LUIZ ANGELO ROSSATO

**Acurácia da biópsia incisional por trépano de 2 mm
nos tumores palpebrais: estudo comparativo entre
um e dois sítios**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências (Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

Programa de Oftalmologia

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Matayoshi

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rossato, Luiz Angelo

Acurácia da biópsia incisional por trépano de 2 mm nos tumores palpebrais : estudo comparativo entre um e dois sítios / Luiz Angelo Rossato. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oftalmologia.

Orientadora: Suzana Matayoshi.

Descritores: 1.Biópsia 2.Neoplasias palpebrais 3.Eficácia 4.Técnicas de diagnóstico oftalmológico 5.Pálpebras/anatomia & histologia 6.Carcinoma basocelular

USP/FM/DBD-215/16

*Ao **meu pai**, cujo exemplo de formação profissional, carreira acadêmica e dedicação ao ensino sempre me inspiraram. E, além disso, apoio e orientação que nunca faltaram. Minha eterna gratidão!*

*À **minha mãe**, que sempre me educou, apoiou e incentivou, dedicando a vida aos filhos. Minha eterna gratidão!*

*À minha orientadora, **Profa. Dra. Suzana Matayoshi**, pelos ensinamentos, pela amizade, pela dedicação e pelas oportunidades durante esses anos de Residência Médica e Pós-Graduação. Meu eterno agradecimento!*

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por ter me concedido as oportunidades segundo a Sua vontade e por me guiar até este momento.

Aos **pacientes**, sem os quais não seria possível a realização deste projeto.

À **minha irmã, Silvia Helena Rossato**, por estar sempre ao meu lado.

Ao **meu irmão, Paulo Henrique Rossato**, pelo incentivo, pela ajuda e por sempre acreditar em mim.

À **minha namorada, Giani Belini Poliseli**, pelo apoio e incentivo, por estar sempre presente.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Suzana Matayoshi**, pela dedicação e pelos ensinamentos. Meu eterno agradecimento!

Ao **Prof. Dr. Mário Luiz Ribeiro Monteiro**, pela oportunidade em participar desta Pós-Graduação.

À **Regina Ferreira Almeida**, pela amizade, pelo apoio, pela ajuda e pela dedicação sempre presentes durante esses anos.

Aos amigos **Rachel Camargo Carneiro e Erick Marcet Santiago de Macedo**, meus antecessores e incentivadores, muito obrigado por todo o apoio para o desenvolvimento desse projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**) pelo suporte financeiro por meio da bolsa de doutorado demanda social.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo, em especial, à **Dra. Patricia Picciarelli de Lima**, pela sua ajuda e dedicação nas análises anatomopatológicas desta tese.

Ao colegas residentes, estagiários e assistentes do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial, aos da Plástica Ocular, pelo apoio e pelo encaminhamento dos pacientes para a realização deste projeto.

A **todos os funcionários** do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que colaboraram muito nessa jornada.

Ao amigo **Eduardo Osawa**, pelo apoio e pela ajuda em todas as etapas desse projeto.

Ao amigo **Ricardo Zampieri**, pelo apoio e pela ajuda na redação dessa tese.

Ao mestre e mais que amigo **Dr. João Angelo Paccola**, que sempre me inspirou e me estimulou dentro da Oftalmologia, desde a decisão em estudar Medicina até a atuação profissional. Apoio incondicional e sempre presente.

A **todos os amigos e familiares**, que torceram de perto ou a distância, obrigado pelo apoio e pela confiança.

*“Não há rosas sem espinhos”, é um provérbio melancólico.
Digamos em vez disso: ‘Não há espinhos sem rosas’.*
(Chiara Lubich)

“And a new day will dawn for those who stand long...”
(Jimmy Page/Robert Plant)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	2
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	6
2.1 Anatomia e epidemiologia	6
2.2 Carcinoma basocelular (CBC)	7
2.3 Carcinoma espinocelular (CEC).....	14
2.4 Ceratose actínica (CA).....	18
2.5 Carcinoma sebáceo (CS).....	19
2.6 Melanoma maligno (MM)	21
2.7 Outros	23
2.8 Diagnóstico	26
2.9 Biópsia	28
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 Objetivo primário	32
3.2 Objetivos secundários	32
4 METODOLOGIA	34
4.1 Tipo de estudo	34
4.2 Pacientes	34
4.3 Critérios de inclusão e exclusão	34
4.4 Documentação fotográfica das lesões	35
4.5 Grupos	35
4.6 Procedimento	36
4.7 Avaliação anatomopatológica	37
4.8 Análise estatística	38
5 RESULTADOS	41
5.1 Análise da amostra	41

5.2 Diagnóstico do padrão histológico predominante	44
5.3 Diagnóstico do subtipo agressivo de CBC	46
6 DISCUSSÃO	50
7 CONCLUSÕES	56
8 ANEXOS	58
8.1 ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	58
8.2 ANEXO B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP.	62
8.3 ANEXO C - Legendas para os Anexos D e E.	63
8.4 ANEXO D - Descrição das lesões do grupo 1.	64
8.5 ANEXO E - Descrição das lesões do grupo 2.....	66
9 REFERÊNCIAS	71

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
a	Anos
CA	Ceratose Actínica
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
cm	Centímetro
CS	Carcinoma Sebáceo
DP	Desvio Padrão
ed	Edição
<i>et al.</i>	E Outros (do latim, <i>et alli</i>)
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HE	Hematoxilina-eosina
IC	Intervalo de Confiança
ImageJ	Programa para Análise de Imagens (<i>Image Processing and Analysis in Java</i>)
INCA	Instituto Nacional do Câncer
mm	Milímetro
mm ²	Milímetro Quadrado
MMS	Cirurgia Micrográfica de Mohs
n	Número de Participantes da Amostra
OD	Olho Direito

OE	Olho Esquerdo
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
p-valor	Significância Estatística
p.	Página
PDT	Terapia fotodinâmica
PVH	Papilomavírus Humano
Sida	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SPSS	Pacote Estatístico para Ciências Sociais (<i>Statistical Package for Social Science</i>)
t	Teste Estatístico t de Student
TEV	Tempo de Evolução da Doença
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B
v.	Volume
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de Fitzpatrick para os tipos de pele.	7
Tabela 2	Tipos dos tumores e frequência, diagnosticados pela biópsia por trépano e pelo padrão-ouro, de acordo com cada grupo.	41
Tabela 3	Descrição das características qualitativas dos pacientes.	43
Tabela 4	Descrição das variáveis quantitativas dos pacientes.	43
Tabela 5	Descrição dos resultados da biópsia por trépano e do padrão-ouro, para os padrões histológicos predominantes.	44
Tabela 6	Concordância para padrão histológico predominante.	46
Tabela 7	Indicadores de desempenho da biópsia por trépano quanto ao diagnóstico de padrão histológico predominante.	46
Tabela 8	Análise de regressão logística para os fatores associados na concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro para padrão histológico predominante.	46
Tabela 9	Descrição dos resultados da biópsia por trépano e do padrão-ouro, para o diagnóstico de subtipo do CBC.	47
Tabela 10	Concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro no diagnóstico do subtipo agressivo de CBC.	48
Tabela 11	Indicadores de desempenho da biópsia por trépano no diagnóstico do subtipo agressivo de CBC.	48
Tabela 12	Análise de regressão logística para os fatores associados na concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro para subtipo agressivo de CBC.	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Aspecto clínico do CBC em canto medial com telangiectasias, bordas perláceas e elevadas, depressão e ulceração central.....	9
Figura 2	(A) Aspecto clínico do CBC nodular; (B) Histologia do CBC nodular com ninho de células basaloides (HE aumento 40X – Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP).....	10
Figura 3	Aspecto clínico do CEC. (A) CEC moderadamente diferenciado em borda de pálpebra inferior; (B) CEC bem diferenciado em canto medial.	16
Figura 4	Histologia do CEC bem diferenciado. (A) HE aumento 10X; (B) HE aumento 40X. (Imagens cedidas por Lima, PP. Departamento de Patologia HC-FMUSP).	16
Figura 5	Aspecto clínico da ceratose actínica em pálpebra inferior.....	18
Figura 6	Aspecto clínico do dermatofibroma em canto medial de pálpebra superior.	24
Figura 7	Aspecto clínico do tricoepitelioma no canto medial.	25
Figura 8	Aspecto clínico do nevo azul em canto medial.	26
Figura 9	Aspecto clínico de cistos de inclusão em pálpebra superior.	26
Figura 10	Marcação da lesão por meio do programa ImageJ. (A) Maior diâmetro; (B) Área.....	35
Figura 11	Etapas do procedimento de biópsia por trépano de 2 mm em caso do grupo 2. (A) Lesão tumoral da pálpebra inferior onde podem ser notados pontos de marcação dos sítios a serem atingidos; (B) Trepanação da lesão com trépano de 2 mm; (C) Retirada do fragmento com pinça e lâmina de bisturi número 11; (D) Espécimes retirados.	37

RESUMO

Rossato LA. *Acurácia da biópsia incisional por trépano de 2 mm nos tumores palpebrais: estudo comparativo entre um e dois sítios* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

OBJETIVO: Comparar a acurácia da biópsia incisional em um sítio *versus* dois sítios, por trépano de 2 mm, em tumores palpebrais como teste diagnóstico do padrão histológico. **MÉTODOS:** Análise prospectiva das lesões com suspeita de malignidade palpebral no Setor de Plástica Ocular (HC-FMUSP), de novembro de 2012 a dezembro de 2014. As lesões foram fotografadas e suas características clínicas mensuradas por meio do "software" ImageJ 1.44. Os pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos e submetidos à biópsia incisional de forma padronizada com trépano de 2 mm: grupo 1 em um sítio e grupo 2 em dois sítios do tumor. Os resultados diagnósticos das biópsias pré-operatórias foram comparados à peça cirúrgica (padrão-ouro). A avaliação anatomopatológica, tanto da biópsia como do padrão-ouro, foi realizada pelo mesmo médico patologista, e os resultados discordantes revisados por um segundo patologista. As medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), bem como a acurácia e o coeficiente Kappa, foram calculados para avaliar a concordância do diagnóstico da biópsia em relação ao padrão-ouro, comparando-se os dois grupos. Para as variáveis quantitativas, utilizou-se o teste Mann-Whitney, e, para as qualitativas, os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher. **RESULTADOS:** Incluíram-se 166 lesões, sendo 69 no grupo 1 e 97 no grupo 2. O carcinoma basocelular (CBC) representou 63,25% da amostra total. Para todas as variáveis quantitativas e qualitativas, a distribuição entre os grupos foi semelhante e sem diferença estatística. Na identificação do padrão predominante, o grupo 2 apresentou duas vezes mais chance de resultado concordante em relação ao grupo 1, independentemente das demais variáveis: sexo, idade, tempo de evolução (TEV), maior diâmetro, área e margem. Os resultados mostraram melhores índices para o grupo 2, tanto para acurácia e coeficiente kappa quanto para sensibilidade, especificidade, VPP e VPN. A acurácia para diagnóstico do padrão predominante foi, no grupo 1, 53,60% e, no grupo 2, 71,10% com p-valor de 0,021. Em relação aos casos de CBC, a

concordância para o subtipo agressivo no grupo 1 foi de 54,50% e, no grupo 2, foi de 73,80%, com diferença significativa (p-valor de 0,041).

CONCLUSÕES: A biópsia incisional por trépano de 2 mm em dois sítios dos tumores palpebrais mostrou maior acurácia que em um sítio para o diagnóstico do padrão histológico predominante. Para os casos de CBC, possibilitou melhor diagnóstico do subtipo agressivo.

Descritores: Biópsia; Neoplasias palpebrais; Eficácia; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Pálpebras/anatomia e histologia; Carcinoma basocelular.

ABSTRACT

Rossato LA. *Accuracy of the 2-mm punch biopsy in eyelid tumors: comparative study between one and two sites* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

PURPOSE: To compare 2-mm punch biopsy accuracy performed at one site *versus* two sites to diagnose eyelid tumors histological patterns. **METHODS:** Prospective analysis of eyelid tumors with suspicion of malignancy conducted at the Ocular Plastic Surgery Center (Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine) from November 2012 until December 2014. Patients were randomly divided into 2 groups, and underwent a 2-mm punch biopsy: group 1 at one site and group 2 at two sites of the tumor. The tumors were photographed and measured with the software Image J 1.44. The results of the preoperative biopsies were compared with the surgical specimens (gold standard). The anatomopathological examination of the biopsy and the surgical specimen was performed by the same pathologist. Discordant results were reviewed by a second pathologist. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), accuracy and Kappa coefficients were calculated to determine the agreement between the 2-mm punch biopsy and the gold standard, comparing both groups. The statistical analysis included the Mann-Whitney test for quantitative variables and the chi-square test or the Fisher’s exact test for qualitative variables. **RESULTS:** 166 lesions were included, 69 in group 1 and 97 in group 2. Basal cell carcinoma (BCC) accounted for 63.25% of the total sample. For all quantitative and qualitative variables, the distribution between the groups was similar and not statistically significant. In identifying the predominant pattern, biopsy by punch at two sites was two times more likely to agree in relation to one site, regardless of other variables: gender, age, disease duration, largest diameter, area and margin. Results showed higher scores for biopsy at two sites (accuracy, kappa coefficient, sensitivity, specificity, PPV and NPV). For the predominant pattern, the accuracy in group 1 was 53.60% and in group 2 was 71.10% ($p = 0.021$). Analyzing separately the cases of BCC, agreement for aggressive subtype in group 1 was 54.50% and in group 2 was 73.80%, with statistical difference ($p = 0.041$). **CONCLUSIONS:** Two sites of 2-mm punch biopsy in

eyelid tumors showed higher accuracy than one site for the diagnosis of predominant pattern. For BCC, it showed better diagnostic results of aggressive subtype.

Descriptors: Biopsy; Eyelid Neoplasms; Efficacy; Diagnostic techniques ophthalmological; Eyelids/anatomy and histology; Carcinoma, basal cell.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

Diversos tumores benignos e malignos podem se desenvolver na pele periocular, a partir da epiderme, derme ou anexos. A aparência e o comportamento nas pálpebras podem ser diferentes do restante do corpo, em parte, pelas características da pele palpebral e de seus anexos especializados. A primeira preocupação concentra-se em descartar malignidade de maneira apropriada.⁽¹⁾ Aproximadamente, 5 a 10% de todas as neoplasias de pele ocorrem na pálpebra, sendo a principal neoplasia na prática clínica oftalmológica, com destaque para o Carcinoma Basocelular (CBC).⁽²⁾

As lesões palpebrais frequentemente apresentam dimensões reduzidas e localização nobre, o que dificulta o diagnóstico e posterga a conduta cirúrgica, principalmente quando existe dúvida no exame clínico. Outro aspecto importante é que os tecidos normais peritumorais devem ser minimamente violados para preservar sua funcionalidade e evitar deformidade.⁽³⁾

As lesões benignas palpebrais mais comuns são: calázio, papiloma, ceratose seborreica, cisto de inclusão epidérmica, nevo melanocítico, hidrocistoma e xantelasma. Já as malignas são CBC e Carcinoma Espinocelular (CEC).^(1, 3-8) Ao exame, é importante analisar pigmentação, bordas e textura das lesões, já que lesões peroladas são suspeitas para CBC. A perda de cílios, apesar de ser um indicador isolado fraco de malignidade, é mais comum em lesões malignas do que em benignas. Quando presente, há chance de 69,23% e risco 13,4 vezes maior de a lesão ser maligna. Apesar dessa relação, sua presença não é definitiva para malignidade da mesma forma que a ausência não é para benignidade. Outros indicadores de malignidade, como telangiectasias, ulceração, sangramento espontâneo, alterações na anatomia palpebral e lesões recorrentes devem ser considerados.⁽⁶⁾

O tempo de aparecimento e o ritmo de crescimento da lesão são aspectos que devem ser avaliados, pois lesões antigas e sem aumento de tamanho são menos suspeitas. Pacientes com pele mais clara, de acordo com a Classificação de Fitzpatrick,⁽⁹⁾ que são mais susceptíveis a queimaduras solares, têm maior risco de desenvolver neoplasia maligna cutânea. Deve-se considerar também história de exposição solar excessiva, idade avançada, imunossupressão e história de tabagismo.⁽⁶⁾ Os tumores malignos palpebrais acometem, principalmente, pacientes do sexo masculino, acima de 40 anos de idade, brancos e com relato de exposição solar repetitiva.^(10, 11)

Apesar de apresentar alta acurácia para o diagnóstico de malignidade, o exame clínico possui índice considerável de falsos negativos e positivos, mostrando, também, uma pobre correlação entre os achados clínicos e o tipo histológico da lesão.^(1, 7, 8, 12) Na literatura, os índices de acurácia para o diagnóstico clínico dos tumores malignos palpebrais situam-se entre 65 e 96%.⁽⁴⁾

Entre vários profissionais especialistas (dermatologistas, cirurgiões plásticos, médicos de família, clínicos gerais e pediatras), estudos indicaram que os dermatologistas são os que melhor diagnosticam clinicamente as lesões cutâneas malignas e pré-malignas, seguidos pelos cirurgiões plásticos.^(13, 14) Vários estudos demonstram também a maior capacidade do dermatologista no diagnóstico clínico de melanoma.⁽¹⁴⁾ Da mesma forma, a acurácia aumenta conforme o grau de experiência profissional.^(5, 15, 16)

O tratamento de tumores palpebrais envolve uma série de fatores que podem influenciar em sua recorrência, como tamanho, localização, doenças associadas e tipo histológico. Tumores mais agressivos requerem margens cirúrgicas maiores e, em alguns casos, representam risco de metástase.⁽¹⁷⁾

A terapia mais utilizada e efetiva é a excisão cirúrgica da lesão, o que consiste em sua retirada completa, porém com o inconveniente de, dependendo do tamanho da lesão, poder tornar-se um procedimento mais amplo, gerando-se defeito maior. Para o melhor tratamento, é ideal o conhecimento prévio do tipo histológico do tumor e a análise das margens

cirúrgicas deve confirmar a exérese completa desse.⁽¹³⁾

Dessa forma, a biópsia pode ser utilizada para o diagnóstico correto, e consiste em um procedimento simples, de grande aplicabilidade, e que permite, por meio da análise anatomopatológica, informações relevantes para estabelecer o diagnóstico da lesão. Para realizá-la, o especialista deve ter uma suspeita clínica da natureza da lesão. São várias as técnicas: tradicional por elipse, “*shave*”, por trépano e excisional.⁽¹⁸⁾

A biópsia incisional por trépano (“*punch*”) é uma técnica simples e rápida que requer o mínimo de equipamento e de habilidade cirúrgica. Ao utilizar o trépano de 2 mm de diâmetro, não há necessidade de suturas, além de ser capaz de fornecer um tamanho adequado de tecido e alto índice de concordância com a biópsia incisional tradicional por elipse e o anatomopatológico final da peça cirúrgica.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Esta técnica de biópsia incisional é extremamente útil na avaliação pré-operatória de afecções dermatológicas.⁽¹⁹⁾ É pouco difundida no meio oftalmológico e os poucos trabalhos envolvendo a área palpebral não avaliaram completamente sua eficácia.^(20, 21)

O estudo de Carneiro mostrou que, embora a biópsia por trépano de 2 mm em um sítio tenha acurácia de 88,5% para o diagnóstico de malignidade, a acurácia é baixa para o diagnóstico de tipo histológico e agressividade.⁽²²⁾ Questionamos se a inclusão de mais um sítio de biópsia aumentaria o índice de acurácia em tumores palpebrais e não encontramos estudos na literatura que respondessem essa pergunta, motivo pelo qual realizamos o presente trabalho.

2 Revisão da Literatura

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia e epidemiologia

As pálpebras constituem estruturas importantes para a proteção do bulbo ocular. São compostas por pele extremamente fina, com elementos anexos, músculo esquelético disposto concentricamente (músculo orbicular), tecido conectivo fibroso (septo orbitário, tendões cantais laterais e mediais), placa tarsal com glândulas sebáceas (de Meibomius), rico suprimento vascular e uma superfície conjuntiva delicada composta por mucosa não queratinizada.⁽²³⁾

Os tumores podem comprometer qualquer estrutura palpebral, entretanto são mais frequentes na pele. Dez por cento de todas as neoplasias cutâneas acometem a pele palpebral.⁽²⁴⁾ Os benignos predominam sobre os malignos, chegando a representar 84% dos casos.⁽⁸⁾ Os mais frequentes são: calázio, papiloma, ceratose seborreica, cisto de inclusão epidérmica, nevo melanocítico, hidrocistoma e xantelasma.^(1, 3-8)

Os tumores malignos mais comuns que afetam as pálpebras surgem da epiderme, sendo que o CBC representa, pelo menos, 90% de todos os casos. Na sequência, encontramos o CEC e o carcinoma sebáceo (CS). Alguns podem simular condições benignas como o calázio. Existem lesões que são consideradas pré-malignas, como a ceratose actínica (CA).^(8, 23)

Há estimativa de que são diagnosticados 60.000 casos de câncer de pele palpebral por ano nos Estados Unidos.⁽⁸⁾ O Brasil é um país de clima tropical, com alta incidência solar na maior parte do território e na maior parte do ano, com grande número de descendentes europeus, que trabalharam na lavoura, expostos ao sol. Apesar de todos esses fatores, os dados estatísticos brasileiros são escassos.⁽²⁵⁾

Classificam-se as neoplasias cutâneas em dois grandes grupos: o melanoma e os não melanoma. Estimou-se, em 2014, 98.420 casos novos

de câncer de pele não melanoma nos homens e 83.710 nas mulheres no Brasil. Esses valores correspondem a um risco estimado de 100,75 casos novos a cada 100 mil homens e 82,24 a cada 100 mil mulheres.⁽²⁶⁾

2.2 Carcinoma basocelular (CBC)

O CBC é o tipo de câncer de pele mais comum, representa 75 a 80% dos tumores epiteliais malignos^(10, 27, 28) e 80 a 95% de todos os casos que afetam as pálpebras.^(17, 20, 21, 24, 25, 29) Ocorre mais frequentemente na face (66% das lesões), em homens, após os 40 anos de idade, em pessoas de olhos claros, cabelos ruivos, com história de exposição solar prolongada e queimadura solar durante a infância e com fototipos de pele I, II e III de Fitzpatrick (Tabela 1).^(9-11, 27, 30-33) História familiar e tratamento imunossupressor também são fatores de risco. Pacientes com CBC prévio têm chance maior de desenvolver novas lesões de CBC, de CEC e de melanoma maligno (MM).^(25, 31)

Tabela 1 - Classificação de Fitzpatrick para os tipos de pele.

Tipos de pele	Descrições
Tipo I	Pele muito clara, sempre queima, nunca bronzeia.
Tipo II	Pele clara, sempre queima e algumas vezes bronzeia.
Tipo III	Pele menos clara, algumas vezes queima e sempre bronzeia.
Tipo IV	Pele morena clara raramente queima e sempre bronzeia.
Tipo V	Pele morena escura, nunca queima e sempre bronzeia.
Tipo VI	Pele negra, nunca queima, sempre bronzeia.

O CBC se origina das células basais da epiderme, é considerado tumor maligno de baixo grau, capaz de apresentar invasão local, destruição tecidual e recorrências, porém com crescimento lento e capacidade limitada de metástase. A taxa de mortalidade é baixa devido ao diagnóstico precoce das lesões em áreas expostas e crescimento lento dessas. A morbidade está relacionada à invasão e destruição local, particularmente na cabeça e no pescoço, com extensão orbitária e óssea.^(10, 25, 27, 30-32, 34-38)

O papel da exposição solar se dá com a ação da radiação ultravioleta B (UVB), que resulta em vários fotoprodutos mutagênicos do DNA, que precisam ser reparados antes da divisão celular, senão esse processo pode levar à mutação do gene PTC, que induz o desenvolvimento do CBC.^(10, 34) É também descrita a mutação no gene supressor tumoral TP53. O subtipo nodular é mais relacionado à exposição solar crônica.^(31, 32, 39)

Raramente, o CBC apresenta relação com cicatrizes ou traumas prévios, doenças dermatológicas pré-existentes ou síndromes como a Síndrome do nevo basocelular (Síndrome de Gorlin-Goltz), Síndrome de Bazex ou xeroderma pigmentoso.^(11, 31, 32, 35) Pode ainda estar associado a outras lesões de pele, como ceratose seborreica, nevo melanocítico, hemangioma, cisto de folículo piloso e pilomatricoma.⁽³²⁾

O CBC apresenta diferentes subtipos histológicos, e os variados comportamentos clínicos são a base para o sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽⁴⁰⁾ São 4 subtipos principais: nodular, micronodular, superficial e infiltrativo. O nodular é subdividido em sólido, adenoide e cístico.⁽³⁹⁾ Existem subtipos menos comuns, como o esclerodermiforme (ou morfeaforme), considerado por alguns autores como variante do infiltrativo; o carcinoma basoescamoso, caracterizado por atipia escamosa associada ao CBC com maior tendência à recorrência e metástase; e o carcinoma metatípico, que apresenta células num estágio entre as de um CBC e as de um CEC. Emprega-se também o termo multifocal para tumores mais invasivos profundamente.^(27, 28, 35, 36)

O subtipo mais comum é o nodular (66,5%), seguido pelo superficial, infiltrativo e micronodular. Muito comumente, são encontrados mais de um subtipo na mesma lesão,^(10, 27, 28, 32, 35, 39, 41, 42) sendo que a associação mais comum é dos subtipos nodular e micronodular.⁽⁴¹⁾

O CBC nodular tem menor tendência de infiltração profunda local e de recorrência que os demais.⁽⁴¹⁾ Os subtipos infiltrativo e micronodular são considerados de alto risco pelo comportamento mais agressivo e pela tendência elevada de excisão incompleta, e, conseqüentemente, de recorrência, principalmente, na face em que as margens cirúrgicas são

conservadoras.^(35, 39, 43) O subtipo superficial é o mais frequente no tronco e mais comum em homens. Porém, quando ocorre em pessoas mais jovens, afeta principalmente as mulheres. Os demais subtipos predominam na face, principalmente no dorso do nariz.^{20,27,28,30,33,37,41,42}

O aspecto clínico clássico do CBC é de pápula arredondada com coloração rósea ou perlácea, áreas mais elevadas (geralmente periferia da lesão), depressão central e telangiectasias (Figura 1). Ocasionalmente, pode apresentar sangramento, ulceração e crosta. Os subtipos infiltrativo e esclerodermiforme podem se manifestar como placa deprimida, e o superficial como placa rosada com despigmentação e bordas irregulares.^(31, 32) A frequência do local de apresentação na pálpebra segue a ordem decrescente: pálpebra inferior, canto medial, pálpebra superior e canto lateral.^(17, 21, 25, 28, 36, 38)

Figura 1 – Aspecto clínico do CBC em canto medial com telangiectasias, bordas perláceas e elevadas, depressão e ulceração centrais.

O tamanho do tumor, geralmente, é maior em homens, provavelmente porque mulheres procuram serviço médico mais precocemente. O tamanho não apresenta relação com a idade de aparecimento e a velocidade de progressão da lesão,⁽¹⁰⁾ mas tem com a duração da lesão e invasão orbitária.⁽³⁶⁾

Histologicamente, o CBC nodular apresenta-se como nódulos arredondados com contornos bem definidos (Figura 2). O superficial tem um ou mais focos que se expandem paralelamente a partir da epiderme e anexos para as papilas da derme. O micronodular é definido como pequenas ilhas de nódulos semelhantes ao nodular. O infiltrativo demonstra ilhas tumorais de tamanhos variados, com contornos irregulares e espículas. O esclerodermiforme apresenta ilhas tumorais pequenas, alongadas, e com extremidades finas e anguladas. O padrão de apresentação da periferia dessas ilhas e suas extensões subclínicas têm papel importante nessa classificação.^{20,28,31,33,41,43-45} Os subtipos não agressivos (superficial e nodular) são circundados por área de membrana basal contendo colágeno dos tipos IV e V com laminina, o que não acontece com os agressivos (micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico),^(32, 44) além desses últimos apresentarem maior risco de invasão perineural e perivascular.⁽²⁹⁾

Figura 2 – (A) Aspecto clínico do CBC nodular; (B) Histologia do CBC nodular com ninho de células basaloides (HE aumento 40X – Imagem cedida por Lima, PP; Departamento de Patologia HC-FMUSP).

No CBC nodular, somente as células da periferia dos nódulos estão em estágio proliferativo, o que pode explicar o seu crescimento lento, pois apenas uma pequena parcela de suas células está se dividindo. Além disso, as células apresentam um rápido “*turnover*” (renovação celular), com morte celular considerável, associado à resposta imune do hospedeiro, evitando que o tumor cresça rapidamente.⁽²⁷⁾

O subtipo superficial é o que mais frequentemente apresenta pigmentação (7,2%), sendo a ulceração mais presente no infiltrativo (33,7%). O micronodular tem a maior tendência à calcificação distrófica.^(35, 41) Cerca de 2% de todos os casos de CBC apresentam pigmentação, porém a proporção é maior em negros e japoneses. Esses tumores têm menor taxa de excisão completa.⁽³⁵⁾

O tratamento mais eficaz do CBC é a exérese cirúrgica, com análise das margens. Os subtipos nodular e superficial são mais comumente removidos por completo (93,6 a 96,4%), enquanto o micronodular, infiltrativo e esclerodermiforme têm taxa mais alta de margens positivas para células tumorais (18,6 a 33,3%), principalmente os multifocais. A recorrência nesses casos pode chegar a 39%, enquanto que, para tumores completamente excisados, é cerca de 1%. Por isso, deve-se planejar margens cirúrgicas mais amplas para tais subtipos.^(28, 30, 41)

Pode-se utilizar a técnica de Cirurgia Micrográfica de Mohs (MMS), com secção congelada horizontal intraoperatória e estudo das margens para avaliar a presença de tumor nessas, permitindo, também, maior preservação de tecido saudável.^(28, 30, 31, 36) Essa técnica apresenta recorrência de 1% para lesões primárias e 5,6% para recorrentes, em 5 anos de acompanhamento, enquanto a excisão cirúrgica simples (sem análise das margens) apresenta 8,7% e até 40%, respectivamente.^(21, 27, 31, 32)

É importante obter margens livres e, ao mesmo tempo, preservar o máximo de tecido saudável para um bom resultado estético e funcional, mantendo-se a proteção e lubrificação do bulbo ocular. Alguns autores recomendam margem cirúrgica de 2 a 4 mm para tumores primários, 3 mm para CBC nodular e superficial, e 5 a 10 mm para casos recorrentes e esclerodermiforme.^(28, 30, 37, 38, 42, 45, 46) Wolf e Zitelli encontraram que 95% dos casos de CBC primário com diâmetro menor que 2 cm foram erradicados com margem de 4 mm.⁽⁴⁷⁾ Auw-Haedrich *et al.* encontraram a menor taxa de recorrência em CBC sólido com margem maior que 0,75 mm, e a maior taxa foi para os subtipos infiltrativo, superficial e esclerodermiforme com margem menor que 0,38 mm.⁽³⁷⁾

O fato de encontrarmos o subtipo infiltrativo mais frequentemente em tumores recidivados e profundamente em tumores invasivos levou a classificá-lo como agressivo. Geralmente, o padrão histológico do CBC permanece o mesmo nas recorrências, o que sugere que o fenótipo do tumor não muda. Porém, nos casos tratados com radioterapia, observa-se o desenvolvimento de padrão infiltrativo e transformação escamosa. Tumores que recorreram uma vez são mais difíceis de tratar e mais propensos a recorrer novamente devido à cicatrização.^(35, 36)

A recorrência total nos casos de CBC é maior que nos de CEC.⁽³⁹⁾ Lesões planas apresentam limites mal definidos, que podem se expandir para áreas aparentemente livres de tumor e, dessa forma, são mais dificilmente removidas por completo.^(35, 37) Recomenda-se cirurgia imediata de lesões excisadas incompletamente, principalmente quando o defeito remanescente foi tratado com retalho ou enxerto de pele, e também para lesões do canto medial com margens pequenas.^(30, 37, 38)

Entretanto, ressecção incompleta não significa, necessariamente, recorrência do tumor. Provavelmente por ação do sistema imune, da inflamação local, do processo de cicatrização ou da desvitalização tecidual, o tumor residual é removido e o CBC não recidiva em mais de 50% dos casos com margens positivas. Em até 41% de reoperações de lesões com margens comprometidas, não foi encontrado tecido tumoral. Por isso, tem-se indicado o acompanhamento clínico nos casos não agressivos.^(38, 48, 49)

Outras formas de tratamento incluem:^(21, 30, 31, 50)

- Curetagem e cauterização: pode ser indicada para lesão de baixo risco (primária, pequena, bem definida, histologicamente não agressiva). Não recomendada para tumores no nariz, pregas nasolabiais e palpebrais.
- Criocirurgia: para CBC primário, múltiplo, solitário.
- Laser de dióxido de carbono: pouco utilizado. Pode ser indicado para lesão de baixo risco, associado à curetagem.

- Radioterapia: extremamente útil, porém tem também a dificuldade em definir as margens da lesão. Geralmente indicada para pacientes muito idosos, com lesões extensas, sem possibilidade cirúrgica.
- Terapia tópica com 5-fluorouracil: para lesão de baixo risco e que não acomete a face.
- Injeção intralesional de Interferon $\alpha 2$: ainda em estudo, porém não se mostrou eficaz, com alta taxa de recorrência.
- Terapia fotodinâmica (PDT): pode ser benéfica para lesões superficiais de baixo risco.
- Imiquimode 5%: imunomodulador tópico, indicado em alguns casos de tumores superficiais.
- Quimioterapia: para manejo de tumores locais não controlados e pacientes com doença metastática, que são condições extremamente raras e rapidamente fatais.

O prognóstico está associado ao tamanho, ao local, ao tipo e ao subtipo, às margens, ao padrão de crescimento, às recidivas e à imunodeficiência do paciente.^(25, 27, 30)

O CBC metastático é extremamente raro, com incidência de 0,0028 a 0,1%. Apresenta predominância masculina e idade mais precoce de aparecimento (45 anos), com intervalo médio de 9 anos entre apresentação inicial e metástase, e sobrevida de 8 meses após o diagnóstico. Geralmente associado à lesão primária de tamanho grande (maior que 3 cm). Os locais mais comuns de metástase são, em ordem decrescente: linfonodos, pulmão, osso, pele e fígado.^(8, 21, 27, 32)

A invasão local orbitária apresenta sinais como massa palpável, distúrbios da motilidade ocular extrínseca, deslocamento do bulbo ocular e ptose palpebral. Pode ainda haver invasão intracraniana, de seios da face e da esclera.⁽³⁶⁾

O acompanhamento pós-tratamento é importante para a detecção precoce de recidivas e de novas lesões, e para a educação e orientação do paciente (principalmente quanto a proteção solar). Estudos mostram que a maior parte das recorrências acontece nos primeiros 2 a 5 anos após a cirurgia, sendo que até 18% podem recorrer depois desse período. Pacientes que já apresentaram um CBC estão sob risco significativamente maior de desenvolverem novas lesões primárias.^(30, 38)

2.3 Carcinoma espinocelular (CEC)

Tumor maligno epitelial invasivo derivado dos ceratócitos epidérmicos, é a segunda lesão maligna palpebral em frequência. Representa 20 a 25% dos casos de câncer de pele não melanocíticos e 5 a 10% dos tumores malignos palpebrais. Apresenta evolução mais rápida, eventualmente com ulceração.^(8, 17, 24, 51-55)

Acomete indivíduos mais idosos, após a sexta década de vida, mais homens que mulheres. Pessoas de pele clara com história de exposição solar crônica são mais suscetíveis, como no CBC. A principal causa é a radiação ultravioleta (UV), e outros fatores de risco incluem exposição a arsênico e hidrocarbonetos aromáticos, tabagismo, dieta rica em gorduras, imunossupressão, lesões cutâneas repetitivas, exposição a raios-X, papilomavírus humano (PVH-16, 18, 31 e 35) e doenças genéticas (albinismo e xeroderma pigmentoso).^(24, 51, 52, 54)

A alteração causada pela radiação UV leva à fotomutagênese com clones p53, levando à apoptose alterada e proliferação clonal de ceratócitos. Isso pode progredir para CA ou regredir, a depender da exposição adicional à radiação UV e/ou a condições locais de imunossupressão. Na CA, há substituição parcial da epiderme por células atípicas, o que caracteriza a Displasia Escamosa Intraepidermal. Uma vez formada a CA ou papiloma, este pode progredir ou regredir, mais uma vez, de acordo com a exposição à radiação UV, podendo causar a conversão maligna, com progressão de

displasia de espessura parcial para total da epiderme, estágio conhecido como CEC *in situ*. A progressão leva à ruptura da membrana basal com comprometimento da derme, constituindo o CEC invasivo histologicamente. As células não são uniformes, apresentando diferentes graus de diferenciação, queratinização anômala e núcleos hipercromáticos.^(51, 54)

A Doença de Bowen se refere ao CEC *in situ* com atipia epidérmica de espessura total, porém sem acometimento da derme profunda à histopatologia. Apresenta-se como placa eritematosa crônica, elevada, arredondada ou ovalada. A excisão completa é recomendada devido ao risco de progressão para CEC invasivo.⁽¹⁷⁾

A CA está associada ao CEC em 40% dos casos, enquanto, no CBC, essa associação é de apenas 8%. É caracterizada por múltiplas lesões de pele exposta ao sol em idosos. Apresenta-se como placa arredondada, escamosa e hiperkeratótica com textura de areia. O risco de transformação maligna de uma placa isolada é apenas 0,24% ao ano, mas, durante um longo período, o paciente com múltiplas lesões tem incidência de 12 a 16% de CEC.^(8, 17, 24)

A forma de apresentação do CEC é de pápula, nódulo ou placa indolor, com descamação crônica e telangiectasias (Figura 3). Lesões mais antigas podem ser fixas e endurecidas pela invasão de tecidos profundos. Pode haver também perda de cílios. A maioria afeta a pálpebra inferior (48 a 68%), seguida pelo canto medial (24 a 36%), pela pálpebra superior (22 a 31%) e pelo canto lateral (9 a 16%). Aproximadamente, 30% dos casos apresentam múltiplas áreas envolvidas.^(24, 51-54)

Figura 3 - Aspecto clínico do CEC. (A) CEC moderadamente diferenciado em borda de pálpebra inferior; (B) CEC bem diferenciado em canto medial.

O tumor também tem a capacidade de invasão local e destruição da arquitetura periocular, com disseminação linfática, hematogênica e perineural. A invasão orbitária direta tende a ocorrer em tumores de crescimento rápido ou negligenciados, com incidência de 6%.^(51, 54)

Histologicamente, o CEC é classificado, conforme seu grau de diferenciação, em pouco, moderadamente ou bem diferenciado.⁽⁵⁴⁾

Nas pálpebras, predomina o tipo histológico bem diferenciado, que tem menor tendência a invadir a órbita (Figura 4). Os pouco diferenciados são mais encontrados nos tumores recidivados e tendem a se comportar mais agressivamente.^(24, 52, 55)

Figura 4 - Histologia do CEC bem diferenciado. (A) HE aumento 10X; (B) HE aumento 40X. (Imagens cedidas por Lima, PP. Departamento de Patologia HC-FMUSP).

Pode acometer linfonodos regionais em 10 a 25% dos casos. Os mais afetados são pré-auriculares/parotidianos, seguidos por submandibulares/submentonianos, submaxilares, cervicais e subdigástricos. Metástases a distância por vias hematogênica e linfática são mais comuns que no CBC, principalmente para lesões maiores que 2 cm e com invasão perineural. O envolvimento perineural facilita também a disseminação para a órbita, estruturas periorbitárias e cavidade intracraniana, por meio dos ramos do nervo trigêmeo, nervos motores extraoculares e nervo facial. O nervo supraorbital é local relativamente comum de disseminação perineural e pode ser facilmente biopsiado se preciso. O paciente pode apresentar alteração sensorial, paralisia motora, massa palpável, ptose de pálpebra superior, diplopia, deslocamento do bulbo ocular, proptose, dor e baixa de acuidade visual.^(8, 17, 24, 50, 53, 54)

O tratamento de escolha para o CEC é a excisão cirúrgica com análise por congelação das margens ou MMS. Margens negativas para tumor são associadas à taxa de cura de até 99%. Para isso, utiliza-se margem de segurança de 3 a 5 mm, exame por congelação ou MMS. A taxa de recorrência é menor para os casos tratados com MMS ou nos que se realiza exame por congelação intraoperatória.⁽²⁴⁾

Fatores de pior prognóstico incluem: tumores que surgem em áreas tratadas anteriormente por radioterapia, imunossupressão, pós-transplante de órgãos sólidos, invasão neural e/ou vascular, recorrência local, tumores grandes (os maiores que 6 mm têm 15% de taxa de metástase, enquanto os com 2 a 6 mm têm 4,5%).^(52, 55)

Pacientes que não podem ser submetidos à cirurgia podem ser tratados com imiquimode, 5-fluorouracil ou radioterapia (mais usada como adjuvante).⁽²⁴⁾

Casos de tumor progressivo, com invasão orbitária e potencialmente fatal que não podem ser controlados com cirurgia local e/ou radioterapia, têm indicação de exenteração. É geralmente a modalidade de tratamento de última escolha, que pode ser curativa quando há invasão do bulbo ocular, conjuntiva, tecido orbitário e sistema lacrimal.^(24, 51)

2.4 Ceratose actínica (CA)

A CA é uma lesão benigna crônica induzida pela radiação UVB, frequente em adultos entre 40 e 70 anos, com prevalência de até 34%. É caracterizada por área de proliferação e diferenciação atípicas de ceratinócitos, por isso é considerada lesão pré-cancerosa e pode evoluir para 3 direções: aparente regressão espontânea, persistência sem progressão para CEC ou progressão para CEC.^(56, 57) A ocorrência de CEC em pacientes com CA é de 5 a 20% após período de 10 a 25 anos, porém a taxa de transformação de CA em CEC é de 0,1 a 0,24% em 1 ano.^(56, 58)

Clinicamente, é ceratótica, com espessura variável, superfície áspera, limites mal definidos, eritema, telangiectasias e pigmentação eventual, geralmente múltipla (Figura 5). Afeta, mais comumente, face, pescoço, tórax, dorso das mãos e ombros, sendo os lábios, dorso das mãos e orelhas os locais de maior risco. Além disso, pacientes com CA têm risco aumentado para outras neoplasias cutâneas, como CBC e MM.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

Figura 5 – Aspecto clínico da ceratose actínica em pálpebra inferior.

É dividida em 6 tipos histológicos: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica, liquenoide e pigmentada. A CA hipertrófica apresenta hiperkeratose intensa, epiderme espessa com projeções irregulares em direção à derme, sem sinais de invasão dessa. A atrófica tem hiperkeratose leve e atrofia difusa da epiderme. O tipo bowenoide tem atipia em toda a

extensão da epiderme, semelhante à doença de Bowen, porém sem afetar o epitélio folicular. A acantolítica apresenta alterações anaplásicas dos ceratinócitos, com fissuras da camada suprabasal. O tipo liquenoide tem infiltrado na membrana basal, com apoptose e vacuolização de ceratinócitos. O pigmentado apresenta excesso de melanina nas células basais. Pode haver mais de um subtipo na mesma lesão.^(57, 58)

Alguns autores consideram a CA como CEC *in situ*, devido à possibilidade de progressão para neoplasia e similaridades nas alterações microscópicas, entretanto há diferenças clínicas, epidemiológicas, moleculares e na história natural que garantem a individualidade de ambas.⁽⁵⁷⁾

Recomenda-se a realização de biópsia em casos com pele espessada, tamanho maior que 1 cm ou crescimento rápido, ulceração, sinais inflamatórios, sangramento ou dor na palpação. O tratamento cirúrgico deve ser instituído para tumores suspeitos. Outras modalidades incluem crioterapia, curetagem e eletrocoagulação, laser de dióxido de carbono ou ultrapulsado, terapia fotodinâmica e imiquimode.^(56, 57)

2.5 Carcinoma sebáceo (CS)

O CS representa 0,2 a 5,5% dos casos de câncer cutâneo palpebral.⁽⁵⁹⁾ Acomete as glândulas sebáceas palpebrais de Zeiss ou de Meibomius, em pacientes mais velhos (média de 64 a 72 anos na época do diagnóstico), sem predileção pelo sexo, apesar de alguns relatos apontarem predominância do sexo feminino.^(59, 60) Ocorre, mais frequentemente, na pálpebra superior, por esta apresentar maior número de glândulas de Meibomius. Outros locais são: pálpebra inferior, conjuntiva bulbar e carúncula. Orientais estão mais propensos a desenvolver esse tipo de neoplasia, além da associação com a Síndrome de Muir-Torre. É localmente invasivo para pálpebra e conjuntiva, e pode metastatizar para linfonodos regionais e órgãos distantes.^(8, 59-62)

O CS é frequentemente confundido com condições benignas, principalmente blefarconjuntivite e calázio, o que leva a diagnóstico tardio, com maior morbidade e mortalidade. Clinicamente, apresenta-se como nódulo ou espessamento difuso palpebral, acompanhado de sinais inflamatórios da pálpebra e da conjuntiva, além da perda de cílios. O crescimento difuso intraepitelial ocorre pela tendência em invadir e substituir a superfície epitelial de maneira plana (pagetoide), e isso pode simular a blefarconjuntivite.^(17, 59, 60)

Fatores de pior prognóstico incluem tamanho (maior que 10 mm), invasão vascular, linfática ou orbitária, duração dos sintomas (atraso no diagnóstico em mais de 6 meses), pouca diferenciação, origem multicêntrica, e acometimento simultâneo de pálpebras superior e inferior.⁽⁵⁹⁾ Metástase para linfonodos locais ocorre em 8 a 20% dos pacientes, e isso está associado à taxa de mortalidade em 5 anos de 50 a 67%. A disseminação hematogênica distante, para pulmão, fígado, ossos e cérebro, ocorre em 1 a 6% dos casos.⁽⁶¹⁾ A mortalidade varia de 6 a 40%, conforme extensão do tumor e tratamento utilizado.⁽⁵⁹⁾

A invasão perineural também é considerada fator de pior prognóstico, e, quando presente, alguns autores indicam radioterapia adjuvante em 4 a 6 semanas de pós-operatório, mesmo que as margens cirúrgicas estejam livres.⁽⁶¹⁾

O tratamento consiste na excisão cirúrgica completa, dependendo do tamanho da lesão. São indicados o exame de congelação das margens, e o mapeamento da pálpebra e conjuntiva com múltiplas pequenas biópsias. Pode-se usar crioterapia conjuntival ou mitomicina C suplementares. Exenteração é realizada para casos extensos com invasão orbitária. A recorrência local está mais associada a envolvimento conjuntival e padrão de crescimento difuso.^(59, 60, 62)

2.6 Melanoma maligno (MM)

O MM é resultado da proliferação maligna de melanócitos, e, apesar de representar apenas 5% dos casos de malignidade cutânea, é responsável por mais de 65% das mortes relacionadas ao câncer de pele. Vinte por cento dos casos acometem a cabeça e o pescoço, e desses, 66% ocorrem na face e 3% nas pálpebras.⁽⁶³⁾

A exposição solar é considerada o principal fator mutagênico. A maior parte do risco de desenvolvimento de MM é adquirido durante os primeiros 20 anos de vida, porém há persistência do risco com exposição solar em todas as idades. Também estão relacionados bronzamento artificial, inseticidas, solventes e arsênico.^(50, 63)

A maioria dos casos de MM se origina *de novo*, sem história de lesão precursora. Entretanto, são descritas 3 lesões associadas ao aparecimento de MM:⁽⁶³⁾

- Nevo displásico: lesão assimétrica, plana com centro levemente elevado, com bordas irregulares ou pouco definidas, de coloração marrom ou azul (preta, rosada e vermelha são raras); acomete o tronco, extremidades, cabeça e pescoço; está presente na infância, aumenta em tamanho e número durante a adolescência, e, depois, permanece estável ou cresce lentamente.
- Nevo congênito: coleção de melanócitos na derme e epiderme, presente ao nascimento ou até o final do primeiro ano de vida; pode ser gigante (diâmetro maior que 20 cm ou mais de 5% de superfície corporal), grande (diâmetro de 5 a 20 cm), pequeno (diâmetro de 1 a 3 cm) ou nevo de Ota (distribui-se pela área de inervação do V nervo craniano).
- Lentigo maligno: lesão pigmentada, irregular com crescimento progressivo; acomete a face em adultos mais velhos ou pessoas com lesão actínica; alguns autores consideram como uma forma de melanoma *in situ*.

O crescimento do MM é dividido em duas fases. Inicialmente, há o crescimento radial, com extensão lateral, formando lesão plana e escura. Depois, há o crescimento vertical, quando a maior parte do tumor está na derme.⁽⁶³⁾

São bem conhecidos e muito usados no meio médico os parâmetros de Assimetria, Bordas irregulares, variação de Coloração e Diâmetro maior que 6 mm como suspeitos na avaliação clínica. São os critérios ABCD, criados para assistir não dermatologistas na suspeita clínica. Outro ponto importante no manejo das lesões é a mudança no aspecto dessas (tamanho, formato, sintomas, superfície, coloração), o que levou alguns autores a considerar a inclusão de outro critério, a Evolução (critérios ABCDE).⁽⁶⁴⁾

A maioria dos melanomas malignos é pigmentada, porém podem ocorrer melanomas amelanóticos nas pálpebras e região periocular, dificultando e retardando o diagnóstico. MM palpebral e periocular pode ainda estar associado a MM conjuntival.⁽⁶³⁾

O estadiamento baseia-se nos critérios do *American Joint Committee on Cancer (2002)*, e exige confirmação histológica. Esses critérios são espessura de Breslow do tumor, níveis de Clark e ulceração. Os fatores de prognóstico são classificados em três grupos: sem evidência de metástase regional ou distante; metástase para linfonodo regional sem evidência de metástase distante; metástase distante. No primeiro grupo, os dois principais preditores de sobrevivência são espessura do tumor e ulceração. Além desses, há a idade (pior nos mais idosos), local do MM primário (pior para tronco, cabeça e pescoço), nível de invasão, número de figuras mitóticas e gênero (pior em homens). No segundo grupo, relaciona-se o prognóstico ao número de linfonodos acometidos, volume do tumor (palpável ou não palpável) e presença ou não de ulceração no MM primário.⁽⁶³⁾

O tratamento é cirúrgico e deve-se considerar o tratamento da lesão primária e dos linfonodos regionais. É consenso que deve haver margens amplas na excisão cirúrgica, que podem ser facilmente realizadas para casos localizados no tronco ou extremidades, porém são mais difíceis na cabeça e pescoço, principalmente região periocular. Quanto mais espesso o

tumor, maior deverá ser a margem, pois a espessura de Breslow é o fator isolado mais relacionado à recidiva local. A OMS recomenda as seguintes margens.⁽⁶³⁾

Breslow	Margens
In Situ (intraepidermal)	0,5 cm
< 1,0 mm	1,0 cm
1,01 a 2,0 mm	1,0 a 2,0 cm
2,01 a 4,0 mm	2,0 cm
> 4,0 mm	2,0 cm

Apesar dessas recomendações, para a região periocular, elas não são apropriadas, em virtude das estruturas envolvidas. Por isso, as margens podem ser definidas pelo cirurgião levando em conta as limitações anatômicas e a forma de reconstrução do defeito resultante.⁽⁶³⁾

2.7 Outros

Metástase para a pálpebra é rara e geralmente ocorre em casos de doença metastática disseminada, sendo o câncer de mama a origem primária mais comum.⁽⁸⁾

O dermatofibroma (Figura 6), também conhecido como histiocitoma fibroso, é uma das lesões benignas do tecido mole mais comuns. É mais frequente em adultos jovens, mulheres e em extremidades (acomete as pernas em 43% dos casos e a face em 5%) e, clinicamente, apresenta-se como nódulo pequeno, elevado, hiperkeratótico, com superfície vermelha ou marrom. Pode estar associado a traumatismo leve local ou à picada de inseto. Histologicamente, a lesão não é capsulada e acomete a derme, podendo avançar sobre a gordura subcutânea. A epiderme apresenta hiperqueratose e hiperpigmentação da camada basal. Existem diversas variantes histológicas, o que pode dificultar o diagnóstico de lesões mais

agressivas.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ O tratamento é a excisão cirúrgica em casos sintomáticos (dor/prurido) ou suspeitos de malignidade.⁽⁶⁶⁾

Figura 6 – Aspecto clínico do dermatofibroma em canto medial de pálpebra superior.

O tricoepitelioma (Figura 7) é um tumor cutâneo benigno derivado dos folículos pilossebáceos, mais frequente na face e em mulheres. Há duas formas de apresentação: solitária (não hereditária, podendo acometer qualquer região, mas tem preferência pela face) e múltipla (hereditária autossômica dominante não ligada ao sexo, acomete face, couro cabeludo e parte superior do tórax, também conhecido como adenoma sebáceo tipo Balzer). As lesões solitárias consistem em pápulas e nódulos pequenos, firmes, translúcidos e de coloração normal. Histologicamente, apresenta aglomerações de células basais e cistos ceratinosos, que dificultam a sua diferenciação com CBC.^(68, 69) O tratamento pode ser realizado pela exérese cirúrgica, laser de dióxido de carbono, curetagem ou imiquimode 5%.^(69, 70)

Figura 7 – Aspecto clínico do tricoepitelioma no canto medial.

Adenoma sebáceo é um tumor benigno e lobular, com diferenciação sebácea. A maior parte acomete a cabeça e o pescoço, e apresenta-se como pápula de coloração esbranquiçada. A arquitetura da glândula sebácea é mantida, porém está aumentada e os lóbulos têm mais células basaloides na periferia.^(71, 72) Nas pálpebras, pode afetar as glândulas de Zeiss e de Meibomius.⁽⁷²⁾

O nevo azul (Figura 8) é composto de melanócitos de aspecto dendrítico agrupados de forma irregular na derme reticular, paralelos à epiderme. Pode ser congênito ou adquirido. Clinicamente, apresenta-se como pápula bem delimitada e elevada de coloração azul ou azul escura, sendo classificado em comum (aparecimento nos primeiros anos de vida, com 2 a 10 mm de diâmetro, em membros e face) e celular (maior que 10 mm, casualmente presente ao nascimento, nas regiões glúteas e sacrococcígeas, com potencial para transformação maligna). O tratamento é a remoção cirúrgica.^(73, 74) Sua associação com MM é extremamente rara, porém pode ocorrer em áreas como couro cabeludo, órbita, face, tronco e extremidades, sendo chamado de nevo azul maligno.⁽⁷⁵⁾

Figura 8 - Aspecto clínico do nevo azul em canto medial.

Cistos de inclusão epidérmicos (Figura 9) são os cistos epiteliais mais comuns, que surgem a partir da implantação da epiderme no tecido dérmico ou subcutâneo e são revestidos por epitélio escamoso. Podem ser congênitos, ocorrer após trauma e cirurgia ou estar associados à elastose solar intensa, proliferação epidérmica basal, ceratose seborreica e infecção por PVH. Geralmente, têm crescimento lento e predileção pela face e tronco.⁽⁷⁶⁾

Figura 9 - Aspecto clínico de cistos de inclusão em pálpebra superior.

2.8 Diagnóstico

A suspeita de tumor maligno ocorre durante o exame clínico, assim, deve-se frisar a necessidade do médico oftalmologista examinar com

atenção as lesões cutâneas palpebrais. Apesar do diagnóstico definitivo ser dado pelo exame anatomopatológico, a avaliação clínica é de extrema importância. Qualquer lesão suspeita deve ser investigada, sendo que o principal objetivo é diagnosticar ou descartar malignidade.⁽¹⁾

Alguns estudos evidenciam que até 50% das lesões malignas são clinicamente mal diagnosticadas, principalmente por não dermatologistas.^{(1,}

⁷⁾ Kersten *et al.* mostraram acurácia clínica de 92,8% para o diagnóstico de CBC periocular, e 98% de acurácia para lesões benignas.⁽¹⁾ Apesar disso, orientam que todas as lesões, independentemente da aparência benigna, devem ser examinadas histologicamente, pois existe uma tendência em solicitar estudo anatomopatológico somente para a suspeita de malignidade.

⁽¹⁾ Caso o resultado histológico não corresponda à suspeita clínica, deve-se realizar nova biópsia.^(1, 7, 15)

Fatores importantes para o manejo inicial dos tumores palpebrais são história e aspectos clínicos da lesão. Ainda assim, a concordância entre os diagnósticos clínico e anatomopatológico pode ser de 83,7%, com cerca de 2,0% das lesões com suspeita de benignidade serem, na verdade, malignas. A sensibilidade do diagnóstico clínico de malignidade é 87,5% e a especificidade é 81,5% entre oftalmologistas.⁽⁷⁾

Alguns estudos mostram que dermatologistas diagnosticam corretamente lesões cutâneas com maior frequência que não dermatologistas. Sellheyer e Bergsfeld mostraram a acurácia clínica entre dermatologistas e não dermatologistas, respectivamente, de 75% e 40% para todas as lesões, de 80% e 39% para lesões benignas e de 67% e 40% para lesões malignas. O grupo de não dermatologistas era composto, em sua maioria, por cirurgiões plásticos, médicos de família, clínicos gerais, pediatras, cirurgiões gerais e ortopedistas.⁽¹³⁾ Para lesões pigmentadas, a dificuldade no diagnóstico clínico é ainda maior.⁽⁷⁷⁾

Entre oftalmologistas, a acurácia do diagnóstico clínico de malignidade em lesões palpebrais foi de 68,2% e, para o diagnóstico de tipo histológico, foi de 63,3%. E, ainda, esses índices sofrem influência direta da experiência profissional, pois oftalmologistas com especialização em Oculoplástica

mostraram acurácia de, respectivamente, 77,3% e 77,2% para tais diagnósticos clínicos.⁽⁷⁸⁾

2.9 Biópsia

Muitas vezes, a remoção completa do tumor é conflitante com a preservação da função palpebral e da estética. Por isso, no planejamento da excisão tumoral e posterior reconstrução do defeito, é importante que o cirurgião saiba o diagnóstico histológico da lesão.^(20, 21, 42, 43, 46) Em alguns casos, de acordo com tamanho e localização, a biópsia excisional é praticável. Em outros, inicialmente, é necessária a biópsia incisional.^(20, 21)

Frente à baixa acurácia do exame clínico, principalmente entre os não dermatologistas, faz-se necessária investigação adicional, na maioria das vezes, pela biópsia. Idealmente, esta deverá ser um procedimento de simples realização, de risco mínimo, que permita retirada de fragmentos de tamanho e qualidade suficientes, e deixe o mínimo de defeito tecidual possível. A biópsia por trépano preenche esses critérios.^(18, 19, 21, 77, 79)

A biópsia, além de confirmar o diagnóstico, pode, em alguns casos, remover definitivamente a lesão como forma de tratamento. É indicada em todas as lesões com suspeita de malignidade, e no diagnóstico diferencial de lesões inflamatórias e infecciosas não neoplásicas.^(77, 79)

O local da biópsia deve ser selecionado com cuidado, pois crostas, fissuras, erosões, escoriações e ulcerações podem mascarar o processo patológico primário, portanto devem ser evitadas. Para tumores de 1 a 4 mm de diâmetro, deve-se selecionar o centro ou excisar a lesão por completo. Para tamanhos maiores, dar preferência à borda, à área mais espessada ou com maior mudança na coloração, pois esses locais, provavelmente, contêm a alteração patológica do tumor.^(20, 79) Coletar amostras de mais de uma região ou de maneira generosa também é recomendado. Deve-se manusear o fragmento de modo a não causar maceração do tecido e não prejudicar a análise anatomopatológica.⁽⁸⁰⁾

Dentre as técnicas de biópsia, destacamos: ^(19, 20, 79-81)

- Biópsia por “*shave*” (saucerização): rápida e não requer sutura; para lesões elevadas, superficiais e não pigmentadas, com suspeita de benignidade, pois a margem profunda poderá estar comprometida.
- Biópsia por tesoura: rápida; para lesões superficiais e pediculadas.
- Biópsia por trépano (“*punch*”): realizada com trépano circular de extremidade cortante, de diâmetro entre 2 e 10 mm; a ferida pode cicatrizar por segunda intenção, porém as maiores que 3 mm requerem sutura; a hemostasia pode ser feita por compressão local ou cauterização; de rápida realização, com baixa incidência de infecção, sangramento e cicatriz não cosmética; permite retirada de todas as camadas da pele.
- Biópsia tradicional por elipse ou fusiforme: ideal para remover lesões maiores e profundas, podendo ser curativa; fornece material suficiente para diversas análises (cultura, histopatologia e imunofluorescência); requer habilidade cirúrgica e suturas.

Os fragmentos devem ser colocados individualmente e identificados em solução de formol a 10%, com volume de 10 a 20 vezes o tamanho/volume do fragmento. ^(19, 20, 79-81)

Dentre os motivos para a não concordância entre biópsia e anatomopatológico final, destacamos a ação inflamatória e cicatricial após a realização da biópsia, podendo até induzir regressão tumoral, e, nos casos de CBC, a presença de mais de um subtipo na maioria das lesões.⁽⁴⁹⁾ Orengo *et al.* mostraram que o subtipo histológico do CBC na biópsia inicial concordou com o subtipo no estágio final da MMS em 42,7% dos casos, confirmando a presença de mais de um subtipo em mais da metade dos casos.⁽⁸¹⁾

A biópsia de pele por trépano foi introduzida por Edward Keyes em 1879 e sofreu modificações ao longo dos anos.⁽¹⁸⁾ O trépano é um instrumento circular oco, de material descartável ou de aço inoxidável, com extremidade biselada e afilada, que pode ser de vários diâmetros, por meio do qual se obtém um fragmento da lesão, contendo epiderme, derme e tecido adiposo.⁽¹⁸⁾ É bastante difundida na dermatologia, entretanto, no meio oftalmológico, as informações ainda são limitadas.⁽²¹⁾

Quanto mais material o patologista recebe, maior a chance de um diagnóstico correto. Porém, precisamos ponderar também o fator cosmético do procedimento. Por isso, alguns estudos compararam o resultado entre a biópsia por trépano de 2 mm e por elipse, e não encontraram diferença estatística. É relatada concordância de 94% entre a biópsia por trépano de 2 mm e por elipse.⁽¹⁹⁾ Russell *et al.* mostraram concordância de 80,7% entre a biópsia por trépano e o exame anatomopatológico da peça cirúrgica para o diagnóstico do subtipo de CBC, porém não especificaram qual o tamanho do trépano utilizado.⁽⁸²⁾

Carneiro *et al.* realizaram a biópsia por trépano de 2 mm em um sítio de tumores palpebrais e encontraram acurácia de 90% para malignidade e 80% para tipo histológico. Além disso, o valor preditivo negativo foi 64% e a taxa de falso positivo foi 12%, mostrando que um resultado negativo não necessariamente significa benignidade, o que exige, em casos suspeitos, uma segunda biópsia.⁽³³⁾ Em outro estudo, Carneiro mostrou acurácia de 48,40% para a biópsia por trépano de 2 mm no diagnóstico do subtipo histológico de CBC e, agrupando-se os subtipos em agressivos e não agressivos, a acurácia foi de 61,30%.⁽²²⁾

Com o presente estudo, pretendemos investigar se dois sítios de biópsia aumentariam a acurácia do trépano de 2 mm, em relação ao diagnóstico do padrão histológico predominante e do subtipo histológico do CBC, facilitando a programação das margens cirúrgicas e o acompanhamento do paciente, principalmente em serviços médicos nos quais a avaliação intraoperatória das margens cirúrgicas não é disponível.

3 Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Comparar a acurácia da biópsia incisional em um sítio “*versus*” dois sítios, realizada com trépano de 2 mm, como teste diagnóstico em tumores palpebrais.

3.2 Objetivos secundários

Avaliar a eficácia do método, para determinação:

1. Do padrão histológico predominante;
2. Do subtipo histológico agressivo do CBC.

4 Metodologia

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Estudo prospectivo e aleatorizado de pacientes consecutivos com suspeita de lesão palpebral maligna no período de novembro de 2012 a dezembro de 2014.

4.2 Pacientes

Os pacientes selecionados para esse estudo foram examinados no ambulatório do setor de Oculoplástica da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A). O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos e Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa número 1143/07, aprovado em 03/04/13) (Anexo B).

Realizou-se, em todos os pacientes, a biomicroscopia para avaliação clínica das lesões, utilizando-se a lâmpada de fenda *Haag Streit*, com magnificação de 10x. Dados referentes a gênero, à idade, ao tipo de pele baseado na classificação de Fitzpatrick⁽⁹⁾, ao tempo de evolução da doença (TEV) e à localização anatômica das lesões foram obtidos.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados casos de suspeita clínica de lesão maligna: alterações na textura, na cor, na pigmentação e no tamanho associadas à

ulceração, superfície elevada, limites irregulares, telangiectasias ou perda de cílios.^(6, 17)

Excluíram-se casos de conhecimento prévio do diagnóstico da lesão, tumores recidivados, sem suspeita de malignidade ou lesão com dimensões abaixo de 4 mm de extensão em seu maior diâmetro.

4.4 Documentação fotográfica das lesões

Todas as lesões foram previamente documentadas com câmera fotográfica digital (Sony DSC-W125) fixada sobre tripé, em qualidade ótima. As imagens foram armazenadas em HD externo, com “*backup*” em segundo HD externo, e, posteriormente, mensuradas com auxílio do “*software*” ImageJ versão 1.44⁽⁸³⁾. O programa faz a conversão de pixels para milímetros, a partir de uma medida conhecida⁽²²⁾ (Figura 10).

Figura 10 – Marcação da lesão por meio do programa ImageJ. (A) Maior diâmetro; (B) Área.

4.5 Grupos

Os pacientes foram divididos em 2 grupos de forma aleatória (cara/coroa): grupo 1 e grupo 2. No grupo 1, realizou-se a biópsia por

trépano de 2 mm em um único sítio da lesão, de forma padronizada, no local mais típico do tumor, como área perlácea ou borda da lesão. No grupo 2, a biópsia por trépano de 2 mm foi realizada em dois sítios, um diametralmente oposto ao outro em sua maior extensão.

4.6 Procedimento

O primeiro procedimento (biópsia incisional) foi realizado pelo médico oftalmologista Luiz Angelo Rossato no Centro de Cirurgia Ambulatorial do HC-FMUSP, seguindo-se os passos (Figura 11):

1. Instilação de colírio anestésico (*Anestalcon*[®] – *Alcon*[®]);
2. Assepsia, antissepsia e colocação de campos estéreis;
3. Infiltração da região com anestésico xilocaína com adrenalina 1:200.000 (*Cristalia*[®]);
4. Trepanação do tumor, com trépano (“*punch*”) número 2 de aço inoxidável (2 mm de diâmetro – marca *Richter*[®] – Registro Ministério da Saúde número 1034396), em ótima condição de corte. Aplicação de pressão e rotação do trépano para introdução no tecido tumoral (Figura 11B);
5. Exposição do material trepanado com agulha de insulina ou pinça de conjuntiva e secção da base com lâmina de bisturi n° 11 (Figura 11C);
6. Hemostasia compressiva e curativo com pomada oftalmológica de antibiótico (gentamicina 0.5% – *Allergan*[®]);
7. Encaminhamento do material coletado para avaliação patológica em recipiente com formol 10% e identificação devida.

No período de 15 a 60 dias, realizaram-se as cirurgias excisionais (segundo procedimento) com margem de segurança e análise por congelação. A reconstrução do defeito foi realizada no mesmo ato cirúrgico, com a técnica mais apropriada para cada caso. O tempo entre os dois

procedimentos não dependeu do resultado do exame anatomopatológico da biópsia, mas esteve relacionado à liberação clínica pré-operatória e disponibilidade do centro-cirúrgico.

Figura 11 – Etapas do procedimento de biópsia por trépano de 2 mm em caso do grupo 2. (A) Lesão tumoral da pálpebra inferior onde podem ser notados pontos de marcação dos sítios a serem atingidos; (B) Trepanação da lesão com trépano de 2 mm; (C) Retirada do fragmento com pinça e lâmina de bisturi número 11; (D) Espécimes retirados.

4.7 Avaliação anatomopatológica

O teste padrão-ouro utilizado para avaliação da acuidade diagnóstica da biópsia incisional por trépano foi o exame anatomopatológico da peça cirúrgica, excisada com margens de segurança e submetida à análise por congelação, realizado no Departamento de Patologia do HC-FMUSP.

O padrão histológico das lesões foi identificado por seu padrão de crescimento observado na coloração de hematoxilina-eosina (HE), em microscópio com aumentos de 200x, 400x e 1000x (imersão), se necessário. Os tumores foram classificados de acordo com a OMS.^(39, 40) Para os tumores mistos, utilizou-se o padrão predominante e acessório. O padrão histológico predominante corresponde ao presente em mais de 50% da lesão. Os padrões histológicos acessórios são os demais padrões encontrados em menor proporção.⁽⁸⁴⁾

Os resultados da biópsia incisional por trépano e do padrão-ouro foram comparados de acordo com o padrão predominante, considerado, também, quando presente, para os tumores benignos (nevo subepitelial, juncional ou composto; ceratose actínica atrófica, bowenoide, acantolítica, pigmentada, liquenoide ou hipertrófica).⁽⁵⁷⁾

Os casos de CBC foram, posteriormente, analisados em separado, considerando seus subtipos agressivos e não agressivos. Os agressivos são: micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme, basoescamoso e metatípico. Os não agressivos são: nodular e superficial.^(26, 28-32, 35, 36, 39, 41, 43, 44, 46, 85) A presença de um subtipo agressivo, mesmo não sendo o padrão histológico predominante na lesão, classifica o tumor inteiro como agressivo.⁽⁴³⁾

O exame anatomopatológico das peças (tanto na biópsia incisional por trépano quanto no padrão-ouro) foi realizado por um mesmo médico patologista no Departamento de Patologia do HC-FMUSP. Os resultados discordantes foram revisados por um segundo patologista.

4.8 Análise estatística

As variáveis qualitativas (gênero, localização, acometimento ou não da margem palpebral) e as quantitativas (idade, TEV, maior diâmetro, área do tumor) foram analisadas para o total das lesões e separadamente para os casos de CBC.

Para determinação da eficácia do trépano de 2 mm no diagnóstico dos tumores palpebrais, avaliou-se o grau de concordância entre a biópsia por trépano de 2 mm e o padrão-ouro, comparando-se os resultados entre os pacientes dos dois grupos e calculando-se os seguintes indicadores: sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), e acurácia ou eficiência global do exame. Foi realizada a análise de concordância *Kappa*. Para as variáveis quantitativas, utilizou-se o teste Mann-Whitney, e, para as variáveis qualitativas, os testes de qui-quadrado ou exato de Fisher devido a não aderência dos dados à distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk) e/ou à presença de heterogeneidade de variâncias (teste de Levene).

O resultado concordante foi analisado por meio da análise de regressão logística para identificar os fatores associados. Utilizou-se o nível de significância de 5%.

Os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS versão 18 (Pacote Estatístico para Ciências Sociais).

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 Análise da amostra

Foram incluídas 166 lesões, sendo 69 no grupo 1 e 97 no grupo 2. A Tabela 2 distribui as lesões conforme os tipos diagnosticados pela biópsia por trépano e pelo padrão-ouro, em números absolutos. O CBC foi o tumor mais frequente nos 2 grupos, tanto pela biópsia quanto pelo padrão-ouro. A CA foi o segundo diagnóstico mais comum pela biópsia nos 2 grupos, porém, no grupo 1, isso não se refletiu no padrão-ouro, sendo o CEC a segunda lesão em frequência. No grupo 2, CA e nevo foram mais frequentes que CEC pelo padrão-ouro.

Tabela 2 - Tipos dos tumores e frequência, diagnosticados pela biópsia por trépano e pelo padrão-ouro, de acordo com cada grupo.

	Biópsia		Padrão-ouro	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Grupo 1				
CBC	41	59,42	44	63,77
CEC	8	11,59	11	15,94
MM	2	2,90	2	2,90
CERATOSE ACTÍNICA	10	14,49	4	4,35
NEVO	4	5,80	4	5,80
PAPILOMA	2	2,90	2	4,35
PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO	1	1,45	0	0
MOLUSCO CONTAGIOSO	1	1,45	1	1,45
TRICOEPITELIOMA	0	0	1	1,45
TOTAL	69	100	69	100

continua

				conclusão
Grupo 2				
CBC	54	55,67	61	62,89
CEC	0	0	6	6,19
CERATOSE ACTÍNICA	25	25,77	13	13,40
NEVO	9	9,28	9	9,28
PAPILOMA	1	1,03	1	1,03
PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO	3	3,09	2	2,06
CISTO DE INCLUSÃO	1	1,03	1	1,03
MOLUSCO CONTAGIOSO	2	2,06	2	2,06
ADENOMA SEBÁCEO	1	1,03	1	1,03
DERMATOFIBROMA	1	1,03	1	1,03
TOTAL	97	100	97	100

A concordância entre o resultados da biópsia por trépano e o padrão-ouro para o tipo dos tumores apresentou-se semelhante entre os dois grupos, sendo 85,51% no grupo 1 e 84,54% no grupo 2 (Anexos D e E).

A Tabela 3 mostra as características qualitativas da amostra. Quanto ao gênero, 51,80% pertenciam ao sexo feminino e 48,20% ao masculino. Com relação à topografia das lesões, houve predomínio da pálpebra inferior (69,30%), seguido de pálpebra superior (14,50%), canto medial (13,30%) e canto lateral (3%). Cento e doze lesões acometiam a margem palpebral (67,50%).

A Tabela 4 mostra as características quantitativas da amostra. A idade média dos pacientes foi de 67,13 anos $\pm$ 14,06 anos para o grupo 1 [Desvio Padrão (DP); variando entre 29 e 90 anos]. No grupo 2, a idade média foi de 66,24 anos $\pm$ 13,48 anos (DP; variando entre 32 e 91 anos). O tempo de evolução foi 2 anos (mediana; mínimo de 0,2 e máximo de 26 anos) no grupo 1, e 1 ano (mediana; mínimo de 0,1 e máximo de 20 anos) no grupo 2.

As lesões tinham área de 43,94 mm² (mediana; mínimo de 1,89 mm² e máximo de 307,46 mm²) no grupo 1, e 41,79 mm² (mediana; mínimo de 6,47 mm² e máximo de 524,60 mm²) no grupo 2. O diâmetro foi de 9 mm (mediana; mínimo de 4 mm e máximo de 28 mm) no grupo 1, e 9,39 mm (mediana; mínimo de 4,12 mm e máximo de 36,27 mm) no grupo 2 (Tabela 4).

Dentre as 166 lesões analisadas, 124 (74,70%) eram malignas e 42 (25,30%) benignas, diagnosticadas pelo padrão-ouro. Nas lesões do grupo 1, 58 (84,10%) eram malignas e 11 (15,90%) benignas. Nas do grupo 2, 67 (69,10%) eram malignas e 30 (30,90%) benignas.

Para todas as variáveis, quantitativas e qualitativas, a distribuição entre os grupos foi semelhante, com p-valor maior que 0,05.

Tabela 3 - Descrição das características qualitativas dos pacientes.

Variável	Total	Grupo 1	Grupo 2	p-valor
Gênero				
Feminino	86 (51,80%)	35 (50,70%)	51 (52,60%)	0,814*
Masculino	80 (48,20%)	34 (49,30%)	46 (47,40%)	
Localização				
Pálpebra inferior	115 (69,30%)	46 (66,70%)	69 (71,10%)	0,213†
Pálpebra superior	24 (14,50%)	8 (11,60%)	16 (16,50%)	
Canto medial	22 (13,30%)	11 (15,90%)	11 (11,30%)	
Canto lateral	5 (3%)	4 (5,80%)	1 (1%)	
Margem				
Sim	112 (67,50%)	50 (72,50%)	62 (63,90%)	0,247*
Não	54 (32,50%)	19 (27,50%)	35 (36,10%)	

* Teste de qui-quadrado

† Teste exato de Fisher

Tabela 4 - Descrição das variáveis quantitativas dos pacientes.

Variável	n	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p-valor*
Idade (anos)							
Grupo 1	69	67,13	14,06	70	29	90	0,575
Grupo 2	97	66,24	13,48	67	32	91	
TEV (anos)							
Grupo 1	69	3,09	3,94	2	0,20	26	0,057
Grupo 2	97	2,55	3,34	1	0,10	20	
Maior diâmetro (mm)							
Grupo 1	69	10,26	5,38	9	4	28	0,769
Grupo 2	97	10,34	5,55	9,39	4,12	36,27	
Área (mm²)							
Grupo 1	69	62,21	57,22	43,94	1,89	307,46	0,957
Grupo 2	97	66,23	80,05	41,79	6,47	524,60	

* Teste de Mann-Whitney

5.2 Diagnóstico do padrão histológico predominante

Na Tabela 5, encontram-se os resultados encontrados de acordo com o padrão histológico predominante de cada tumor, tanto para a biópsia por trépano quanto pelo padrão-ouro.

Tabela 5 - Descrição dos resultados da biópsia por trépano e do padrão-ouro, para os padrões histológicos predominantes.

	Biópsia		Padrão-ouro	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Grupo 1				
CBC nodular	33	47,83	22	31,88
CBC micronodular	1	1,45	3	4,35
CBC superficial	1	1,45	3	4,35
CBC esclerodermiforme	4	5,80	16	23,19
CBC metatípico	2	2,90	0	0
CEC <i>in situ</i>	4	5,80	1	1,45
CEC moderadamente diferenciado	1	1,45	2	2,90
CEC bem diferenciado	3	4,35	8	11,59
MM	2	2,90	2	2,90
CERATOSE ACTÍNICA	10	14,49	4	5,80
NEVO	4	5,80	4	5,80
PAPILOMA	2	2,90	2	2,90
PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO	1	1,45	0	0
MOLUSCO CONTAGIOSO	1	1,45	1	1,45
TRICOEPITELIOMA	0	0	1	1,45
TOTAL	69	100	69	100

continua

				conclusão
Grupo 2				
CBC nodular	44	45,36	50	51,55
CBC micronodular	0	0	1	1,03
CBC superficial	1	1,03	5	5,15
CBC esclerodermiforme	6	6,19	3	3,09
CBC basoescamoso	3	3,09	1	1,03
CBC metatípico	0	0	1	1,03
CEC <i>in situ</i>	0	0	4	4,12
CEC moderadamente diferenciado	0	0	1	1,03
CEC bem diferenciado	0	0	1	1,03
CERATOSE ACTÍNICA	25	25,77	13	13,40
NEVO	9	9,28	9	9,28
PAPILOMA	1	1,03	1	1,03
PROCESSO INFLAMATÓRIO CRÔNICO	3	3,09	2	2,06
CISTO DE INCLUSÃO	1	1,03	1	1,03
MOLUSCO CONTAGIOSO	2	2,06	2	2,06
ADENOMA SEBÁCEO	1	1,03	1	1,03
DERMATOFIBROMA	1	1,03	1	1,03
TOTAL	97	100	97	100

O CBC nodular foi o predominante mais frequentemente diagnosticado, tanto pela biópsia quanto pelo padrão-ouro, nos 2 grupos.

No grupo 1, o padrão predominante foi corretamente diagnosticado pela biópsia por trépano em 37 casos (53,60%) e, no grupo 2, esse acerto foi em 69 casos (71,10%), com diferença significativa (p-valor de 0,021) (Tabela 6). A análise dos indicadores de desempenho da biópsia por trépano no diagnóstico do padrão predominante pode ser observada na Tabela 7.

A análise de regressão logística mostrou que a biópsia por trépano em dois sítios possui duas vezes mais chance de resultado concordante em relação a um sítio [*Odds Ratio* (OR) = 2,287; IC 95% (1,153 – 4,538)], independentemente das demais variáveis: gênero, idade, TEV, maior diâmetro, área e acometimento da margem palpebral (Tabela 8).

Tabela 6 - Concordância para padrão histológico predominante.

Concordante	Total	Grupo 1	Grupo 2	p-valor*
Sim	106 (63,90%)	37 (53,60%)	69 (71,10%)	0,021
Não	60 (36,10%)	32 (46,40%)	28 (28,90%)	

* Teste de qui-quadrado

Tabela 7 - Indicadores de desempenho da biópsia por trépano quanto ao diagnóstico de padrão histológico predominante.

Indicadores	Grupo 1	Grupo 2
Sensibilidade	46,55% (33,34% - 60,13%)	59,70% (47,00% - 71,51%)
Especificidade	90,91% (58,72% - 99,77%)	96,67% (82,78% - 99,92%)
VPP	96,43% (81,65% - 99,91%)	97,56% (87,14% - 99,94%)
VPN	24,39% (12,36% - 40,30%)	51,79% (38,03% - 65,34%)
Acurácia	53,60% (41,98% - 64,89%)	71,10% (61,45% - 79,21%)
<i>Kappa</i>	0,178 (0,028 - 0,328)	0,455 (0,283 - 0,626)

Tabela 8 – Análise de regressão logística para os fatores associados na concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro para padrão histológico predominante.

Fator	OR	IC 95% para OR	
		Menor	Maior
Locais (dois)	2,287	1,153	4,538
Gênero	1,126	0,567	2,237
Idade	0,991	0,966	1,016
TEV	1,023	0,914	1,145
Maior diâmetro	1,053	0,915	1,212
Área	0,994	0,984	1,005
Margem	0,651	0,298	1,422

5.3 Diagnóstico do subtipo agressivo de CBC

Analizando separadamente os casos de CBC diagnosticados pelo padrão-ouro, foram incluídos 44 casos no grupo 1 e 61 no grupo 2. A Tabela 9 resume os resultados encontrados tanto para a biópsia por trépano quanto pelo padrão-ouro. A concordância para o subtipo agressivo de CBC no

grupo 1 foi de 54,50% e, no grupo 2, de 73,80%, com diferença estatística (p-valor de 0,041) (Tabela 10). Os indicadores de desempenho apresentaram valores maiores no grupo 2, conforme a Tabela 11.

Tabela 9 - Descrição dos resultados da biópsia por trépano e do padrão-ouro, para o diagnóstico de subtipo do CBC.

	Biópsia		Padrão-ouro	
	n	Frequência (%)	n	Frequência (%)
Grupo 1				
Agressivos				
CBC micronodular	3	6,82	7	15,91
CBC esclerodermiforme	8	18,18	18	40,91
CBC metatípico	2	4,55	0	0
CEC bem diferenciado	1	2,27	0	0
Não agressivos				
CBC nodular	25	56,82	16	38,64
CBC superficial	1	2,27	3	4,55
CERATOSE ACTÍNICA/PROCESSO INFLAMATÓRIO	4	11,36	0	0
TOTAL	44	100	44	100
Grupo 2				
Agressivos				
CBC micronodular	2	3,28	5	8,20
CBC esclerodermiforme	15	24,59	18	29,51
CBC basoescamoso	3	4,92	1	1,64
CBC metatípico	5	8,20	13	21,31
Não agressivos				
CBC nodular	27	44,26	21	34,43
CBC superficial	0	0	3	4,92
CERATOSE ACTÍNICA/PROCESSO INFLAMATÓRIO	9	14,75	0	0
TOTAL	61	100	61	100

Tabela 10 - Concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro no diagnóstico do subtipo agressivo de CBC.

Concordante	Total	Grupo 1	Grupo 2	p-valor*
Sim	69 (65,70%)	24 (54,50%)	45 (73,80%)	0,041
Não	36 (34,30%)	20 (45,50%)	16 (26,20%)	

* Teste de qui-quadrado

Tabela 11 - Indicadores de desempenho da biópsia por trépano no diagnóstico do subtipo agressivo de CBC.

Indicadores	Grupo 1	Grupo 2
Sensibilidade	44% (26,67% - 62,93%)	65,79% (49,89% - 78,79%)
Especificidade	68,42% (46,01% - 84,64%)	86,96% (67,87% - 95,46%)
VPP	64,71% (41,30% - 82,69%)	89,29% (72,80% - 96,29%)
VPN	48,15% (30,74% - 66,01%)	60,61% (43,68% - 75,32%)
Acurácia	54,50% (40,07% - 68,29%)	73,80% (61,56% - 83,16%)
<i>Kappa</i>	0,118 (0,158-0,385)	0,486 (0,248 - 0,723)

A análise de regressão logística mostrou que a biópsia por trépano em dois sítios possui duas vezes mais chance de resultado concordante em relação a um sítio, quanto ao diagnóstico de agressividade da lesão [OR = 2,240; IC 95% (1,036 – 5,442)], independentemente das demais variáveis: gênero, idade, TEV, maior diâmetro, área e acometimento da margem palpebral (Tabela 12).

Tabela 12 - Análise de regressão logística para os fatores associados na concordância entre biópsia por trépano e padrão-ouro para subtipo agressivo de CBC.

Fator	OR	IC 95% para OR	
		Menor	Maior
Locais (dois)	2,240	1,036	5,442
Gênero	1,111	0,451	2,733
Idade	0,998	0,968	1,030
TEV	0,996	0,816	1,216
Maior diâmetro	0,969	0,824	1,140
Área	0,999	0,986	1,011
Margem	0,485	0,169	1,392

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A acurácia é o principal parâmetro para determinar a utilidade de um teste diagnóstico. Na literatura, é reconhecida a acurácia da biópsia incisional por trépano no meio dermatológico. Porém, pouco se estudou a respeito desse método diagnóstico em lesões palpebrais.^(20, 21, 33)

Este estudo avaliou a acurácia da biópsia por trépano de 2 mm em lesões palpebrais, comparando-se um sítio de biópsia com dois sítios. Intuitivamente, esperávamos encontrar melhores índices no segundo grupo.

Nossos resultados mostraram que, para o diagnóstico do tipo do tumor, não há diferença entre a realização da biópsia em um ou dois sítios (concordância: 85,51% x 84,54%). Entretanto, considerando a acurácia do diagnóstico do padrão histológico predominante da lesão, a biópsia por trépano em dois sítios se provou ser significativamente superior (Tabela 6), além de melhores índices de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, acurácia e coeficiente *Kappa* (Tabela 7).

A determinação mais acurada do padrão predominante permite melhor planejamento cirúrgico, com margem de segurança adequada, já que, nas pálpebras, é sempre preciso levar em consideração a reconstrução do defeito com funcionalidade, proteção ocular e estética satisfatórias. Assim, quanto menor o defeito, melhor o resultado.^(28, 29, 38)

Dentre as variáveis que pudessem alterar a acurácia, investigamos o tamanho tumoral (diâmetro e área) pela possibilidade de tumores maiores poderem expressar maior multiplicidade de padrões histológicos, embora um estudo tenha sugerido que o tamanho do tumor não influenciaria a representatividade na biópsia.⁽⁸⁴⁾ No presente estudo, também verificamos que a acurácia da biópsia por trépano independe do tamanho do tumor. Gênero, idade, TEV, localização e acometimento da margem palpebral também foram avaliados e não influenciaram o resultado. Esperava-se que tumores localizados na margem palpebral pudessem dificultar a realização

do procedimento da biópsia, por dificultar o manuseio do trépano, e, assim, nesses casos, a acurácia diagnóstica seria menor, mas isso não se mostrou como fator de influência.

Carneiro demonstrou acurácia de 90% para malignidade e 80% para tipo histológico com um sítio de biópsia realizada por trépano de 2 mm em lesões palpebrais. A acurácia no diagnóstico de subtipo de CBC foi baixa (48,40%), entretanto, foi um pouco maior no diagnóstico de agressividade do tumor (61,30%).⁽²²⁾

Encontramos resultados melhores que os de Carneiro para o diagnóstico do subtipo agressivo de CBC.⁽²²⁾ A concordância para a biópsia realizada em um sítio foi 54,50%, enquanto, para dois sítios, foi 73,80%, com diferença estatística (p-valor de 0,041), e, ainda, a taxa de falso negativo (1 - sensibilidade)⁽³³⁾ apresenta-se maior no grupo 1 (56,00%; no grupo 2 foi 34,21%). Além disso, no grupo 1, houve diagnóstico menos frequente que no grupo 2 do subtipo agressivo de CBC mais encontrado, o esclerodermiforme. Pelo padrão-ouro, nos dois grupos, houve 18 casos de CBC esclerodermiforme como o subtipo agressivo. No grupo 1, apenas 8 lesões foram assim diagnosticadas, enquanto 15 o foram no grupo 2. Para essa análise, os indicadores de desempenho foram melhores para a biópsia por trépano em dois sítios, porém os intervalos de confiança foram amplos, provavelmente pelo número menor de casos, que representa um subgrupo da amostra, já que o número de casos de CBC representou 63,25% do total de nossa casuística.

O conhecimento do padrão histológico do tumor é extremamente importante para a programação do melhor tratamento. Os padrões agressivos exigem margens cirúrgicas mais amplas e acompanhamento pós-operatório mais frequente, enquanto lesões menos agressivas e benignas podem ser excisadas com margens menores ou conduzidas com tratamento clínico.^(19-21, 33, 42, 43, 46, 82)

A biópsia, como método diagnóstico dos tumores, deve permitir ao cirurgião melhor planejamento cirúrgico.⁽⁴³⁾ Dessa forma, a biópsia por trépano de 2 mm em dois sítios mostrou-se mais eficaz que um sítio no diagnóstico de lesões agressivas de CBC, permitindo melhor preparação cirúrgica e margem de segurança mais adequada, de maneira a proporcionar melhores resultados cosméticos e funcionais para a reconstrução do defeito após a exérese do tumor, outro fato importante em serviços em que não são disponíveis a biópsia por congelação intraoperatória ou MMS.

Encontramos uma alta taxa de casos de CEC diagnosticados inicialmente como CA pela biópsia por trépano. Dos 17 tumores confirmados como CEC pelo padrão-ouro, 8 (47,06%) apresentaram diagnóstico de CA pela biópsia, sendo 3 casos no grupo 1 (casos 4, 40 e 53) e 5 no grupo 2 (casos 11, 12, 13, 19 e 32). Na bibliografia, é relatada associação de CEC com CA em 40% dos casos.⁽⁸⁾ Encontramos, ainda, 3 casos no grupo 1 (casos 28, 49 e 55) e 7 no grupo 2 (casos 6, 8, 23, 39, 43, 45 e 64) de CBC que foram diagnosticados como CA pela biópsia. Por isso, recomendamos acompanhamento frequente e cuidadoso, além de revisão do resultado anatomopatológico inicial ou nova biópsia, para casos de CA.

A biópsia por trépano apresenta vantagens que facilitam sua realização e conferem confiabilidade ao resultado. No presente estudo, as biópsias foram realizadas com trépano de 2 mm, pois trépanos maiores e biópsia tradicional por elipse exigem sutura, com maior chance de defeito residual. Assim, a área trepanada é pequena e não necessita de sutura. Isso facilita sua realização, em tempo reduzido, com boa cicatrização, geralmente sem defeito significativo, além de aumentar a aceitação pelo paciente em realizá-la e possibilitar melhor orientação por parte do médico sobre o tratamento mais adequado. Também poupa material cirúrgico e recursos, e pode ser realizada em ambiente ambulatorial e de consultório, todos fatores importantes em serviços médicos em que existe dificuldade no agendamento cirúrgico ou escassez de material.^(19, 20, 22, 33)

A principal limitação da técnica de biópsia por trépano de 2 mm é o tamanho da amostra tecidual, o que pode comprometer a identificação do tipo ou subtipo histológicos.⁽⁵⁾ Associado a isso, existe a possibilidade de maceração do tecido se a manipulação não for adequadamente realizada com trépano afiado e pinça delicada. Esses problemas tendem a ocorrer, principalmente, em tumores que afetam a margem palpebral. Conforme recomendação de Carneiro, para esses casos, o uso de pinça de calázio ou de placa de Jaeger no fórnice conjuntival facilita a contrapressão necessária para o procedimento, além de melhor hemostasia e proteção do bulbo ocular.⁽²²⁾

A realização da biópsia por trépano em dois sítios procurou suprir a representatividade da lesão para incluir outros padrões histológicos.

Recomenda-se selecionar com cuidado o local da biópsia, evitando crostas, fissuras, erosões, escoriações e ulcerações. Deve-se selecionar a borda, a área mais espessada ou a com maior mudança na coloração, pois são as mais características do tumor.^(20, 79)

Além da presença de mais de um subtipo tumoral em alguns casos, outro fator que pode contribuir para a não concordância entre a biópsia e a peça cirúrgica é a ação do processo inflamatório após o primeiro procedimento, pela resposta imune, com infiltrado linfocítico e apoptose. Swetter *et al.* mostraram que 24% das biópsias incisionais realizadas, com resultado positivo para CBC e CEC, não apresentaram tumor residual após a excisão cirúrgica da lesão. Além disso, os casos de CEC regrediram mais que os de CBC (40% x 20%), e, independentemente do tipo tumoral, os tumores regrediram mais comumente após biópsia por “shave” que por trépano (34% x 15%). Este estudo, entretanto, não levou em consideração o tamanho tumoral.⁽⁴⁹⁾ Holmkvist *et al.* encontraram sinais de processo inflamatório e cicatricial nas secções da MMS em lesões submetidas anteriormente à biópsia incisional por trépano e por “shave”. Porém, não encontraram evidência de que esse processo tenha sido responsável pela erradicação do tumor.⁽⁸⁶⁾ A compressão mecânica, sem o uso de

eletrocautério, provavelmente contribui para não estimular o processo inflamatório local.

Tendo em vista as recomendações anteriores, no presente estudo, limitamos a amostra a tumores de 4 mm ou mais no maior diâmetro como forma de excluir esses fatores de confusão.

A biópsia por trépano de 2 mm em dois sítios aumentou a chance de diagnosticar o padrão histológico predominante dos tumores palpebrais e também o subtipo mais agressivo de CBC palpebral, quando comparada à sua realização em um único sítio, com diferença estatística entre os grupos estudados e com indicadores de desempenho superiores para a biópsia realizada em dois sítios. Apesar disso, estes ainda são considerados baixos para defini-la como método diagnóstico mais adequado para os tumores palpebrais. Sensibilidade de 59,70% e de 65,79%, e acurácia de 71,10% e de 73,80%, respectivamente para o diagnóstico do padrão histológico predominante e do subtipo agressivo de CBC permaneceram abaixo do esperado. Além disso, o coeficiente *Kappa* mostrou apenas concordância moderada com o padrão-ouro ⁽⁸⁷⁾ (0,455 para o diagnóstico do padrão histológico predominante e 0,486 para o subtipo agressivo de CBC).

Dessa forma, tais índices demonstram uma limitação ao uso do trépano de 2 mm no diagnóstico dos tumores palpebrais. Para lesões menores, que acometem a margem palpebral ou de difícil acesso, pode ser um método escolhido. Entretanto, outros métodos devem ser avaliados com o objetivo de melhorar a acurácia e o coeficiente *Kappa* para o diagnóstico histológico dos tumores palpebrais.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

1. A realização do método de biópsia por trépano de 2 mm em dois sítios permite melhor acurácia no diagnóstico do padrão predominante dos tumores palpebrais, quando comparada com sua realização em apenas um sítio;
2. Da mesma forma, a biópsia por trépano de 2 mm em dois sítios tem melhor acurácia no diagnóstico do subtipo agressivo de CBC.

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO.....CIDADE
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº APTO:
BAIRRO:..... CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Acurácia da biópsia incisional por trépano de 2 mm em tumores palpebrais: estudo comparativo entre um e dois sítios.”
2. PESQUISADOR: Luiz Angelo Rossato - Estagiário do Setor de Plástica Ocular
3. COORDENADORA DA PESQUISA: Prof. Dra. Suzana Matayoshi
CARGO/FUNÇÃO: Professora livre docente, doutora e chefe do setor de plástica ocular da clínica oftalmológica do HCFMUSP.
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 57480
4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO BAIXO
5. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica referente aos olhos.

Leia cuidadosamente este termo de consentimento e faça todas as perguntas que quiser antes de decidir se quer participar do estudo.

Sua decisão de consentir em participar é voluntária e você tem a liberdade de não participar do estudo e retirar seu consentimento a qualquer momento, deixando de participar do mesmo, sem qualquer prejuízo

Seu médico pode descontinuar sua participação deste estudo, independente de seu consentimento, se ele/ela considerar que esta é a melhor conduta no seu caso em particular.

Informações objetivas da pesquisa

A lesão que acomete a região próxima ao(s) olho(s) se trata de câncer de pele e/ou de uma lesão benigna. Sendo assim, é indicada a retirada de um pedaço da lesão (biópsia incisional) para confirmar o diagnóstico.

O estudo inclui fotografias das lesões; um exame realizado em lâmpada de fenda (aparelho usado pelos oftalmologistas para aumentar a imagem), possibilitando visualizar as estruturas superficiais e internas do olho; responder um questionário e uma biópsia incisional. Você poderá ser sorteado e participar de um dos dois grupos:

- 1- será submetido a uma biópsia incisional com retirada de um pedaço da lesão, sendo esse material menor que um grão de arroz para confirmar o tipo da lesão.
- 2- será submetido a uma biópsia incisional com retirada de dois pedaços da lesão, sendo esse material menor que dois grãos de arroz para confirmar o tipo da lesão.

Procedimentos que serão realizados

A biópsia incisional será realizada, no Centro de Cirurgia Ambulatorial do HC-FMUSP, pelo médico oftalmologista do setor de Plástica Ocular, Dr. Luiz Angelo Rossato de forma padronizada:

1. Pingar 01 gota de colírio anestésico (Anestalcon®) no seu olho.
2. A área da lesão limpa com povidine tópico.
3. Infiltração da região da lesão com solução anestésica associada a adrenalina 1:200.000 .
4. Trepanação de um ou dois locais mais típico do tumor, geralmente área perlácea (área com cor de pérola) ou borda da lesão, com um punch (trépano) número 2 (2 mm de diâmetro) de aço inoxidável da marca Richter (Reg.MS: 1034396).
5. Aplicação de pressão suave e rotação do trépano permitindo sua introdução no tecido suspeito (fig.1 A e B).
6. O material trepanado é exposto com auxílio de uma agulha de insulina e a base da lesão cortada com uma tesoura de íris (tesoura pequena) (fig.1C).
7. Colocação de pomada de antibiótico e curativo oclusivo.
Recomenda-se retirar o curativo em casa.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Desconfortos e riscos esperados

Vermelhidão, inchaço e formação de crosta são comuns de ocorrerem após a biópsia. A cicatrização ocorre geralmente entre 3-7 dias. Recomenda-se o uso de pomada de antibiótico e proteção solar.

Benefícios para o participante

Todas as informações prestadas durante a entrevista serão de caráter confidencial e as informações colhidas serão utilizadas somente para fins científicos descritos no protocolo desta pesquisa, sem qualquer identificação pessoal.

Qualquer provável benefício do estudo para o bem-estar da população depende do seu comparecimento aos retornos solicitados pelo seu médico. Portanto, se não entender alguma etapa desse protocolo, se não poder comparecer no dia agendado, por favor solicite a mudança da data. Todos os esclarecimentos que julgar necessário sobre os procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa ou qualquer outra dúvida estamos a sua disposição.

Acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas: Dr Luiz Angelo Rossato e Dra. Suzana Matayoshi;

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255- 6º andar, Bloco 8 Telefone: 2661.6213
Ambulatório de Oftalmologia

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Eu discuti com o Dr. Luiz Angelo Rossato sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou

perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

8.2 ANEXO B - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP.

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 1143/07

Título: BIÓPSIA INCISIONAL COM TRÉPANO EM TUMOR PERIOCLAR

Pesquisador Responsável: SUZANA MATAYOSHI

Pesquisador Executante: ERICK MARCET S. MACEDO E RACHEL C.

Departamento: OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 03/04/2013, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 18.01.13 - Solicitação do subprojeto "Acurácia da biópsia incisional em 2 sítos por trépano de 2 mm em tumores palpebrais", executado por Luiz Angelo Rossato e Ahlys Ayumi Nagai Miyazaki, sob orientação da Dra. Suzana Matayoshi, e de prorrogação do estudo em 24 meses + Relatório parcial da pesquisa

CAPPesq, 03 de Abril de 2013

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8.3 ANEXO C - Legendas para os Anexos D e E.

S	Sexo 1: Feminino 2: Masculino
I	Idade (a)
TEV	Tempo de evolução (a)
Diâm	Maior diâmetro (mm)
A	Área (mm ²)
F	Fitzpatrick 1: Tipo I 2: Tipo II 3: Tipo III 4: Tipo IV 5: Tipo V 6: Tipo VI
Lat	Lateralidade 1: OD (Olho Direito) 2: OE (Olho Esquerdo)
Loc	Localização 1: Pálpebra inferior 2: Pálpebra superior 3: Canto medial 4: Canto lateral 5: Outros
M	Margem 1: Sim 2: Não
Biópsia	Resultado biópsia
PO	Resultado padrão-ouro
Tipo	Concordância para tipo histológico 1: Sim 2: Não
Pred	Concordância para padrão histológico predominante 1: Sim 2: Não
Agr	Concordância para subtipo agressivo 1: Sim 2: Não
MM	Melanoma maligno
CEC	Carcinoma espinocelular mod: moderadamente diferenciado bem: bem diferenciado
CBC	Carcinoma basocelular nod: nodular micro: micronodular sup: superficial esc: esclerodermiforme meta: metatípico baso: basoescamoso
NM	Nevo melanocítico
CA	Ceratose actínica
PIC	Processo inflamatório crônico
CI	Cisto de inclusão
MC	Molusco contagioso

5.4 ANEXO D - Descrição das lesões do grupo 1.

Lesão	S	I	TEV	Diâm	A	F	Lat	Loc	M	Biópsia	PO	Tipo	Pred	Agr
1	2	60	10,00	4,00	7,22	2	1	1	1	Nevo azul	Nevo azul	1	1	1
2	1	51	26,00	4,00	9,64	2	2	2	1	Papiloma escamoso	Papiloma escamoso	1	1	1
3	1	78	5,00	5,00	4,88	2	2	1	1	NM composto	NM composto	1	1	1
4	2	70	0,50	4,00	7,63	3	1	1	1	CA bowenoide	CEC bem	2	2	2
5	1	51	1,00	5,00	6,74	3	2	1	1	PIC	CBC esc	2	2	2
6	2	58	2,00	4,00	9,12	2	1	3	2	CBC micro/esc	CBC nod	1	2	2
7	1	72	1,00	4,00	1,89	2	1	1	2	CBC nod	CBC sup	1	2	1
8	2	62	2,00	5,00	7,06	2	2	2	1	Papiloma escamoso	Papiloma escamoso	1	1	1
9	2	72	6,00	4,00	2,56	4	2	2	1	NM composto	NM composto	1	1	1
10	2	71	5,00	5,00	6,40	3	2	1	1	NM subepitelial	NM subepitelial	1	1	1
11	1	48	1,00	8,00	32,86	6	1	3	2	CBC nod	CBC micro/nod	1	2	2
12	2	77	10,00	5,00	12,47	3	1	1	2	CBC nod	CBC micro/nod	1	2	2
13	1	87	1,50	6,00	22,99	3	1	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
14	1	53	1,00	5,00	18,39	3	2	1	2	CBC nod/micro	Tricoepitelioma	2	2	2
15	2	62	0,60	5,00	15,30	3	2	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
16	1	65	1,00	9,00	56,80	2	2	1	1	MC	MC	1	1	1
17	1	70	5,00	9,00	43,94	3	1	1	1	CA liquenoide	CA liquenoide	1	1	1
18	1	45	1,00	9,00	37,22	3	1	1	1	MM	MM	1	1	1
19	1	80	1,00	8,00	32,46	3	2	1	1	CBC nod	CEC in situ	2	2	2
20	1	35	10,00	9,00	21,01	3	1	1	1	CBC nod/esc	CBC esc/nod/sup	1	1	1
21	1	56	1,00	7,00	32,83	1	2	1	1	CBC esc	CBC esc/nod/micro	1	1	1
22	2	48	4,00	8,00	43,89	3	1	2	2	CA bowenoide	CA bowenoide	1	1	1
23	2	79	6,00	7,00	13,48	4	2	1	1	CBC meta	CBC esc	1	2	1
24	1	77	2,00	8,00	48,00	1	1	3	2	CBC esc	CBC nod/micro/esc	1	2	1
25	2	83	1,00	6,00	18,57	3	1	1	1	CEC bem	CBC sup	2	2	2
26	1	61	5,00	9,00	36,13	2	2	1	1	CA liquenoide	CA liquenoide	1	1	1
27	2	55	4,00	6,00	29,82	2	2	1	1	CBC nod	CBC esc	1	2	2
28	1	72	6,00	9,00	111,57	4	2	1	1	CA liquenoide	CBC esc/nod	2	2	2
29	1	75	4,00	9,00	48,52	2	2	3	2	CBC nod	CBC esc/nod	1	2	2
30	1	67	2,00	7,00	35,30	2	1	1	1	CBC nod	CBC esc/nod/micro	1	2	2
31	2	64	1,00	5,00	15,23	4	1	1	1	CBC meta	CBC nod/micro	1	2	1
32	1	76	0,20	5,00	16,59	4	1	1	1	CEC bem	CEC bem	1	1	1
33	1	86	5,00	5,00	16,59	2	2	1	1	CEC in situ	CEC bem	1	2	1
34	2	29	1,00	10,00	14,39	3	1	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
35	2	73	2,00	10,00	18,63	2	2	1	1	CBC nod/esc	CBC sup	1	2	2
36	2	43	3,00	10,00	62,58	3	1	1	2	CBC nod	CBC nod	1	1	1
37	2	77	1,00	10,00	37,93	4	2	1	1	CBC sup	CBC nod/sup	1	2	1
38	1	73	2,00	10,00	97,86	2	2	1	2	CBC nod/micro/esc	CBC nod/micro	1	1	1
39	2	83	5,00	10,00	28,37	4	1	2	1	CA liquenoide	CA liquenoide	1	1	1
40	2	64	1,00	11,00	47,77	4	1	1	1	CA acantolítica	CEC bem	2	2	2
41	2	72	15,00	13,00	107,47	2	1	2	1	CEC in situ	CEC bem	1	2	1
42	1	42	5,00	13,00	47,00	3	2	1	1	MM	MM	1	1	1
43	1	75	1,00	12,00	99,71	3	1	1	1	CEC bem	CEC bem	1	1	1
44	1	87	0,33	13,00	76,50	2	2	2	1	CEC in situ	CEC mod	1	2	1
45	2	84	2,00	11,00	70,06	3	2	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
46	1	79	1,00	12,00	77,51	3	1	1	1	CEC mod	CEC bem	1	2	1
47	2	71	2,00	11,00	57,90	3	2	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
48	2	48	1,00	11,00	80,73	2	1	1	1	CEC in situ	CEC mod	1	2	1
49	1	45	3,00	13,00	118,91	2	1	3	2	CA liquenoide	CBC esc	2	2	2
50	1	90	0,33	14,00	105,49	3	1	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
51	1	63	0,33	10,00	41,00	3	2	3	2	CBC nod	CBC esc	1	2	2
52	2	85	5,00	11,00	51,28	3	2	4	2	CBC nod/esc	CBC nod	1	1	2
53	2	44	1,00	18,00	107,45	2	2	3	1	CA liquenoide	CEC bem	2	2	2
54	1	70	2,00	19,00	162,70	3	2	1	1	CBC nod	CBC esc/nod	1	2	2
55	1	66	2,00	17,00	145,65	5	1	3	2	CA liquenoide	CBC micro/esc	2	2	2

continua

conclusão														
Lesão	S	I	TEV	Diâm	A	F	Lat	Loc	M	Biópsia	PO	Tipo	Pred	Agr
56	2	53	1,00	16,00	174,33	4	1	4	2	CBC nod/esc	CBC nod	1	1	2
57	2	70	1,00	16,00	111,15	2	2	1	1	CBC nod	CBC nod/micro	1	1	2
58	2	63	6,00	19,00	141,11	2	1	4	1	CBC nod	CBC nod/esc	1	1	2
59	2	76	1,00	22,00	127,65	2	2	1	1	CBC nod	CBC esc/nod	1	2	2
60	2	63	0,66	27,00	165,38	3	1	3	2	CBC nod	CBC nod/esc	1	1	2
61	1	86	2,00	14,00	154,24	2	1	1	2	CBC nod	CBC esc/sup/micro	1	2	2
62	1	82	1,50	16,00	176,49	2	1	1	1	CBC nod/micro	CBC nod	1	1	2
63	2	83	0,50	9,00	65,88	3	2	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
64	1	83	3,00	20,00	134,66	2	2	3	2	CBC esc	CBC esc	1	1	1
65	2	79	1,00	18,00	97,21	3	2	3	2	CBC nod	CBC nod	1	1	1
66	2	79	1,50	12,00	64,76	2	2	1	1	CBC esc/sup	CBC esc	1	1	1
67	2	56	4,00	28,00	307,46	2	2	4	1	CBC nod	CBC esc/nod	1	2	2
68	1	65	1,00	8,00	54,85	3	2	1	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1
69	1	65	1,00	6,00	37,57	3	2	2	1	CBC nod	CBC nod	1	1	1

8.5 ANEXO E - Descrição das lesões do grupo 2.

Lesão	S	I	TEV	Diâm	A	F	Lat	Loc	M
1	1	65	2	10,00	33,30	2	1	1	1
2	2	75	3	6,00	24,26	2	1	1	1
3	2	75	1,5	5,00	12,59	2	1	1	1
4	2	87	0,5	4,00	11,00	2	1	1	1
5	1	41	0,25	18,00	54,56	3	1	1	1
6	1	61	0,75	8,00	46,10	2	2	1	1
7	1	73	3	13,00	92,23	2	1	3	1
8	1	73	0,5	7,00	27,94	2	2	1	1
9	1	60	10	4,00	6,47	5	1	1	2
10	2	62	1	13,00	115,92	3	2	1	1
11	1	85	0,1	7,00	25,99	1	1	1	2
12	2	71	4	4,00	10,94	1	1	2	2
13	2	59	0,5	9,00	30,87	4	1	1	1
14	2	82	1	10,00	83,78	2	1	4	1
15	2	82	1	8,00	49,23	2	1	2	2
16	2	44	12	6,00	14,73	4	2	2	1
17	1	64	3	9,00	44,18	2	2	1	2
18	1	72	2	5,00	17,36	2	2	2	2
19	2	63	3	5,00	17,50	3	1	1	1
20	1	53	1	6,00	19,34	2	2	1	2
21	1	87	10	6,00	15,35	2	1	1	1
22	1	61	5	5,00	15,35	2	2	3	2
23	1	82	1	14,00	73,44	2	1	1	2
24	1	77	0,5	11,00	26,62	2	1	1	1
25	1	79	1	14,00	127,16	2	1	1	1
26	2	57	7	36,00	352,41	2	1	1	1
27	1	55	1	11,00	32,09	2	2	2	2
28	1	72	0,5	8,00	38,44	2	2	1	1
29	1	74	3	6,00	22,95	2	2	2	1
30	2	45	5	12,00	93,70	3	2	1	2
31	1	91	1	10,00	40,85	3	2	1	1
32	2	77	1	24,00	374,12	3	2	3	2
33	1	32	2	6,00	24,42	2	1	2	2
34	2	58	2	14,00	53,97	2	2	1	1
35	2	88	1	9,00	38,31	4	1	1	1
36	2	53	0,25	13,00	53,21	2	1	1	2
37	1	86	1	9,00	36,64	2	2	1	1
38	2	73	5	6,00	16,49	2	2	1	1
39	1	50	0,5	16,00	104,92	3	2	1	1
40	2	74	10	5,00	16,53	4	2	2	1
41	1	70	1	11,00	66,37	3	1	1	1
42	1	40	0,5	21,00	251,82	3	2	1	2
43	2	47	4	34,00	524,60	3	2	1	1
44	1	86	2	10,00	52,99	2	1	1	2
45	1	75	0,5	8,00	50,92	2	2	3	2
46	1	73	6	13,00	118,95	1	1	1	2
47	2	84	2	7,00	30,44	3	2	1	2
48	2	66	2	9,00	42,59	2	1	1	2
49	1	44	0,5	6,00	20,67	5	1	1	2
50	2	46	0,5	9,00	47,50	2	1	1	1
51	2	62	0,25	4,00	9,86	3	1	1	1
52	2	76	1	13,00	73,17	2	1	1	1
53	1	81	2	9,00	38,28	2	1	3	1

continua

conclusão									
Lesão	S	I	TEV	Diâm	A	F	Lat	Loc	M
54	2	66	2	7,00	24,24	2	2	1	2
55	2	49	0,3	9,00	33,97	3	2	1	1
56	2	64	0,13	13,00	73,83	2	1	1	2
57	2	69	4	15,00	187,48	2	2	2	2
58	1	65	0,5	4,00	10,70	3	1	1	1
59	1	65	0,5	7,00	37,42	3	1	1	2
60	1	59	1	13,00	97,19	3	2	1	1
61	1	75	0,5	5,00	13,75	2	2	1	1
62	1	74	5	9,00	47,71	2	2	1	2
63	1	51	6	6,00	21,67	2	2	1	2
64	1	47	2	7,00	18,53	2	1	1	1
65	2	77	1	6,00	21,43	2	2	1	1
66	1	61	1,5	10,00	62,91	2	2	1	1
67	2	70	1	9,00	31,18	2	1	1	1
68	1	52	9	7,00	29,06	3	2	1	1
69	1	68	2	13,00	74,37	2	1	1	1
70	2	73	14	12,00	79,96	4	1	3	2
71	1	67	1	10,00	60,66	2	1	1	1
72	2	71	2	14,00	75,67	3	1	2	1
73	2	60	0,5	12,00	79,90	2	1	1	1
74	2	63	0,6	10,00	66,66	2	2	3	2
75	1	87	10	8,00	44,00	4	1	2	1
76	2	75	1	20,00	239,45	2	1	3	1
77	2	66	1	16,00	100,48	2	1	1	1
78	2	66	2	17,00	132,90	2	2	1	1
79	1	55	0,5	6,00	12,59	2	2	1	2
80	1	55	0,5	6,00	17,20	2	2	2	2
81	2	60	0,6	6,00	21,95	3	2	1	1
82	1	43	4	17,00	199,65	2	1	3	1
83	2	45	0,5	16,00	75,79	2	2	1	1
84	2	74	0,33	12,00	42,07	2	2	2	1
85	2	56	1,5	12,00	60,66	4	2	3	1
86	1	51	2	5,00	16,10	2	1	2	2
87	1	77	2	12,00	94,12	2	2	1	1
88	1	62	0,5	20,00	169,18	2	1	1	2
89	1	81	0,5	14,00	95,41	2	1	1	1
90	1	87	0,16	10,00	54,10	1	2	1	1
91	1	75	20	6,00	20,13	2	1	2	1
92	1	74	1	9,00	38,71	3	1	1	1
93	2	34	5	9,00	41,79	2	2	1	1
94	2	81	2	11,00	19,53	2	1	1	1
95	2	60	0,5	12,00	106,94	2	1	1	1
96	2	79	3	6,00	22,90	2	1	2	2
97	2	68	4	5,00	26,56	4	2	3	2

continua

continuação

Lesão	Biópsia	Biópsia	PO	Tipo	Pred	Agr
1	Ausência neoplasia	CBC nod	CBC nod	1	1	1
2	CBC nod/esc	CBC nod	CBC esc	1	1	1
3	CBC nod	CA liquenoide	CBC nod	1	1	1
4	Elastose solar	CBC nod	CBC nod	1	1	1
5	Ausência neoplasia	CBC esc	CBC nod/esc	1	2	1
6	CA acantolítica	CA acantolítica	CBC nod/micro	2	2	2
7	CBC nod/esc	CBC nod	CBC nod/esc	1	1	1
8	CA acantolítica	CA acantolítica	CBC nod	2	2	2
9	CA pigmentada	CA pigmentada	CA pigmentada	1	1	1
10	Elastose solar	CBC nod	CBC nod	1	1	1
11	CA bowenoide	CA bowenoide	CEC in situ	2	2	2
12	CA bowenoide	CA bowenoide	CEC in situ	2	2	2
13	CA hipertrófica	CA hipertrófica	CEC in situ	2	2	2
14	CBC nod	CBC nod/micro	CBC esc/nod	1	2	1
15	CBC sup	PIC	CA liquenoide	2	2	2
16	NM composto	NM composto	NM composto	1	1	1
17	CBC sup	CBC esc	CBC nod/micro	1	2	1
18	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
19	CA bowenoide	PIC	CEC in situ	2	2	2
20	CBC nod	CA hipertrófica	CBC sup	1	2	1
21	CBC esc	CA bowenoide	CEC mod	2	2	2
22	NM subpeitelial	PIC	NM subpeitelial	1	1	1
23	CA acantolítica	CA hipertrófica	CBC nod/esc/meta	2	2	2
24	CBC nod	CBC nod	CBC nod/micro	1	1	2
25	CBC nod	CBC nod	CBC sup/nod	1	2	1
26	CBC nod	PIC	CBC sup/nod	1	2	1
27	CI	CI	CI	1	1	1
28	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
29	NM subpeitelial	NM subpeitelial	NM subpeitelial	1	1	1
30	CBC nod	CBC nod/esc/meta	CBC sup/nod/meta/esc	1	2	1
31	CBC baso/esc	Ausência neoplasia	CBC sup/nod/meta	1	2	1
32	CA bowenoide	CA bowenoide	CEC bem	2	2	2
33	CA hipertrófica	CA hipertrófica	CA hipertrófica	1	1	1
34	PIC	CBC nod	CBC nod/esc	1	1	2
35	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
36	CA liquenoide	CA hipertrófica	CA liquenoide	1	1	1
37	CBC nod/esc	Ausência neoplasia	CBC nod/esc	1	1	1
38	PIC	CA liquenoide	CA liquenoide	1	1	1
39	CA bowenoide	CA bowenoide	CBC nod	2	2	2
40	NM subpeitelial	NM subpeitelial	NM subpeitelial	1	1	1
41	CBC nod/meta	CBC nod/meta	CBC nod/meta/esc	1	1	1
42	CA hipertrófica	CA hipertrófica	CA hipertrófica	1	1	1
43	CA hipertrófica	CA acantolítica	CBC meta/esc	2	2	2
44	CBC esc	PIC	CBC nod/esc/meta	1	2	1
45	CA hipertrófica	CA hipertrófica	CBC nod	2	2	2
46	CA acantolítica	CBC nod	CBC nod/micro	1	1	2
47	CBC nod/micro	CBC nod/micro/meta	CBC nod	1	1	2
48	CBC nod	CBC nod	CBC nod/esc	1	1	2
49	PIC	CBC nod	CBC nod/sup	1	1	1
50	PIC	PIC	PIC	1	1	1
51	CA liquenoide	CA liquenoide	CA liquenoide	1	1	1
52	CA liquenoide	CA hipertrófica	CA hipertrófica	1	1	1
53	NM subpeitelial	PIC	NM subpeitelial	1	1	1
54	CA hipertrófica	CBC nod/esc	CBC micro/nod/sup	1	2	1

continua

						conclusão
Lesão	Biópsia	Biópsia	PO	Tipo	Pred	Agr
55	CA liquenóide	PIC	CA liquenóide	1	1	1
56	CA hipertrófica	CA hipertrófica	CA hipertrófica	1	1	1
57	CBC nod/esc/meta	CBC nod/esc/meta	CBC esc	1	1	1
58	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
59	CA liquenoide	CA liquenoide	CA liquenoide	1	1	1
60	CA liquenoide	CA liquenoide	CBC nod/esc	1	2	2
61	CBC nod/esc/meta	CBC nod/esc/meta	CBC nod/esc	1	1	1
62	CA hipertrófica	CA hipertrófica	CA hipertrófica	1	1	1
63	CA hipertrófica	PIC	CA hipertrófica	1	1	1
64	CA acantolítica	CA hipertrófica	CBC nod/meta/sup	2	2	2
65	CBC baso/sup	CBC baso	CBC nod/sup/meta	1	2	1
66	Adenoma sebáceo	Pele normal	Adenoma sebáceo	1	1	1
67	CBC nod/esc	CBC nod	CBC nod/esc/sup	1	1	1
68	NM subepitelial	NM subepitelial	NM subepitelial	1	1	1
69	CA hipertrófica	CBC nod	CBC nod	1	1	1
70	CBC nod	CBC nod	CBC nod/sup	1	1	1
71	CBC nod/esc	Elastose solar	CBC nod/meta	1	1	1
72	Dermatofibroma	Dermatofibroma	Dermatofibroma	1	1	1
73	PIC	PIC	CBC nod/meta	2	2	2
74	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
75	NM subepitelial	NM subepitelial	NM subepitelial	1	1	1
76	CBC nod/meta	PIC	CBC nod/meta/esc/micro	1	1	1
77	CBC nod	CBC nod	CBC nod/meta/esc/sup	1	1	2
78	CBC nod/meta/esc/sup	CA hipertrófica	CBC nod/esc/meta	1	1	1
79	MC	MC	MC	1	1	1
80	MC	MC	MC	1	1	1
81	CBC nod/meta/esc/sup	CBC nod/meta	CBC nod/meta	1	1	1
82	CBC nod/meta	CBC nod/meta	CBC nod/meta/esc	1	1	1
83	CBC baso	CBC baso	CBC baso	1	1	1
84	PIC	PIC	PIC	1	1	1
85	CBC nod	CBC nod	CBC nod/esc	1	1	2
86	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
87	PIC	CBC nod	CBC nod	1	1	1
88	CBC esc	CBC nod/esc	CBC nod/esc	1	1	1
89	CBC nod	PIC	CBC nod	1	1	1
90	Elastose solar	CBC nod	CBC nod/esc/micro	1	1	2
91	NM subepitelial	NM subepitelial	NM subepitelial	1	1	1
92	CBC esc/meta	PIC	CBC nod/meta/esc	1	2	1
93	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
94	CBC nod	CBC nod	CBC nod	1	1	1
95	CBC nod/esc	CBC nod/sup	CBC nod/sup/esc/meta	1	1	1
96	Papiloma escamoso	Papiloma escamoso	Papiloma escamoso	1	1	1
97	Nevo azul	Nevo azul	Nevo azul	1	1	1

9 Referências

9 REFERÊNCIAS

1. Kersten RC, Ewing-Chow D, Kulwin DR, Gallon M. Accuracy of clinical diagnosis of cutaneous eyelid lesions. *Ophthalmology*. 1997;104(3):479-84.
2. Kleinstein RN, Lehman HF. Incidence and prevalence of eye cancer. *American journal of optometry and physiological optics*. 1977;54(1):49-51.
3. Hallock GG, Lutz DA. Prospective study of the accuracy of the surgeon's diagnosis in 2000 excised skin tumors. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101(5):1255-61.
4. Har-Shai Y, Hai N, Taran A, Mayblum S, Barak A, Tzur E, et al. Sensitivity and positive predictive values of presurgical clinical diagnosis of excised benign and malignant skin tumors: a prospective study of 835 lesions in 778 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108(7):1982-9.
5. Ek EW, Giorlando F, Su SY, Dieu T. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? *ANZ journal of surgery*. 2005;75(6):415-20.
6. Groehler JM, Rose JG. Madarosis as an indicator for malignancy in eyelid margin lesions. *Optometry and vision science : official publication of the American Academy of Optometry*. 2012;89(3):350-2.
7. Margo CE. Eyelid Tumors: Accuracy of Clinical Diagnosis. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:635-6.
8. Deprez M, Uffer S. Clinicopathological Features of Eyelid Skin Tumors. A Retrospective Study of 5504 Cases and Review of Literature. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(3):256-62.
9. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology*. 1988;124(6):869-71.
10. Mantese SAO, Gomides MDA, Berbert ALCB, Rocha A. Basal cell Carcinoma - Analysis of 300 cases observed in Uberlândia - MG, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(2):136-42.
11. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: Evidence from an Italian case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(3):446-52.
12. Hillson TR, Harvey JT, Hurwitz JJ, Liu E, Oestreicher JH, Pashby RC. Sensitivity and specificity of the diagnosis of periocular lesions by oculoplastic surgeons. *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*. 1998;33(7):377-83.
13. Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties

compared with dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;52(5):823-30.

14. Matteucci P, Pinder R, Magdum A, Stanley P. Accuracy in skin lesion diagnosis and the exclusion of malignancy. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2011;64(11):1460-5.

15. Deokule S, Child V, Tarin S, Sandramouli S. Diagnostic accuracy of benign eyelid skin lesions in minor operation theatre. *Orbit*. 2003;22(4):235-8.

16. Osborne JE, Chave TA, Hutchinson PE. Comparison of diagnostic accuracy for cutaneous malignant melanoma between general dermatology, plastic surgery and pigmented lesion clinics. *The British journal of dermatology*. 2003;148(2):252-8.

17. Bernardini FP. Management of malignant and benign eyelid lesions. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:480-4.

18. Blakeman JM. The Skin Punch Biopsy. *Can Fam Physician*. 1983;29:971-4.

19. Todd P, Garioch JJ, Humphreys S, Seywright M, Thomson J, du Vivier AW. Evaluation of the 2-mm punch biopsy in dermatological diagnosis. *Clinical and experimental dermatology*. 1996;21(1):11-3.

20. Rice JC, Zaragoza P, Waheed K, Schofield J, Jones CA. Efficacy of incisional vs punch biopsy in the histological diagnosis of periocular skin tumours. *Eye*. 2003;17:478-81.

21. Chatterjee S, Moore S, Kumar B. Punch biopsy in the management of periocular basal cell carcinomas. *Orbit*. 2004;23(2):87-92.

22. Carneiro RC. Biópsia incisional com trépano de 2 mm em tumores palpebrais [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2012.

23. Kim JW, Lee DK. Unusual eyelid, periocular, and periorbital cutaneous malignancies. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(4):77-96.

24. Thosani MK, Schneck G, Jones EC. Periocular squamous cell carcinoma. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2008;34(5):585-99.

25. Narikawa S, Padovani CR, Schellini SA. [Frequency of occurrence of eyelid basal cell carcinoma in the centralwest region of Sao Paulo State and carriers characteristics]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2011;74(4):245-7.

26. INCA Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014 - Incidência do câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2014. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.

27. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(1):1-13.

28. Salomon J, Bieniek A, Baran E, Szepletowski JC. Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience. *Dermatologic surgery* : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 2004;30(2 Pt 2):257-63.
29. Sun MT, Wu A, Huilgol SC, Selva D. Accuracy of Biopsy in Subtyping Periocular Basal Cell Carcinoma. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2015;31(6):449-51.
30. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *The British journal of dermatology*. 1999;141:415-23.
31. Wong CS, Strange RC, Lear JT. Basal cell carcinoma. *Bmj*. 2003;327(7418):794-8.
32. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Modern pathology* : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2006;19 Suppl 2:S127-47.
33. Carneiro RC, de Macedo EM, de Lima PP, Bonatti R, Matayoshi S. Is 2-mm punch biopsy useful in the diagnosis of malignant eyelid tumors? *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2012;28(4):282-5.
34. Katz MH. Nonmelanoma skin cancer. *Maryland medical journal*. 1997;46(5):239-42.
35. Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology*. 1998;32:393-8.
36. Soysal HG, Soysal E, Markoc F, Ardic F. Basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital region in a Turkish population. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2008;24(3):201-6.
37. Auw-Haedrich C, Frick S, Boehringer D, Mittelviefhaus H. Histologic safety margin in basal cell carcinoma of the eyelid: correlation with recurrence rate. *Ophthalmology*. 2009;116(4):802-6.
38. Jankovic I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Binic I, Jankovic A. Does incomplete excision of basal cell carcinoma of the eyelid mean tumor recurrence? *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):872-7.
39. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *The British journal of dermatology*. 2006;155(2):401-7.
40. Kossard S, Epstein Jr EH, Cerio R, Yu LL, Weedon D. Basal cell carcinoma. in LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A *Pathology and Genetics of Skin Tumors (World Health Organization Classification of Tumors)* Lyon, França: IARC Press. 2006.
41. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990;23(6):1118-26.
42. Wolberink EA, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PE, Gerritsen MJ. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell

carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2013;27(8):985-9.

43. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, et al. Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2014;28(2):250-3.

44. Mosterd K, Thissen MR, van Marion AM, Nelemans PJ, Lohman BG, Steijlen PM, et al. Correlation between histologic findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in recurrent basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(2):323-7.

45. Zuber TJ. Punch biopsy of the skin. *American family physician*. 2002;65(6):1155-8, 61-2, 64.

46. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* : JEADV. 2013;27(7):894-8.

47. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Archives of dermatology*. 1987;123(3):340-4.

48. Macpherson N, Lamrock E, Watt G. Effect of inflammation on positive margins of basal cell carcinomas. *The Australasian journal of dermatology*. 2010;51(2):95-8.

49. Swetter SM, Boldrick JC, Pierre P, Wong P, Egbert BM. Effects of biopsy-induced wound healing on residual basal cell and squamous cell carcinomas: rate of tumor regression in excisional specimens. *Journal of cutaneous pathology*. 2003;30(2):139-46.

50. Macbeth AE, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in skin cancer? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2008-2009. *Clinical and experimental dermatology*. 2011;36(5):453-8.

51. Sullivan TJ. Squamous cell carcinoma of eyelid, periocular, and periorbital skin. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(4):17-24.

52. Smoller BR. Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19 Suppl 2:S88-92.

53. Faustina M, Diba R, Ahmadi MA, Esmaeli B. Patterns of regional and distant metastasis in patients with eyelid and periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2004;111(10):1930-2.

54. Reifler DM, Hornblass A. Squamous cell carcinoma of the eyelid. *Survey of ophthalmology*. 1986;30(6):349-65.

55. Westers-Attema A, Joosten VM, Roozeboom MH, Nelemans PJ, Lohman BG, Botterweck AA, et al. Correlation between histological findings on punch biopsy specimens and subsequent excision specimens in

cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(2):181-5.

56. Dreno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam expert clinicians. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(9):1141-9.

57. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-34.

58. James C, Crawford RI, Martinka M, Marks R. Actinic keratosis. in LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A *Pathology and Genetics of Skin Tumors (World Health Organization Classification of Tumors)* Lyon, França: IARC Press. 2006.

59. Love WE, Schmitt AR, Bordeaux JS. Management of unusual cutaneous malignancies: atypical fibroxanthoma, malignant fibrous histiocytoma, sebaceous carcinoma, extramammary Paget disease. *Dermatologic clinics*. 2011;29(2):201-16, viii.

60. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Jr., Shields CL. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(12):2151-7.

61. Connor M, Droll L, Ivan D, Cutlan J, Weber RS, Frank SJ, et al. Management of perineural invasion in sebaceous carcinoma of the eyelid. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. 2011;27(5):356-9.

62. Dasgupta T, Wilson LD, Yu JB. A retrospective review of 1349 cases of sebaceous carcinoma. *Cancer*. 2009;115(1):158-65.

63. Sanchez R, Ivan D, Esmaeli B. Eyelid and periorbital cutaneous malignant melanoma. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(4):25-43.

64. Abbasi NR, Shaw HM, Rigel DS, Friedman RJ, McCarthy WH, Osman I, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *Jama*. 2004;292(22):2771-6.

65. Alves JV, Matos DM, Barreiros HF, Bartolo EA. Variants of dermatofibroma--a histopathological study. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):472-7.

66. Jung KD, Lee DY, Lee JH, Yang JM, Lee ES. Subcutaneous dermatofibroma. *Annals of dermatology*. 2011;23(2):254-7.

67. Han TY, Chang HS, Lee JH, Lee WM, Son SJ. A clinical and histopathological study of 122 cases of dermatofibroma (benign fibrous histiocytoma). *Annals of dermatology*. 2011;23(2):185-92.

68. Sugano DM, Lucci LM, Avila MP, Rehder JR, Pettinati J. [Eyelid trichoepithelioma--report of 2 cases]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2005;68(1):136-9.

69. Mohammadi AA, Seyed Jafari SM. Trichoepithelioma: a rare but crucial dermatologic issue. *World journal of plastic surgery*. 2014;3(2):142-5.

70. Seo SH, Kim GW, Sung HW. Imiquimod as an adjuvant treatment measure for desmoplastic trichoepithelioma. *Annals of dermatology*. 2011;23(2):229-31.
71. Lazar AJ, Lyle S, Calonje E. Sebaceous neoplasia and Torre-Muir syndrome. *Current diagnostic pathology*. 2007;13(4):301-19.
72. Takayama K, Usui Y, Ito M, Goto H, Takeuchi M. A case of sebaceous adenoma of the eyelid showing excessively rapid growth. *Clinical ophthalmology*. 2013;7:667-70.
73. Barros JA, Kafler CC, Barros JC, Proto RS, Priscila dos Santos C, Machado Filho CD. Comparative dermatology: blue nevus. *An Bras Dermatol*. 2012;87(4):661-2.
74. Calonje E, Blessing K, Glusac E, Strutton G. Blue naevi. in LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A *Pathology and Genetics of Skin Tumors (World Health Organization Classification of Tumors)* Lyon, França: IARC Press. 2006.
75. Requena L, Carlson JA. Melanoma arising from blue naevus. in LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A *Pathology and Genetics of Skin Tumors (World Health Organization Classification of Tumors)* Lyon, França: IARC Press. 2006.
76. Makhija M. Epidermal inclusion cyst embedded in a recurrent benign fibrous histiocytoma. *Indian journal of dermatology*. 2014;59(5):490-1.
77. Werner B. [Skin biopsy and its histopathologic analysis: Why? What for? How? Part I]. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):391-5.
78. Rossato LA, Carneiro RC, Miyazaki A, Matayoshi S. Acurácia do exame clínico no diagnóstico de lesões palpebrais. *Rev Bras Oftalmol*. 2014;73(6):324-8.
79. Alguire PC, Mathes BM. Skin biopsy techniques for the internist. *Journal of general internal medicine*. 1998;13(1):46-54.
80. Werner B. [Skin biopsy with histopathologic analysis: why? what for? how? part II]. *An Bras Dermatol*. 2009;84(5):507-13.
81. Orengo IF, Salasche SJ, Fewkes J, Khan J, Thornby J, Rubin F. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(3):395-7.
82. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(1):69-71.
83. ImageJ. Image Processing and Analysis in Java. Version 1.44. 2011; Available from: <http://rsbweb.nih.gov/ij/>. .

84. Messina MCL, Valente NYS, Castro LGM. É a biópsia incisional útil na classificação dos carcinomas basocelulares? *An Bras Dermatol*. 2006;81(5):443-8.
85. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJ, Abdul Hamid MA, et al. Subtyping Basal Cell Carcinoma by Clinical Diagnosis Versus Punch Biopsy. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(8):996-8.
86. Holmkvist KA, Rogers GS, Dahl PR. Incidence of residual basal cell carcinoma in patients who appear tumor free after biopsy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(4):600-5.
87. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.