takata, MD, PhD; Atsushi Miyazaki, MD; Toshiaki Saida, MD P, Yamaura M, Takata M, Miyazaki A, Saida T. Specific Dermoscopy Patterns and Amplifications of the Cyclin D1 Gene to Define Histopathologically Unrecognizable Early Lesions of Acral Melanoma In Situ. *Arch Dermatol.* 2005;141(11):1413-1418

78. Madankumar R, Gumaste P V., Martires K, et al. Acral melanocytic lesions in the United States: Prevalence, awareness, and dermoscopic patterns in skin-of-color and non-Hispanic white patients. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):724-730.e1.
79. Albreski D, Sloan SB. Melanoma of the feet: misdiagnosed and misunderstood. *Clin Dermatol*. 2009;27(6):556-563.
80. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: Results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1233-1238.
81. Mun JH, Jo G, Darmawan CC, et al. Association between Breslow thickness and dermoscopic findings in acral melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):831-835.
82. Braun RP, Thomas L, Kolm I, French LE, Marghoob AA. The furrow ink test: A clue for the dermoscopic diagnosis of acral melanoma vs nevus. *Arch Dermatol*. 2008;144(12):1618-1620.
83. Phadungsaksawasdi P, Kasuya A, Fukuchi K, et al. Three-dimensional histological explanation of the dermoscopy patterns in acral melanocytic lesions. *J Dermatol*. 2021;48(8):1193-1200.
84. Roh D, Shin K, Kim WI, et al. Comparison of dermoscopic features between congenital and acquired acral melanocytic nevi in Korean patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):1004-1009.
85. Roldán-Marín R, González-de-Cossío-Hernández AC, Lammoglia-Ordiales L, Martínez-Luna E, Toussaint-Caire S, Ferrara G. Atypical dermoscopic presentation of an acral congenital melanocytic nevus in an adult: parallel ridge pattern and its histologic correlation. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5(4).
86. Fracaroli TS, Lavorato FG, Maceira JP, Barcaui C. Parallel ridge pattern on dermoscopy: observation in non-melanoma cases. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):646-

- 648.
87. Tanioka M. Benign acral lesions showing parallel ridge pattern on dermoscopy. *J Dermatol*. 2011;38(1):41-44.
 88. Gao F, Xin L-L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in situ. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(17):2123-2124.
 89. Kolm I, Kamarashev J, Kerl K, et al. Acral melanoma with network pattern: A dermoscopy-reflectance confocal microscopy and histopathology correlation. *Dermatol Surg*. 2010;36(5):701-703.
 90. Boyd AS, Rapini RP. Acral melanocytic neoplasms: A histologic analysis of 158 lesions. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(5):740-745.
 91. Fernandez-Flores A, Cassarino DS. Histopathological diagnosis of acral lentiginous melanoma in early stages. *Ann Diagn Pathol*. 2017;26:64-69.
 92. Ghigliotti G, De Col E, Rongioletti F. Parallel globules on the ridges caused by transepidermal elimination of melanocytic nests: A new dermoscopic pattern of acral melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):S1-S2.
 93. Jin L, Arai E, Anzai S, et al. Reassessment of histopathology and dermoscopy findings in 145 Japanese cases of melanocytic nevus of the sole: Toward a pathological diagnosis of early-stage malignant melanoma *in situ*. *Pathol Int*. 2010;60(2):65-70.
 94. Chiu HH, Hu SCS, Ke CL, Cheng ST. Dermoscopy identifies histopathologically indiscernible malignant lesion of atypical melanosis of the foot, an early lesion of acral lentiginous melanoma in situ. *Dermatol Surg*. 2008;34(7):979-983.
 95. Nogita T. Atypical melanosis of the foot. *J Dermatol*. 1996:825-827
 96. Nogita T, Wong TY, Ohara K, Mizushima J, Mihm MC, Kawashima M. Atypical Melanosis of the Foot: A Report of Three Cases in Japanese Populations. *Arch Dermatol*. 1994;130(8):1042-1045.

97. Magdaleno-Tapiál J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, *et al.* Acral melanoma with eccrine involvement: Comments and controversies. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):600-602.
98. Lee KT, Kim EJ, Lee DY, Kim JH, Jang KT, Mun GH. Surgical excision margin for primary acral melanoma. *J Surg Oncol.* 2016;114(8):933-939.
99. Lee AY, Friedman EB, Sun J, *et al.* The Devil's in the Details: Discrepancy Between Biopsy Thickness and Final Pathology in Acral Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):5259-5266.
100. Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, *et al.* Intra-and inter-tumor braf heterogeneity in acral melanoma: An immunohistochemical analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24). doi:10.3390/ijms20246191
101. NEVES PL de A. Melanoma cutâneo: aspectos histológicos e clínicos dos casos diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais no período de 1995 a 2017. 2018.
102. Behbahani S, Malerba S, Samie FH. Acral lentiginous melanoma: clinicopathological characteristics and survival outcomes in the US National Cancer Database 2004–2016. *Br J Dermatol.* 2020;183(5):952-954.
103. Saida T, Koga H, Goto Y, Uhara H. Characteristic distribution of melanin columns in the cornified layer of acquired acral nevus: An important clue for histopathologic differentiation from early acral melanoma. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(5):468-473.
104. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. Clinically amelanotic or hypomelanotic melanoma: Anatomic distribution, risk factors, and survival. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(4):645-651.e4.
105. Rayner JE, McMeniman EK, Duffy DL, *et al.* Phenotypic and genotypic analysis of amelanotic and hypomelanotic melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*

- 2019;33(6):1076-1083.
106. Han B, Hur K, Ohn J, Lim SS, Mun JH. Acral lentiginous melanoma in situ: dermoscopic features and management strategy. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-6.
 107. Jaimes N, Marghoob AA. The Morphologic Universe of Melanoma. *Dermatol Clin.* 2013;31(4):599-613.
 108. Rao BK, Ahn CS. Dermatoscopy for Melanoma and Pigmented Lesions. *Dermatol Clin.* 2012;30(3):413-434.
 109. Trindade FM, Freitas MLP, Bittencourt FV. Estudo dermatoscópico do melanoma extensivo superficial. *An Bras Dermatol.* 2021;96:139-147

9 ANEXOS

Anexo 1 - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Descrição e análise dos padrões dermatoscópicos encontrados nos melanomas lentiginosos acrais plantares e sua correlação com a espessura e localização do tumor.

Pesquisador: FLAVIA VASQUES BITTENCOURT

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30976120.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.173.035

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional delineado como estudo transversal que será realizado no anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Serão incluídos pacientes com diagnóstico histopatológico comprovado de melanoma acral plantar com documentação fotográfica clínica e dermatoscópica atendidos no período de 2005 a 2020 no Ambulatório de Dermatologia do HC-UFMG. Serão excluídos os sujeitos com melanoma acral de localização ungueal ou palmar ou pacientes com informações quanto a espessura do tumor, idade e sexo do paciente indisponíveis. O estudo visa descrever os padrões dermatoscópicos mais prevalentes nos melanomas lentiginosos acrais. A hipótese dos pesquisadores é que o padrão em cristas paralelas seja o padrão mais frequente nos melanomas lentiginosos acrais em nosso meio. A amostra a ser incluída no estudo foi calculada em 30 participantes. Os dados do estudo serão coletados através de revisão de prontuário e entrevistas telefônicas. O exame dermatoscópico será realizado na consulta médica do participante por dois avaliadores distintos e um terceiro, se necessário. Este exame faz parte da rotina de atendimento dos indivíduos com diagnóstico de melanoma. A rotina de atendimento não será alterada pois tanto as avaliações dos examinadores são realizadas apenas a partir das imagens dermatoscópicas arquivadas.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. S1 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592

E-mail: cep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.173.035

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo são:

- Objetivo principal: Avaliar os padrões dermatoscópicos mais prevalentes nos melanomas lentiginosos acrais e sua correlação com a espessura e localização do tumor.
- Objetivos secundários: 1) Avaliar as características epidemiológicas dos pacientes (idade, sexo, características fenotípicas: cor dos cabelos, olhos e pele), profissão. 2) Avaliar as características clínicas dos pacientes: história pessoal ou familiar de melanoma, pesquisa do linfonodo sentinela, presença de metástases loco-regionais ou à distância. 3) Avaliar as características clínicas do melanoma: localização na região plantar, tamanho, ulceração, nodulações, presença de metástases satélites, sintomas, história de trauma. 4) Avaliar a prevalência do padrão dermatoscópico em cristas paralelas nos casos diagnosticados. 5) Avaliar as subunidades anatómicas com maiores incidências de melanoma plantar e sua relação com sites mais sujeitos ao estresse mecânico. 6) Avaliar as características histopatológicas do melanoma: Índice de Breslow, número de mitoses, presença de infiltrado inflamatório, regressão e margens cirúrgicas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores do projeto descrevem os riscos dos procedimentos realizados de rotina na consulta médica e os riscos do protocolo de pesquisa tanto no protocolo, quanto na plataforma Brasil. No TCLE os riscos do protocolo estão adequadamente descritos.

Os riscos dos procedimentos de rotina são riscos da consulta médica e do atendimento dos pacientes com melanoma, como nenhum procedimento será realizado para esta pesquisa, apenas a coleta de dados, o risco do estudo é apenas o risco inerente a um estudo documental, sendo principalmente o risco de quebra de confidencialidade.

O benefício do estudo é a descrição dos padrões dermatológicos do melanoma acral. A inferência de um potencial benefício direto aos familiares dos participante é muito tênue e deveria ser repensada pelos pesquisadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto não descreve instituições coparticipantes, faz parte do programa de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG. O estudo foi considerado relevante e de mérito científico pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG e pelo Departamento de Clínica Médica da UFMG.

Os estudo será realizado no Serviço de Dermatologia do HC-MG sem coparticipantes ou participantes.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/N 3006
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4502

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.173.005

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os autores apresentam nessa submissão:

- 1) Folha de rosto preenchida e assinada.
- 2) Aprovação da aprovação do Colegiado de pós-graduação Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da UFMG.
- 3) Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa
- 4) Instrumentos de coleta de dados
- 5) Projeto completo
- 7) TCLE
- 8) Carta resposta ao CEP

O TCLE esta escrito como carta convite, resguardando a confidencialidade dos dados, o direito à recusa, e desistir do projeto a qualquer momento sem qualquer prejuizo e esclarece que não haverá qualquer forma de pagamento.

Recomendações:

No TCLE

- Colocação de email do pesquisador;
- Numerar as paginas;
- Informar sobre o armazenamento de dados da pesquisa por um período de 5 anos após o término da pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na condição de se atender as recomendações solicitadas, sou, S.M.J. favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, Informar Imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad. Sl 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@ppq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 4.173.035

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--|---|------------------------|----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PE_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1424647.pdf | 30/06/2020 17:47:18 | | Aceito |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador | carta_Resposta_parecer_consubiastaciado_cep.pdf | 30/06/2020 17:46:57 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Pesquisa_Lucas_Campos_G.pdf | 30/06/2020 17:42:42 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO2.pdf | 30/06/2020 17:41:15 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| Outros | Declaracao_Unidade_Funcional.pdf | 15/04/2020 09:02:37 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| Solicitação registrada pelo CEP | Declaracao_GEP.pdf | 15/04/2020 09:02:08 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| Outros | Parecer_Consubiastaciado.pdf | 25/03/2020 22:24:48 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| Declaração de concordância | Ratificacao_Departamento_de_Clinica_medica.pdf | 03/03/2020 00:13:49 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_rosto_Lucas_Campos.pdf | 03/03/2020 00:05:58 | FLAVIA VASQUES BITTENCOURT | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 24 de Julho de 2020

Assinado por:
Crislisa Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2ª Ad 31 2005

Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901

UF: MG Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo 2 - Formulário de avaliação dos participantes

1. NOME:
2. IDENTIFICAÇÃO (PRONTUÁRIO):
3. IDADE À PRIMEIRA CONSULTA: _____ ANOS
4. IDADE À ÚLTIMA CONSULTA: _____ ANOS
5. SEXO: 1) FEMININO 2) MASCULINO 3) IGNORADO
6. FOTOTIPO DE PELE: 1) I 2) II 3) III 4) IV 5) V 6) VI 7) IGNORADO
7. DATA DA PRIMEIRA CONSULTA: ____/____/____
8. DATA DA ÚLTIMA CONSULTA: ____/____/____
9. TEMPO DE SEGUIMENTO: _____ ANOS
10. IDADE AO DIAGNÓSTICO: _____ ANOS COMPLETOS
11. SOBREVIDA EM MESES: _____
12. PROFISSÃO: _____
13. LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA DO MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL (ASSINALADA NO MAPA EM ANEXO): 1) ANTEPÉ 2) MEIO DO PÉ 3) ARCO PLANTAR 4) CALCÂNEO
14. SUBTIPO HISTOLÓGICO: 1) LENTIGINOSO ACRAL 2) EXTENSIVO SUPERFICIAL 3) MELANOMA NODULAR 4) AMELANÓTICO 5) IGNORADO
15. ÍNDICE DE BRESLOW (EM MM): 1) ≤ 1.0 2) 1.01-2.0 3) 2.01-4.0 4) > 4.0
16. ULCERAÇÃO: 1) AUSENTE 2) PRESENTE 3) IGNORADO
17. ÍNDICE MITÓTICO: 1) ≤ 15 2) > 15 3) IGNORADO
18. HISTÓRIA PESSOAL DE MELANOMA: 1) AUSENTE 2) PRESENTE 3) IGNORADO
19. HISTÓRIA FAMILIAR DE MELANOMA: 1) AUSENTE 2) PRESENTE 3) IGNORADO
20. IMAGEM DERMATOSCÓPICA : 1) AUSENTE 19.2) PRESENTE
21. ACHADOS DERMATOSCÓPICOS
 - 1) CRISTAS PARALELAS
 - 2) PIGMENTAÇÃO IRREGULAR DIFUSA
 - 3) FIBRILAR IRREGULAR
 - 4) MULTICOMPONENTES
 - 5) BARRÕES (ÁREAS SEM ESTRUTURAS)
 - 6) PADRÃO EM TRELIÇA 7) SULCOS PARALELOS

8)PADRÃO COM GLÓBULOS 9)VÉU CINZA
AZULADO

10)ULCERAÇÃO 11)ÁREAS VERMELHO LEITOSAS

13)REGRESSÃO 14)ASSIMÉTRICO

15)VASOS ATÍPICOS 16)POLICROMIA

17)OUTRO _____

22. CORES: 1)NEGRO 2)MARROM 3)CINZA 4)BRANCO 5)AZUL 6)VERMELHO

.OBSERVAÇÕES:

Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

O melanoma é um específico de câncer que pode acometer qualquer região da pele. As áreas mais frequentemente acometidas são o tronco, face e membros. No entanto, em uma minoria dos casos, ele acontece na planta dos pés, embora não se saiba os motivos exatos que o levam a aparecer nessa área.

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de um estudo sobre o “ Descrição e análise dos padrões dermatoscópicos encontrados nos melanomas lentiginosos acrais plantares e sua correlação com a espessura e localização do tumor.” a ser realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. O objetivo deste estudo é aprendermos mais sobre este tipo de câncer de pele, suas características, as características das pessoas que apresentam este problema, para podermos identificá-la e tratá-la precocemente. As informações que temos a respeito da chance deste tumor de pele ocorrer ainda são muito incertas e precisam ser melhor conhecidas.

Para aprendermos mais sobre este tipo de câncer de pele colheremos dados a respeito da sua idade, sexo, cor dos cabelos, olhos e pele, a localização, tamanho e coloração do tumor, características da superfície do tumor, história pessoal de melanoma, alterações extracutâneas associadas, dados da biópsia, tipo de tratamento realizado, história familiar de melanoma.

Sua participação é voluntária. O atendimento será realizado dentro da sua rotina normal. Não será realizado nenhum exame complementar exclusivo para a pesquisa, apenas os habituais necessários para o seu acompanhamento e controle.

A pesquisa não é isenta de riscos para os participantes, embora todos os cuidados de proteção de dados sejam tomados, como uso apenas das iniciais de seu nome e do número registro do Hospital, manutenção das imagens arquivadas no computador do Hospital e

utilização das imagens das plantas dos pés, sem fotografias da face, o risco de quebra de confidencialidade ainda existe. Você precisa entender esses riscos e nos comunicar dúvidas ou discordâncias em relação aos mesmos.

Em caso de recusa em participar do estudo, você continuará recebendo a mesma assistência médica que recebe normalmente. A dermatoscopia, avaliação da lesão com uma espécie de lupa que nos permite identificar detalhes do tumor com mais precisão, faz parte de sua avaliação médica, assim como o seguimento fotográfico de sua lesão, logo, você não perderá o direito a esse seguimento caso se recuse a participar do projeto, também não necessitará realizar nenhum procedimento adicional, além do que é necessário no seu acompanhamento. Em resumo, o atendimento será realizado da mesma forma se você participar ou não da pesquisa.

Assinatura (rubrica)

Participando do estudo, você não obterá nenhum benefício adicional financeiro em relação aos pacientes que não aceitarem participar do estudo.

A sua identidade não será revelada durante o estudo.

Li e entendi as informações deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Tive oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Diante de alguma dúvida que venha surgir fui informado(a) que poderei esclarecê-la com o(a) pesquisador(a), Flávia Vasques Bittencourt, no telefone (31) 3409-9560, ou com o Comitê de Ética da UFMG (COEP / UFMG), que se situa no Campos Pampulha UFMG, na Unidade Administrativa II, 2º andar, sala 2005.

Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para participar neste estudo, até que eu decida o contrário. A assinatura se dará em duas vias, uma delas ficará em posse do pesquisador e a outra em posse do participante.

Assinatura do paciente ou responsável: Data:

Eu, abaixo assinado, confirmo ter explicado completamente os detalhes do estudo ao paciente.

Assinatura do(a) pesquisador(a) Data:

Pesquisador(a) responsável: Flávia Vasques Bittencourt

Anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

UFMG

Alameda Álvaro Celso 55 - Santa Efigênia - Belo Horizonte – MG

Telefone: (31) 3409-9560

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP)

Av. Antônio Carlos 6627 - Unidade Administrativa II - 2º andar

Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG - Brasil - 31270-901

Fones: (31) 3409-4592 e (31) 3409-4027