



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
DEPARTAMENTO CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO MEDICINA

Ruchely Kramer da Silva

O impacto da cirurgia micrográfica de Mohs na recidiva dos tumores de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco: uma revisão sistemática.

Araranguá
2023

Ruchely Kramer da Silva

O impacto da cirurgia micrográfica de Mohs na recidiva dos tumores de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco: uma revisão sistemática.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Medicina do Campus Araranguá da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Paulo Henrique Teixeira Martins.
Coorientador: Prof. Dr. Thiago Mamôru Sakae.

Araranguá

2023

Ficha de identificação da obra.

Kramer da Silva, Ruchely

O impacto da cirurgia micrográfica de Mohs na recidiva dos tumores de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco: uma revisão sistemática. / Ruchely Kramer da Silva ; orientador, Paulo Henrique Teixeira Martins , coorientador, Thiago Mamôru Sakae, 2023.

46 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Graduação em Medicina, Araranguá, 2023.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. Cirurgia dermatológica. 3. Carcinoma basocelular. 4. Câncer de pele. 5. Mohs. I. Teixeira Martins , Paulo Henrique. II. Mamôru Sakae, Thiago. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Medicina. IV. Título.

Ruchely Kramer da Silva

O impacto da cirurgia micrográfica de Mohs na recidiva dos tumores de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco: uma revisão sistemática.

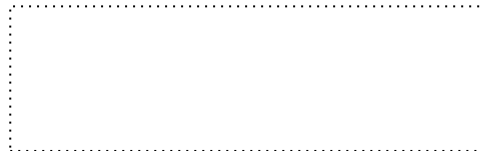
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina.

Local Araranguá, 22 de junho de 2023.



Prof. Ana Carolina Lobor Cancelier
Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof.(a) Paulo Henrique Teixeira Martins
Orientador(a)



Prof.(a) Tayara Faria Ruaro
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.(a) Elmerison Caldas Pitrowsky
Instituição Hospital Bom Pastor

Araranguá, 2023

Dedico este trabalho à minha mãe, que abdicou seus sonhos para que eu
pudesse viver os meus.

AGRADECIMENTOS

Aos meus guias espirituais, como Deus, Iemanjá, Ogum, Oxum e Exu Capa Preta, agradeço por terem me dado força e proteção ao longo de toda a minha vida, permitindo que eu concluísse esta etapa importante.

Gostaria de agradecer ao professor Paulo Henrique Martins por ter aceitado ser meu orientador desde o primeiro semestre de 2022. Mesmo com uma filha recém-nascida, ele esteve sempre presente quando eu precisava de suas orientações, além de ser um excelente professor e preceptor no ambulatório, introduzindo-me ao campo da dermatologia.

Também gostaria de agradecer ao professor Dr. Thiago Sakae por concordar em ser meu coorientador, mesmo após muitas súplicas e momentos difíceis. Ele me ajudou de forma exemplar a construir este trabalho, mesmo quando eu estava desanimada. Agradeço por não ter desistido de mim, mesmo quando eu não acreditava que seria possível concluir a pesquisa. Sem você, este trabalho não teria saído do papel.

A minha mãe, Carina Kramer, merece uma menção especial, pois ela esteve sempre presente, apoiando-me e lutando ao meu lado para que eu me tornasse médica.

Ao meu irmão, Arthur Kramer, e aos meus avós, Izaura e Neri, agradeço pelo constante incentivo que sempre me deram.

Também gostaria de expressar minha gratidão aos amigos de longa data da época da escola, que continuam ao meu lado e comemoram todas as minhas conquistas.

Aos colegas e amigos da faculdade, agradeço pela compreensão durante os momentos de estresse, tristeza e ansiedade. Agradeço pelo apoio diário na faculdade e nos ambulatórios.

À minha querida caloura e amiga, Laura, que tem estado presente desde o início deste trabalho, agradeço por todo o seu apoio.

Por fim, agradeço a todas as outras pessoas que, de forma direta ou indireta, contribuíram para o sucesso deste trabalho.

There's always gonna be another mountain
I'm always gonna want to make it move
Always gonna be an uphill battle (CYRUS, 2009)

RESUMO

O procedimento mais comumente empregado no tratamento de carcinomas basocelulares de alto risco é a cirurgia micrográfica de Mohs, que se destaca por preservar uma quantidade significativa de tecido saudável e por apresentar baixas taxas de recidiva. Nesta revisão, o objetivo foi avaliar o efeito da cirurgia micrográfica de Mohs na redução da taxa de recorrência do carcinoma basocelular de alto risco, um tipo de câncer de pele. Métodos: Revisão sistemática que abrangeu a pesquisa de artigos na PUBMED até abril de 2023. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais que envolveram pacientes com carcinoma basocelular tratados por meio da cirurgia micrográfica de Mohs. A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizadas de forma independente por dois revisores em dupla. Além disso, foi utilizada a ferramenta do Instituto Joanna Briggs para avaliar o risco de viés nos estudos selecionados. Resultados: Foram, portanto, incluídos 10 estudos na revisão, sendo 1 ensaio clínico randomizado controlado e 9 estudos observacionais. Nos estudos analisados a taxa média da recidiva foi de 4,38%. Conclusão: Nesta pesquisa, as taxas de recidiva analisadas foram baixas e parecem apresentar semelhanças. No entanto, devido à escassez de ensaios clínicos randomizados que façam uma comparação direta entre as técnicas cirúrgicas convencionais e a cirurgia micrográfica de Mohs, não podemos afirmar que a última seja superior em termos de eficácia.

Palavras-chave: câncer de pele; cirurgia micrográfica de Mohs; carcinoma basocelular; recidiva.

ABSTRACT

The most commonly employed procedure for treating high-risk basal cell carcinomas is Mohs micrographic surgery, which is known for preserving a significant amount of healthy tissue and exhibiting low recurrence rates. The objective of this review was to evaluate the effect of Mohs micrographic surgery on reducing the recurrence rate of high-risk basal cell carcinoma, a type of skin cancer. **Methods:** A systematic review was conducted, encompassing articles searched in PUBMED until April 2023. Randomized clinical trials (RCTs) and observational studies involving patients with basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery were included. Study selection and data extraction were independently performed by two paired reviewers. Additionally, the Joanna Briggs Institute's tool was used to assess the risk of bias in the selected studies. **Results:** A total of 10 studies were included in the review, consisting of 1 controlled randomized clinical trial and 9 observational studies. The analyzed studies showed an average recurrence rate of 4.38%. **Conclusion:** In this research, the analyzed recurrence rates were low and appeared to be similar. However, due to the scarcity of randomized clinical trials directly comparing conventional surgical techniques and Mohs micrographic surgery, we cannot claim that the latter is superior in terms of efficacy.

Keywords: skin cancer; Mohs micrographic surgery; basal cell carcinoma; recurrence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção	25
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Fatores de risco para recorrência do CBC.....	17
Tabela 2 – Formulação da pergunta pela estratégia PICO.....	22
Tabela 3 – Características gerais dos estudos incluídos.....	27
Tabela 4 – Taxa de recidiva dos tumores após cirurgia de Mohs.....	28
Tabela 5 – Estatística descritiva dos estudos analisados.....	28
Tabela 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos analisados.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas
BDTD Biblioteca Digital de Teses e Dissertações
BVS Biblioteca Virtual em Saúde
CA Câncer
CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CBC Carcinoma Basocelular
CEC Carcinoma Espinocelular
CCM Cirurgia Micrográfica de Mohs
DNA Ácido Desoxirribonucleico
EMBASE Excerpta Medica Database
HPV Vírus do Papiloma Humano
IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA Instituto Nacional do Câncer
JBI Joana Briggs Institute
LILACS Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NCCA National Comprehensive Cancer Network
PICO População, Intervenção, Comparação e Desfecho
PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUBMED Público/editora MEDLINE
RUV A Recombination UV A
SCIELO Scientific Eletronic Library Online
UV Radiação Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	CARCINOMA BASOCELULAR.....	14
1.2	CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS	19
1.3	OBJETIVOS	21
1.3.1	Objetivos gerais	21
1.3.2	Objetivos específicos	21
2	METODOLOGIA	22
2.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	22
2.1.1	População	22
2.1.2	Intervenção	22
2.1.3	Desfecho	22
2.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
2.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	23
2.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	23
2.5	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	23
2.6	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ESTUDO INCLUÍDOS.....	24
2.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
2.8	ASPECTOS ÉTICOS	24
3	RESULTADOS	24
3.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	24
3.2	RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	25
4	DISCUSSÃO	30
5	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33
	ANEXO A – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS (JOANA BRIGGS INSTITUTE)	43
	ANEXO B – CHECKLIST PARA SUBMISSÃO NOS ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA	44

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença de etiologia multifatorial, que é consequência, principalmente, de mudanças genéticas, fatores ambientais e estilo de vida (POPIM et al, 2008). Entre os vários tipos de câncer evidencia-se a neoplasia maligna cutânea, que se apresenta como câncer de pele melanoma e o câncer de pele não melanoma, e este inclui o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular (INCA, 2022).

De acordo com o INCA, a neoplasia maligna cutânea do tipo carcinoma é a mais frequente no Brasil, correspondendo a cerca de 30% dos tumores malignos registrados no país. Esses números são maiores no estado de São Paulo e na região Sul, em virtude de inúmeros fatores epidemiológicos, como a grande exposição solar, predominância de pessoas com pele clara, as quais são mais sensíveis à ação dos raios solares, e grande quantidade de imigrantes caucasianos. Por mais que tenha uma baixa letalidade, esta neoplasia pode levar, em alguns casos, a deformidades físicas e ulcerações graves e, conseqüentemente, sobrecarregando os serviços de saúde pública. É importante ressaltar que quando detectado e tratado precocemente apresenta grandes percentuais de cura. (POPIM et al., 2008; INCA, 2022; ROCHA et al., GONÇALVES et al., 1996; MUTTI et al., 2004)

1.1 CARCINOMA BASOCELULAR

O carcinoma basocelular (CBC) é um tumor formado de células morfológicamente similares às células basais da epiderme, com crescimento tardio e capacidade invasiva localizada. Apesar de ter qualidade destrutiva, raramente provoca metástases – cujos índices estão entre 0,0028 e 0,55% no padrão histológico esclerodermiforme e metatípico -, é sendo a neoplasia maligna com melhor prognóstico (EVAN et al., 1980; PATRICIA et al., 2005; WONG et al., 2003). É o câncer de pele mais prevalente no Brasil e no mundo, afetando principalmente os caucasianos (GALLAGHER et al., 1995; INCA, 2022).

A prevalência do CBC é maior nos idosos, porém em função da exposição solar recreacional, os jovens estão sendo mais afetados (BIRCH-JOHANSEN et al., 2010). Estudos mostram que a incidência é maior em homens em comparação às mulheres (2:1), porém, nos pacientes maiores de 40 anos, as mulheres são mais atingidas do que os homens (BETTI et al., 2009). A tendência atualmente é que 1 em cada 6 pessoas desenvolverá um carcinoma basocelular durante a vida (FLOHIL et al., 2011). É incomum seu aparecimento em negros, em virtude da proteção do

pigmento quanto à radiação solar. Em brancos, a sua frequência aumenta de acordo com a tonalidade, quanto mais clara for a pessoa (olhos claros, cabelos loiros, pele clara que não consegue pigmentação quando é exposta aos raios solares) maior a probabilidade de surgimento desse tumor (WONG et al., 2003).

A etiopatogenia mais relevante do CBC é a radiação ultravioleta (RUV), o que evidencia a maior incidência do tumor nas áreas expostas aos raios solares, e que afeta, principalmente, às pessoas de pele clara e olhos claros, assim como, o tempo, o nível e a quantidade de exposição à RUV também são relevantes. Estudos evidenciam que o risco de desenvolver a doença aumenta com a exposição recreativa ao sol durante o período infantojuvenil. (RASS et al., 2008; GRUIJL et al., 2001; GALLAGHER et al., 1995).

Outros fatores etiológicos como a exposição contínua à radiação ionizante, arsênio e o uso oral de psoraleno em conjunto à exposição a RUV A, também estão relacionados ao desenvolvimento deste tumor (NIJSTEN et al., 2003). Outro fator de risco relevante é a imunossupressão crônica e nos receptores de transplantes renais o risco de ter CBC é 10 vezes maior do que na população em geral (JEMEC et al., 2003).

Histopatologicamente, o CBC se apresenta com os núcleos grandes, homogêneos, pouco anaplásicos e dificilmente sofre mitoses, as suas células não apresentam pontes intercelulares. Outra característica frequente é a retração justatumoral, lacunas unidas às massas tumorais, isto é explicado pela falta do antígeno penfigóide nos locais de ocorrência (WONG et al., 2003).

Os tipos histopatológicos mais frequentes de CBC são: superficial, nodular, micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e matatípico. O superficial é caracterizado por ninhos de células basalóides ligados à epiderme e cercados pela derme papilar, estes podem ser envoltos pelo estroma fibroso com infiltrado linfocitário e aumento de vasos sanguíneos com paredes discretas. O nodular, o mais frequente, é constituído de ninhos redondos ou ovais de células basalóides na derme, geralmente estão aderidos na epiderme; esses ninhos se diferenciam em forma e tamanho, entretanto é comum serem grandes. As células periféricas do CBC nodular dispõem-se em paliçadas e a retração artificial entres os ninhos tumorais e o estroma circundante constantemente está presente (CROWSON, 2006).

Já os CBCs agressivos, subtipos micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e matatípico, possuem maior tendência a se infiltrar mais profundamente e ter

extensões subclínicas em razão do seu tipo histopatológico. O micronodular é parecido com o nodular, porém seus ninhos tumorais são pequenos, a paliçada periférica frequentemente está ausente e geralmente são profundos e assimétricos. O infiltrativo possui grupos de células basalóides longas e estreitas que se infiltram no meio dos feixes de colágeno e o estroma desmoplásico, em seu centro geralmente apresenta alguns grupos maiores e a paliçada é rara. O esclerodermiforme é formado por grupos eosinofílico denso e esclerótico. E, por último, temos o metatípico cuja apresentação se faz com células basalóides e com áreas de diferenciação escamosa (CROWSON, 2006).

A maior parte dos carcinomas basocelulares tem seu desenvolvimento nas áreas de maior exposição solar, tendo a prevalência maior na região cefálica, seguidos pelo tronco e pelos membros (ARITS et al., 2011). Na clínica, os CBCs podem se manifestar de maneiras diferentes e que, na maioria das vezes, se correlacionam com os subtipos histológicos. Devido a isso, existe uma classificação simplificada e mais prática que é usada pela maioria dos artigos e está disponível nas atuais diretrizes internacionais, em que o carcinoma basocelular é dividido em não agressivo (subtipo superficial e nodular) e em agressivo (micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme e metatípico) (BICHAKJIAN et al., 2016).

O CBC superficial aparece mais no tronco e mostra-se como mancha eritematosa ou placa delgada que pode assemelhar-se com ceratose actínica, carcinoma espinocelular in situ ou eczema (WORK et al., 2018). Atrofia, hipopigmentação e pequenas ulcerações também podem estar presentes. Atinge mais os pacientes jovens e principalmente as mulheres (RAASCH et al., 2006).

O CBC nodular é o subtipo mais frequente e atinge principalmente a região cefálica. Apresenta-se como pápula ou nódulo perolado com telangiectasias. Nas lesões maiores é comum ter ulcerações e até destruição tecidual (BASTIAENS et al., 1998).

Os subtipos agressivos de CBCs apresentam-se como máculas ou placas discretamente elevadas, um pouco atróficas, esbranquiçadas ou eritematosas. As telangiectasias são menos salientes, e os bordos são mal delimitados. O tamanho do tumor geralmente é maior que as bordas visualizadas ao exame físico, o que é habitualmente chamado de extensão subclínica. Atingem especialmente a face e podem ter um aspecto endurecido com uma aparência de cicatriz (SCRIVENER et al., 2002).

Além do exame físico para o diagnóstico, temos a dermatoscopia que corresponde a um método não invasivo que concede a avaliação in vivo de cores e microestruturas da epiderme, da junção dermoepidérmica e da derme papilar, não visíveis a olho nu. Conseqüentemente, a dermatoscopia melhora a acurácia, permite que o dermatologista consiga diferenciá-los de outras neoplasias e doenças inflamatórias, e também, permite uma melhor diferenciação entre os subtipos histopatológicos antes da biópsia. A sua acurácia diagnóstica pode chegar até 99%. Na dermatoscopia, o CBC superficial geralmente mostra telangiectasias superficiais finas e encurtadas, podendo ter pequenas erosões. No nodular é mostrado telangiectasias arboriformes salientes. Os CBCs micronodulares, infiltrativos e esclerodermiformes são caracterizados pelas telangiectasias arboriformes e áreas amorfas brancas brilhantes. Por último, os pigmentados, que são superficiais ou nodulares, podem apresentar estruturas em folha, ninhos ovoides azul acinzentados, estruturas em raio de roda e glóbulos concêntricos (LALLAS et al., 2014).

Por mais que a dermatoscopia tenha alta acurácia diagnóstica, as diretrizes internacionais recomendam a biópsia para todos os casos suspeitos de carcinoma basocelular para diagnóstico e identificação do subtipo histopatológico (BICHAKJIAN et al., 2016). Existem inúmeras maneiras de realizar a biópsia de pele, como punch, shaving-saucerização, biópsia incisional ou excisional (PICKETT, 2011).

Existem diversos métodos terapêuticos disponíveis para o tratamento do CBC, cujas indicações baseiam-se na classificação do tumor em baixo risco ou alto risco de recorrência, está baseada nas diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (NCCN). A estratificação de risco depende dos fatores clínicos e histológicos que influenciam no risco de recidiva do tumor, e inclui tamanho, localização, bordos, tumor primário versus recorrente e aspectos do paciente (BICHAKJIAN et al., 2016).

Tabela 1 – Fatores de risco para recorrência do CBC

<u>História e exame físico</u>	Baixo risco	Alto risco
Local/tamanho	Tronco, extremidades <2 cm	Tronco, extremidades ≥ 2 cm Bochechas, testa, couro cabeludo, pescoço e pré-tíbia (qualquer tamanho)

		Cabeça, pescoço, mãos, pés, pré-tíbia e região anogenital (qualquer tamanho)*
Bordas	Bem delimitados	Mal delimitados
Primário x recorrente	Primário	Recorrente
Imunossupressão	Não	Sim
Radioterapia prévia no local	Não	Sim
<u>Patologia</u>		
Subtipo	Superficial ou nodular**	Agressivo***
Invasão perineural	Não	Sim

*Esta área é de alto risco com base na localização, independentemente do tamanho. Margens de excisão estreitas devido a restrições anatômicas e funcionais estão associadas a taxas de recorrência aumentadas com processamento histológico padrão. A avaliação completa da margem, como com Mohs ou PDEMA, é recomendada para a eliminação ideal do tumor e máxima conservação do tecido. Para tumores <6 mm de tamanho, sem outras características de alto risco, outras modalidades de tratamento podem ser consideradas se pelo menos 4 mm de margens clinicamente livres de tumor puderem ser obtidas sem distorções anatômicas ou funcionais significativas.

**Os subtipos histológicos de baixo risco incluem padrões de crescimento nodular, superficial e outros não agressivos, como ceratótico, infundibulocístico e fibroepitelioma de Pinkus.

***Possuem características mistas de diferenciação infiltrativa, micronodular, morfeiforme, basoescamosa, esclerosante ou carcinossarcomatosa em qualquer porção do tumor. Em alguns casos, os tumores basoescamosos podem ter prognóstico semelhante ao CEC; a correlação clínico-patológica é recomendada nestes casos.

Fonte: NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK, 2022.

Em tumores de baixo risco, a cirurgia de excisão convencional com margens amplas e a eletrodissecção com curetagem são as opções de tratamento apropriadas. Porém, nos CBCs de alto risco, a primeira indicação é a cirurgia micrográfica de Mohs em função as menores taxas de recorrência (VAN LOO et al., 2014). Existem também outras opções de tratamentos para tumores de baixo risco, como terapias tópicas, quimioterapias intralesionais, criocirurgia, terapia fotodinâmica e radioterapia (LANOUE et al., 2016).

Um fator bem estabelecido para recorrência de CBC é a sua localização, as diretrizes do NCCN dividem o corpo em 3 áreas para a estratificação de risco. A área de alto risco, High, é a área de "máscara" do rosto (face central, pálpebras, sobrancelhas, periorbital, nariz, lábio cutâneo e vermelhão), mento, mandíbula, pré-auricular e retro-auricular, têmpora e orelha, genitália, mãos e pés. A área Medial inclui as bochechas, fronte, couro cabeludo, cervical e pré tibial. A área Low corresponde a

tronco e membros (exclui-se mãos, pés, pré-tibial e tornozelos) (BICHAKJIAN et al., 2016).

O tamanho da lesão e os seus bordos mal delimitados também são fatores de risco independentes para a recorrência. Outro fator importante é se o tumor é primário ou não, todos os tumores que são recidivados são considerados de alto risco, independente da modalidade de tratamento usado antes (BICHAKJIAN et al., 2016).

Em pacientes transplantados de órgãos sólidos os CBCs são considerados de alto risco por culpa da imunossupressão crônica (LOTT et al., 2010). Os tumores que aparecem nas áreas de radioterapia prévia também são considerados como de alto risco em razão do aumento do risco de desenvolvimento de CBC na região. Os subtipos histopatológicos agressivos aumentam o risco de recidivas, assim como a presença de infiltração perineural (BICHAKJIAN et al., 2016).

1.2 CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

A cirurgia micrográfica de Mohs é um método de excisão que permite a avaliação microscópica de 100% das margens periféricas do tumor e oferece taxas de cura superiores às outras opções de tratamento. É uma técnica detalhada que deve ser feita por um dermatologista especializado em cirurgia e patologia cutânea, na qual se obtém cortes histológicos horizontais das margens cirúrgicas do tumor excisado que são preparados para o exame microscópico no momento dela. As extensões malignas que sobraram nas margens são mapeadas e excisadas seletivamente até que todas as raízes do tumor sejam removidas. Esta seletividade na remoção do tecido acometido colabora para a preservação do tecido saudável, e frequentemente, cicatrizes cirúrgicas menores. Se houver defeitos durante os mesmos podem ser reparados imediatamente, e cicatrizar por segunda intenção ou serem submetidos à reconstrução tardia. A CMM é frequentemente realizada no ambulatório e é utilizado a anestesia local, já que ela pode levar várias horas (TOLKACHJOV et al., 2017).

As principais indicações para utilizar a cirurgia micrográfica de Mohs são: os tumores recidivados, as lesões grandes com bordas clinicamente mal delimitadas ou que tiveram suas excisões incompletas, os tumores agressivos, os que estão localizados em áreas de alto risco, as neoplasias que estão localizadas em lugares que a preservação tecidual é importante ou em sítios irradiados, tumores com invasão perineural e em os pacientes imunodeprimido (BRICCA et al., 2005).

A técnica cirúrgica de Mohs é baseada na observação nos tumores malignos cutâneos pela extensão direto sem áreas de escape. As células tumorais conseguem ser encontradas a uma distância significativa do tumor clinicamente visível e palpável, porém ainda estão em continuidade com a neoplasia por culpa da sua disseminação microscópica. Portanto, dessa forma, conseguimos rastrear o tumor, retirando-o camada por camada e analisando toda sua margem, camada por camada, sob o microscópio. Então, o tumor com suas margens laterais e profundas são observados no mesmo plano na lâmina histopatológica. Em cada etapa realizada, um mapa é feito para a localização com precisão do tumor residual e seletivamente ressecá-lo na próxima camada (TOLKACHJOV et al., 2017). São cinco etapas que o cirurgião especializado precisa seguir, sendo (ARNON et al., 2010):

1) Marcação da área a ser excisada: é preciso primeiro delimitar as margens clínicas do tumor com caneta e depois as margens cirúrgicas com uma distância das primeiras margens variando de 2 a 5mm. Deve-se realizar também marcações transversas à linha de incisão, pois permitem a localização da posição dos fragmentos extraídos no tecido ao redor da ferida operatória.

2) Exérese do tumor: realizada pelo manuseio do bisturi posicionado a 45°, permitindo que a epiderme e a derme sejam seguidamente cortadas em linha reta no criostato e a análise microscópica no mesmo plano.

3) Mapeamento da peça: pode-se preparar em folha de papel ou digitalmente em aparelhos que possibilitem foto e desenho sobre ela. Necessita-se desenhar a peça cirúrgica e sua posição na área do defeito cirúrgico, além das suas divisões e marcações. Essa etapa é fundamental para o cirurgião conseguir orientação durante a análise do tecido microscópico e para a retirada das áreas lesionadas pelo tumor.

4) Processamento e análise histológica da peça: nessa etapa são feitos a marcação da peça com tinta, o aplainamento, a congelação, os cortes e depois a coloração. A tinta mais usada é a nanquim, pois tem várias cores e permite destacar cada parte. O aplainamento é realizado com pressão mecânica sobre ela e, em alguns casos, é preciso cortes com bisturi. Esse aplainamento é fundamental para conseguir cortar no criostato em um único plano que tenha toda a epiderme e derme. No criostato o tecido é congelado e seccionado, e suas lâminas são preparadas com a coloração hematoxilina-eosina para avaliação histológica. Deste modo, o cirurgião consegue avaliar as lâminas para estabelecer se as margens estão envolvidas. Então, se o tumor estiver completamente retirado, já pode ser reconstruído, porém, se ainda

estiver tecido lesionado, o local que correspondente no mapa é marcado e feito o passo seguinte.

5) Exérese seletiva das áreas com tumor residual: caso a margem lateral for comprometida deve-se fazer uma excisão de 1-2mm. Se a margem comprometida for profunda tem que ser realizada excisão ao longo do interior do tecido lesionado, removendo-o da profundidade. Novamente, eles precisam passar por análise histológica, e essas etapas são repetidas até que todas as margens sejam consideradas livres do tumor e sua reconstrução possa ser feita.

Pesquisas feitas usando a cirúrgica micrográfica de Mohs obtiveram resultados de cura de 98 a 99,8% em carcinomas basocelulares menores que 2 cm e de 90% nas lesões acima de 3 cm (MOHS, 1978).

Portanto, dentro desse cenário, é de vital importância analisar a diferença nas taxas de recidiva do câncer de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco e após a intervenção micrográfica de Mohs, o qual é o objetivo deste trabalho e será realizado tendo como pilar metodológico a revisão sistemática de literatura

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivos gerais

Realizar uma revisão sistemática sobre o impacto da cirurgia micrográfica de Mohs na recidiva dos tumores de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco.

1.3.2 Objetivos específicos

Avaliar a taxa de recidiva da neoplasia maligna cutânea do tipo carcinoma basocelular de alto risco na técnica cirúrgica micrográfica de Mohs.

Diferenciar a taxa de recidiva da neoplasia maligna cutânea do tipo carcinoma basocelular de alto risco na técnica cirúrgica micrográfica de Mohs.

Relatar a recidiva da neoplasia maligna cutânea do tipo carcinoma basocelular de alto risco na técnica cirúrgica micrográfica de Mohs.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que foi desenvolvida de acordo com as recomendações PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), de forma descritiva, buscando promover uma análise quali-quantitativa de recidiva do câncer de pele do tipo carcinoma basocelular na técnica cirúrgica micrográfica de Mohs. A pergunta do estudo foi determinada pela estratégia PICO (população, intervenção, comparação e desfecho), comparação não foi utilizada porque essa pesquisa não tem esse objetivo.

Tabela 2 – Formulação da pergunta pela estratégia PICO

POPULAÇÃO	Paciente com diagnóstico histológico para neoplasia maligna de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco.
INTERVENÇÃO	Técnica cirúrgica micrográfica de Mohs
COMPARAÇÃO	Não foi utilizada
DESFECHO	Taxa de recidiva

Fonte: elaborado pela autora, 2023.

Então, a questão norteadora formada foi: qual o impacto da técnica cirúrgica micrográfica de Mohs na recidiva da neoplasia maligna de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco?

2.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Serão incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

2.1.1 População

Pacientes adultos com diagnóstico histológico confirmado de CBC primário ou recidivado, independentemente do tamanho, localização, tipo clínico e histológico. Recidivas foram definidas pela avaliação clínica ou histopatológica dos tumores.

2.1.2 Intervenção

Técnica cirúrgica micrográfica de Mohs.

2.1.3 Desfecho

O desfecho primário avaliado foi a taxa de recidiva total dos cânceres de pele CBC's entre as técnicas cirúrgicas convencionais e micrográfica de Mohs. Já os

desfechos secundários, foram a taxa de recidiva dos carcinomas basocelulares primários e recidivados e a taxa de recidiva em 3 anos de acompanhamento ou mais.

2.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos relatos de casos, revisões sistemáticas e artigos sem disponibilidade do texto completo. Também foram excluídos estudos que envolvem outros tipos de neoplasia cutânea. Nos estudos com a mesma amostra foram excluídos os artigos menos completos nos dados. Excluem-se todas as publicações que não correspondam aos critérios de inclusão referenciados e às duplicatas.

2.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada busca sistemática no primeiro semestre de 2023 até a data de 15 de março de 2023, a partir da base de dados online PubMed. Para a revisão foram selecionados estudos a partir dos seguintes descritores: “cirurgia de Mohs”, “cirurgia micrográfica de Mohs”, “cirurgia micrográfica”, “carcinoma basocelular”, “carcinoma basocelular”, “carcinoma basocelular” e “câncer basocelular”. Não foi aplicada nenhuma data limite, e os idiomas foram limitados para inglês, português e espanhol.

2.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores selecionaram de forma independente os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. As divergências foram resolvidas em consenso para garantir a qualidade dos processos. Foi utilizado o aplicativo Rayyan para auxiliar no arquivamento, organização e seleção dos estudos.

2.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os mesmos revisores extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente, as discrepâncias nesta fase foram resolvidas em discussão e consenso. Foi utilizado um formulário padrão de extração de dados do Google Docs, para avaliar as seguintes informações: características gerais dos estudos (autor, ano de publicação, nome do jornal), tipo de estudo (estudo observacional, ensaio clínico randomizado, não-randomizado controlado, não-randomizado e não-controlado), tipo do carcinoma (primário ou recidivado), número de pacientes, número de tumores, localização, taxa do tipo histológico agressivo, dados demográficos (idade, sexo),

técnica cirúrgica, taxa de recidiva geral, taxa de recidiva dos tumores primários e recidivados, tempo de follow-up e complicações.

2.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DE ESTUDO INCLUÍDOS

Para a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foram usadas as diretrizes da abordagem do Joanna Briggs Institute (JBI), pois visam fornecer uma síntese abrangente e imparcial de muitos estudos em um único documento usando métodos rigorosos e transparentes. A JBI procura sintetizar e resumir o conhecimento existente em vez de criar um conhecimento novo (AROMATARIS et al., 2014). A ferramenta JBI utilizada foi a Quasi-Experimental Studies Appraisal Tool, onde foram avaliados os seguintes domínios: relação clara de causa/efeito, grupos semelhantes, outras intervenções realizadas nos grupos, presença de grupo controle, desfecho medido antes e após a intervenção, perda de follow-up semelhante entre os grupos ou descrição de estratégias para lidar com elas, medida semelhante do desfecho entre grupos, medida confiável do desfecho e estatística confiável. No domínio de medida confiável do desfecho recidiva, foi considerada avaliação clínica ou histopatológica. A avaliação por outros métodos foi considerada inadequada.

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva inicial dos estudos e as taxas de recidiva foram representadas como proporções.

Para avaliar potenciais influências nas taxas de recidiva foram realizadas as seguintes análises de subgrupos: taxas de recidiva nos CBCs totais, primários e recidivados, tempo de follow-up.

2.8 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão sistemática, não precisa de aprovação do comitê de ética.

3 RESULTADOS

3.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Foram identificados 2081 estudos a partir da busca sistemática na base de dados. Com a remoção das duplicatas, restaram 2016 estudos. Depois da leitura do título e resumo, foram excluídos 1988 estudos de acordo com os critérios de

elegibilidade apresentados, com 27 artigos selecionados para leitura completa. Destes, 6 estudos foram excluídos por não apresentarem o texto disponível. Foram selecionados 21 artigos para leitura completa, sendo 11 excluídos (Kofler et al, 2021; Blumenthal et al, 2021; Lim et al, 2022; Lee et al, 2012; Leibovitch et al, 2005; Wennberg et al, 1999; Chagas, 2010; Stewart et al, 2019; Ângulo et al, 2011; Muller et al, 2009; Huang et al, 2004) pelo tempo de follow-up menor que 3 anos e pela falta da taxa específica de recidiva para CBC. O fluxograma do processo de seleção dos estudos está apresentado na figura 1.

Foram, portanto, incluídos 10 estudos na revisão, sendo 1 ensaio clínico randomizado controlado e 9 estudos observacionais. Os estudos incluídos e suas principais características encontram-se detalhados na tabela 3.

Em geral, foram submetidos à cirurgia micrográfica de Mohs 6704 pacientes com 6752 CBC's, sendo 3944 tumores primários e 2807 recidivados. As taxas de recidiva encontram-se detalhadas na tabela 4.

Nos artigos incluídos, a média de idade dos pacientes aproximadamente foi de 64 anos e o sexo masculino teve maior prevalência. Os tumores exibiram percentual considerável de histologia agressiva e, em sua maioria, estavam localizados em áreas anatômicas de alto risco, na zona H, principalmente na região nasal. A média de follow-up foi de 106 meses nos estudos analisados. A estatística descritiva dos estudos analisados se encontra detalhada na tabela 5.

3.2 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A análise de risco de viés dos estudos incluídos encontra-se detalhada na tabela 6. O estudo de Litwin et. al descreveu que os grupos comparativos não eram semelhantes, por apresentarem diferentes características em relação aos pacientes e tumores incluídos. O desfecho avaliado nos estudos foi a taxa de recidiva e, portanto, nenhum estudo mensurou a variável antes da intervenção cirúrgica. Visto isso, todos os estudos tiveram avaliação como “não se aplica” neste domínio. Alguns estudos não apresentaram descrição de follow-up completo e semelhante entre os grupos, ou de estratégias para lidar com as perdas.

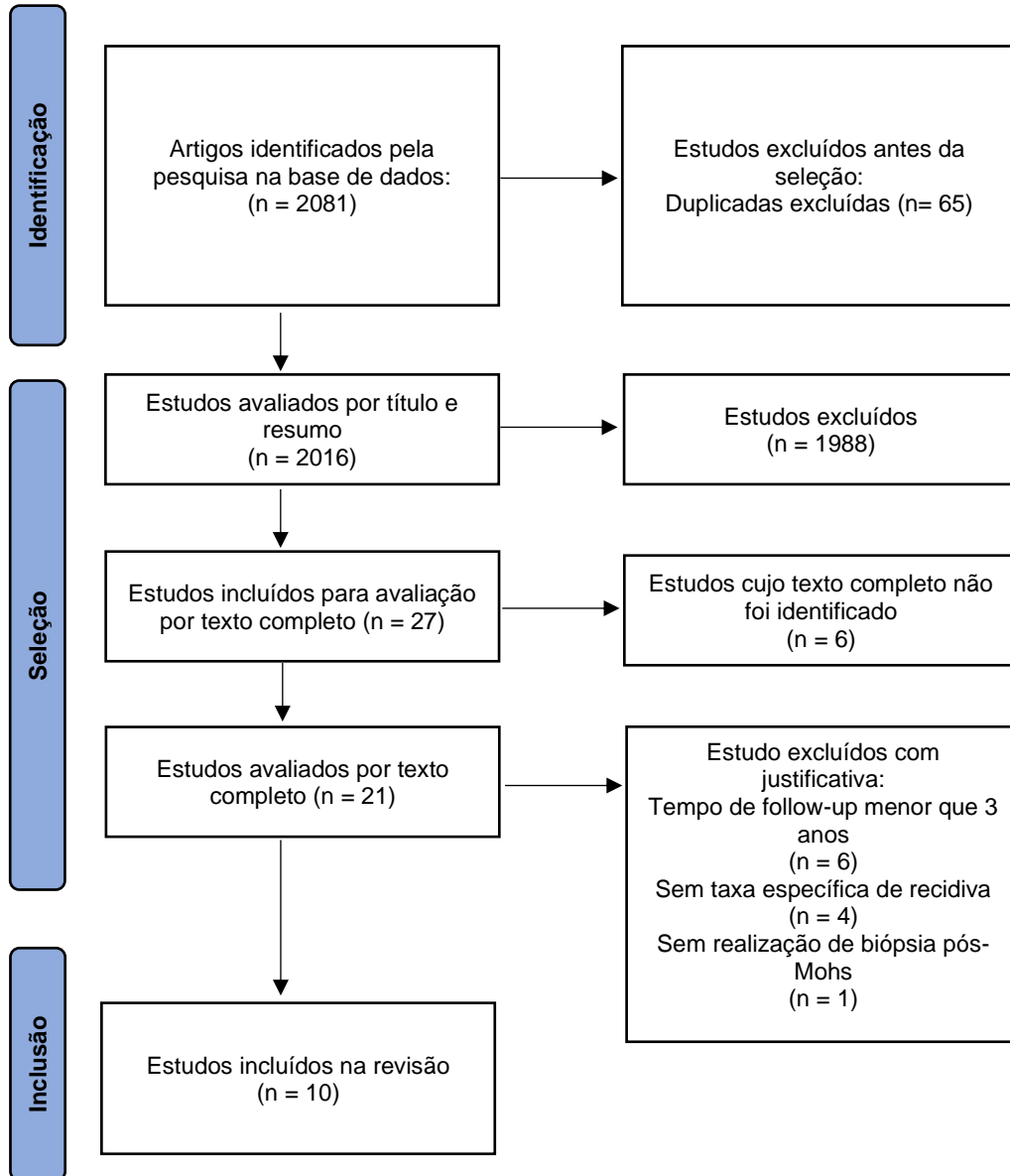


FIGURA 1 – Fluxograma do processo de seleção (PRISMA)

Tabela 3 – Características gerais dos estudos incluídos

Primeiro autor/ Ano	Pacientes (n)	CBC's totais (n)	pCBC's (n)	rCBC's (n)	Follow- up (meses)	Idade (média)	% de homens	% de mulheres	% histologia agressiva	% na zona H
Ensaio clínico randomizado										
Van Loo, 2014	298	298	198	100	120	66,2	60,3	39,7	51,5	90
Estudo observacional										
Litwin, 2013	104	104	66	38	71	66	55	45	27	100
Kuiper, 2018	1021	1021	586	435	221	65,8	48,3	51,7	38,8	59,4
Dika, 2020	285	285	285	NA	36	55	NA	NA	65,6	77,1
Leibovitch, 2005	3370	3370	1886	1484	60	61	52,7	47,3	28,3	60
Paoli, 2011	587	587	328	258	60	NA	NA	NA	84,2	74
Veronese, 2011	350	350	169	181	168	65	50,3	49,7	63,1	73,6
Lindgren, 2000	61	64	31	33	120	73	31,15	68,85	32,81	100
Català, 2013	489	534	256	278	144	66	49,3	50,7	NA	62,7
Pontes, 2015	139	139	139	NA	60	58,2	39,57	60,43	61,9	98

NA: não se aplica; pCBC: carcinoma basocelular primário; rCBC: carcinoma basocelular recidivado.

Tabela 4 – Taxa de recidiva dos tumores após cirurgia de Mohs

Primeiro autor/ Ano	Taxa de recidiva dos tumores pós-Mohs n (%)		
	Total	Primário	Recidivado
Ensaio clínico randomizado			
Van Loo, 2014	11 (3,69)	8 (2,68)	3 (1,01)
Estudo observacional			
Litwin, 2013	6 (5,77)	1 (0,96)	5 (4,81)
Kuiper, 2018	42 (4,11)	16 (1,57)	26 (2,55)
Dika, 2020	9 (3,16)	9 (3,16)	NA
Leibovitch, 2005	86 (2,55)	26 (0,77)	60 (1,78)
Paoli, 2011	16 (2,73)	6 (1,02)	10 (1,70)
Veronese, 2011	29 (8,29)	12 (3,43)	17 (4,86)
Lindgren, 2000	3 (4,69)	1 (1,56)	2 (3,13)
Català, 2013	32 (5,99)	3 (0,56)	29 (5,43)
Pontes, 2015	4 (2,88)	4 (2,88)	NA

NA: não se aplica.

Tabela 5 – Estatística descritiva dos estudos analisados

	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio-padrão
Follow-up (meses)	10	36	221	106	59,04
Recidiva total (%)	10	2,55	8,29	4,38	1,83
Recidiva dos pCBC's	10	0,56	3,43	1,85	1,07
Recidiva dos rCBC's	8	1,01	5,43	3,15	1,68
Valid N (listwise)	8				

pCBC: carcinoma basocelular primário; rCBC: carcinoma basocelular recidivado.

Tabela 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos analisados

Primeiro autor/ Ano	Relação clara de causa/efeito	Grupos semelhantes	Outras intervenções nos grupos	Grupo controle	Desfecho medido antes e após a intervenção	Perda de follow-up semelhante ou descrita entre grupos	Medida semelhante do desfecho entre grupos	Medida confiável do desfecho	Estatística adequada
Van Loo, 2014	●	●	●	●	NA	●	●	●	●
Litwin, 2013	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Kuiper, 2018	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Dika, 2020	●	●	NA	●	NA	●	●	●	●
Leibovitch, 2005	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Paoli, 2011	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Veronese, 2011	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Lindgren, 2000	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Català, 2013	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●
Pontes, 2015	●	●	NA	NA	NA	●	●	●	●

NA: não se aplica

4 DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática incluiu ensaio clínico randomizado e estudos observacionais, para a comparação da taxa de recidiva dos tumores de pele do tipo carcinoma basocelular de alto risco na técnica cirúrgica micrográfica de Mohs. Em todos os estudos analisados a maioria das taxas de recidiva observadas pela técnica foram baixas e variam de 0 a 6%, assim como nas literaturas já existentes. Apenas no estudo produzido por Veronese et al em que a taxa total de recidiva foi de 8,29% (VERONESE et al, 2011).

Assim como em outros estudos descritos na literatura, a porcentagem de recidivas nos tumores tratados com a CMM foram maiores nos CBC's recidivados em relação aos primários. Nos artigos incluídos nesse estudo a maioria dos tumores eram primários (58,42%). Deste modo, os carcinomas basocelulares recidivados manifestam taxas de recidiva consideráveis em comparação aos primários, como detalhado por Van Loo et al, em que, neste estudo, também foi comparada a técnica cirúrgica convencional com a micrográfica de Mohs (Van Loo et al, 2014). A razão pela qual os CBC's recidivados exibem pior prognóstico é a alteração da relação do tumor com seu estroma em virtude do tratamento prévio, com crescimento local imprevisível (Chinem VP et al, 2011).

Dentre os estudos analisados, praticamente todos, apresentaram follow-up igual ou superior a 60 meses, período que os Guidelines consideram adequado para as avaliações de recidiva após execução da cirurgia micrográfica de Mohs (Murray C et al, 2019). O período de 60 meses é recomendado para a análise satisfatória dos carcinomas basocelulares primários de alto risco ou recidivados, em função da maior probabilidade de recidiva e progressão extensa ao passar desse período (Ho SF et al, 2013). Nesta revisão, a taxa de recidiva observada nos estudos analisados com follow-up maior que 60 meses tiveram uma pequena diferença em comparação aos com follow-up igual a 60 meses, porém entre eles a taxa de recidiva geral apresentadas foram parecidas.

Embora a diferença absoluta nas taxas de recorrência seja pequena, o carcinoma basocelular é o tumor maligno cutâneo mais comum, o que significa que o custo dos tumores de alto risco pode ser reduzido. Alguns estudos realizaram uma análise de custo-benefício comparando a cirurgia micrográfica de Mohs com a excisão cirúrgica convencional, concluindo-se que a Mohs proporciona economia de custos no

tratamento de câncer de pele quando outro procedimento é necessário para garantir a ressecção completa do tumor (Seidler AM et al, 2009).

Devido à escassez de ensaios clínicos randomizados envolvendo a cirurgia micrográfica de Mohs e a excisão cirúrgica convencional não foi possível produzir uma revisão comparando as duas técnicas. O que dificulta e traz limitações para obter conclusões confiáveis sobre qual método de tratamento resulta menor recorrência nos carcinomas basocelulares. Por esse motivo é necessário a realização de mais estudos de qualidade com desfechos padronizados para possibilitar a realização de uma metanálise com comparação das técnicas tradicionais e a cirurgia de Mohs.

5 CONCLUSÃO

Neste estudo, as taxas de recidiva comparadas foram baixas e parecem ser semelhantes. No entanto, devido à falta de ensaios clínicos randomizados que comparem diretamente as técnicas cirúrgicas convencional e micrográfica de Mohs, não é possível afirmar que a cirurgia micrográfica de Mohs é superior. As taxas de recidiva dos estudos com follow-up superior a 60 meses não diferem muito da taxa de recidiva geral. Embora os tumores recidivados analisados nos estudos tenham apresentado maiores taxas de recidiva em relação aos primários, é importante analisar os resultados com cuidado, considerando a falta de ECRs para uma comparação efetiva.

REFERÊNCIAS

ALAM, M; RATNER, D. **Primary care: cutaneous squamous cell carcinoma**. The New England Journal of Medicina 2001; 344 (13): 975-983

ALVES, Maria Bernadete Martins; ARRUDA, Susana Margareth. **Como fazer referências**: bibliográficas, eletrônicas e demais formas de documento. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Biblioteca Universitária, c2001. Documento não publicado.

ANGULO, J. et al. Re-exéresis mediante cirugía de Mohs de carcinomas basocelulares de la cabeza previamente extirpados con afectación de márgenes. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 102, n. 10, p. 797–804, dez. 2011.

ARITS, A.H. et al. **Trends in the incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype**. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2011;25(5):565-9.

ARNON, O; RAPINI, R.P.; MAMELAK, A.J; GOLDBERG; L.H. **Mohs micrographic surgery: current techniques**. Isr Med Assoc J. 2010;12(7):431-5.

AROMATARIS, E; PEARSON A. **The systematic review: an overview**. Am J Nurs. 2014;114(3):53-8. doi: 10.1097/01. NAJ.0000444496.24228.2c

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520**: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6024**: informação e documentação: numeração progressiva das seções de um documento escrito: apresentação. Rio de Janeiro, 2012a.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6027**: informação e documentação – sumário – apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2012b.

BASTIAENS, M.T. et al. **Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors.** Journal of Investigative Dermatology., 1998;110(6):880-4.

BATH-HEXTALL, F. et al. **Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review.** BMJ, 2004;329(7468):705.

BETTI, R. et al. **Anatomic location and histopathologic subtype of basal cell carcinomas in adults younger than 40 or 90 and older: any difference?** Dermatologic Surgery, 2009;35(2):201-6

BIRCH-JOHANSEN, F. et al. **Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women.** Int J Cancer. 2010;127(9):2190-8.

BLUMENTHAL, L. Y. et al. Disparities in nonmelanoma skin cancer in Hispanic/Latino patients based on Mohs micrographic surgery defect size: A multicenter retrospective study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 86, n. 2, p. 353–358, 1 fev. 2022.

BRICCA, G.M; BROADLAND D. **Mohs Surgery: the full spectrum of application in: Rigel, DS, Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryn JC, Marks R.** Cancer of de skin. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005; 537-48

BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS. **Guidelines for management of Bowen's disease [guidelines].** British Journal of Dermatology 1999; 141(4): 633-641.

BROADLAND, D.G; ZITELLI, J.A. **Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma.** J Am Acad Derm 1992;27:241-8

CARBUCCI, M; BOZZETTI, M; FOSCOLO, A.M; BETTI, R. **Margin Detection using digital dermatoscopy improves the performance of traditional surgical excision of basal cell carcinoma of the head and neck.** *Dermatol Surg* 2011;37:280-285

CAREANA, G; GIARDINI, R. **Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma.** *JEADV* 2010;24:1395-1399

CATALÀ, A. et al. Mohs micrographic surgery for basal cell carcinomas: results of a Spanish retrospective study and Kaplan-Meier survival analysis of tumour recurrence. v. 28, n. 10, p. 1363–1369, 1 out. 2014.

CHAGAS, F. S. C.; SILVA, B. DE S. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 2, p. 228–234, abr. 2012.

CHINEM, V.P.; MIOT, H.A. **Epidemiology of basal cell carcinoma.** *An Bras Dermatol.* 2011; 86(2):292-305

CROWSON, A.N. **Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications.** *Modern Pathology*, 2006;19; Suppl 2:S127-47.

DIKA, E. et al. It's time for Mohs: Micrographic surgery for the treatment of high-risk basal cell carcinomas of the head and neck regions. v. 33, n. 4, 18 maio 2020.

EVAN R.F; ELSON B.H. **Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Clinicopathologic Study of Seventeen Cases-Cancer** 46:748-757,1980

FITZPATRICK, T.B; EISEN, Z.A; WOLF, K; FREEDBERG, I.M; AUSTEN, K.F. **Dermatology in general Medicine.** 3ed USA: McGraw-Hill Book Company; 1987. P 744-756

FLOHIL, S.C. et al. **Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands.** *Acta Dermato-Venereologica*, 2011-a;91(1):24-30.

GALLAGHER, R.P. et al. **Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma.** Archives of dermatological research, 1995;131(2):157-63.

GRUIJL, F.R; KRANEN, H.J.V; MULLENDERS, L;H;F. **UV-intuced DNA damage, repair, mutation and oncogenic pathways in skin cancer:** Journal of Photochemistry and Photobiology. 2001;63:19-27

GULLETH, Y. et al. **What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a metaanalysis of the literature.** Plast Reconstr Surg., 2010;126(4):1222-31.

HASSELBLAD, V.V; MCCRORY, D.C.D. **Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide.** Med Decis Making. 1994;15(1):81–96.

HO, S.F.; BROWN, L; BAMFORD, M.; SAMPATH, R; BURNS, J. **5 years review of periocular basal cell carcinoma and proposed follow-up protocol.** Eye. 2013;27(1):78-83.

HUANG, C. C. et al. Randomized, controlled surgical trial of preoperative tumor curettage of basal cell carcinoma in Mohs micrographic surgery. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 51, n. 4, p. 585–591, out. 2004.

INCA, **Câncer de pele não melanoma**, 2022. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/>>. Acessado em 10 maio de 2022.

JEMEC, G.B.; HOLM, E.A. **Nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients.** Transplantation. 2003;75(3):253-7.

KOFLER, L. et al. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized, prospective, blinded study of 569 tumours. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 6, p. 1323–1330, 18 fev. 2021.

KOPKE, L.F.F; ANDRADE FILHO, J.S; BASTOS, J.C.F; GOUVEA, O.S. **Margem de segurança: um conceito antigo e relativo.** Na Bras Dermatol 2005;80(3):279-286

KUIPER, E. M. et al. Low recurrence rate of head and neck basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery: A retrospective study of 1021 cases. **Clinical Otolaryngology**, v. 43, n. 5, p. 1321–1327, 19 jul. 2018.

LALLAS, A. et al. **Update on non-melanoma skin cancer and the value of dermoscopy in its diagnosis and treatment monitoring.** Expert Rev Anticancer Ther., 2013;13(5):541-58.

LANOUE, J.; GOLDENBERG, G. **Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies.** J Clin Aesthet Dermatol., 2016;9(5):26-36.

LEE, K. C. et al. Characteristics of Basal Cell Carcinoma of the Lip Treated Using Mohs Micrographic Surgery. **Dermatologic Surgery**, v. 38, n. 12, p. 1956–1961, dez. 2012.

LEIBOVITCH, I. et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 3, p. 452–457, set. 2005.

LEIBOVITCH, I. et al. Cutaneous lip tumours treated with Mohs micrographic surgery: clinical features and surgical outcome. **British Journal of Dermatology**, v. 153, n. 6, p. 1147–1152, dez. 2005.

LIM, G. F.-S. et al. Correlation of basal cell carcinoma subtype with histologically confirmed subclinical extension during Mohs micrographic surgery: A prospective multicenter study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, fev. 2022.

LIN, L. **Comparison of four heterogeneity measures for meta-analysis.** J Eval Clin Pract. 2020;26(1):376-384

LINDGREN, G. et al. Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinomas on the eyelids and medial canthal areal. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 78, n. 4, p. 425–429, ago. 2000.

LITWIN, A. et al. Management of periocular basal cell carcinoma by Mohs micrographic surgery. v. 24, n. 3, p. 232–234, 1 jun. 2013.

LOCKE, J; KARIMPOUR, S; YOUNG, G; LOCKETT, MA; PEREZ, C.A. **Radíotherapy for epithelial skin cancer**. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001; 51(3): 748-755.

LOO, E. VAN et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up. **European Journal of Cancer**, v. 50, n. 17, p. 3011–3020, 1 nov. 2014.

LYALL, P; LYNN, K. **Metastatic squamous cell carcinoma of skin following renal transplantation**. The Australian and New Zealand Journal of Surgery 1999; 69:A67.

MARKS, R. **The epidemiology on non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it**. Int J Dermatol. 1995;22(11):863-6.

MARTINEZ, J.C; OTLEY, C.C. **The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care phisician**. Mayo Clin. Proc. 2001; 76: 1253-1265.

MARTINS, I.L. et al. **Perfil do câncer de pele em pacientes do instituto do câncer do Ceará no período de 2000 a 2003**. Rev Bras Prot Saúde. 2007;20(1):46-52.

MOHS, F.E. **Chemosurgery: Microscopically Controlled Surgery for Skin Cancer**. Springfield Il: Charles C. Thomas.1978

MULLER, F. M. et al. Randomized Comparison of Mohs Micrographic Surgery and Surgical Excision for Small Nodular Basal Cell Carcinoma. **Dermatologic Surgery**, v. 35, n. 9, p. 1349–1354, set. 2009.

MURRAY, C; SVAJOHANATHAN, D; HANNA, T.P. et al. **Patient Indications for Mohs Micrographic Surgery: A Systematic Review.** J Cutan Med Surg. 2019;23(1):75-90.

NASSER, N. **Epidemiologia dos cânceres espinocelulares em Blumenau (SC).** An Bras Dermatol. 2004;79(6):669-77.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER CENTER. **NCCN clinical practice guidelines in oncology; basal cell skin cancer (V1.2022),** 2022. Disponível em: <www.nccn.org>. Acessado em 7 de julho de 2022.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER CENTER. **NCCN clinical practice guidelines in oncology; squamous cell skin cancer (V1.2022),** 2022. Disponível em: <www.nccn.org>. Acessado em 7 de julho de 2022.

NIJSTEN, T.E.; STERN, R.S. **The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen+ultraviolet A: a cohort study.** Journal of Investigative Dermatology. 2003;121(2):252-8.

PAOLI, J. et al. 5-year Recurrence Rates of Mohs Micrographic Surgery for Aggressive and Recurrent Facial Basal Cell Carcinoma. **Acta Dermato Venereologica**, v. 91, n. 6, p. 689–693, 2011.

PATRICIA, T.T; RICHARD, K; JOHN, P.A. **Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review.** J Cutan Med Surg. 2005 Jan;9(1):10-5

PICKETT, H. **Shave and punch biopsy for skin lesions.** Am Fam Physician. 2011;84(9):995-1002

PONTES, L. et al. The importance of superficial basal cell carcinoma in a retrospective study of 139 patients who underwent Mohs micrographic surgery in a Brazilian university hospital. **Clinics**, v. 70, n. 11, p. 721–725, 10 nov. 2015.

POPIM, R.C; CORRENTE, J.E. **Câncer de pele: uso de medidas preventivas e perfil demográfico de um grupo de risco na cidade de Botucatu.** Ciênc Saúde Coletiva. 2008; 13(4):1331-6

PUGLIANO-MAURO, M; GOLDMAN, G. **Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma.** Dermatol Surg 2010 Oct;36(10):1544-53

RAASCH, B.A.; BUETTNER, P.G.; GARBE, C. **Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution.** British Journal of Dermatology, 2006;155(2):401-7.

RASS, K; REICHRATH, J. **UV damage and DNA repair malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer.** Adv Exp Med Biol. 2008;624:162-78

RILEY, R.D; HIGGINS, J.P; DEEKS, J.J. **Interpretation of Random Effects Meta-Analyses.** BMJ. 2011;342:d549.

ROBBINS, S.L. et al. **Patologia estrutural e funcional.** 5 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A;1996. P 1058-1093.

ROWE, D.E; CARROLL, R.J; DAY, C.L. **Mohs Surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma.** J Derm Surg Oncol 1989;15:424-31.

ROWE, D.E; CARROLL, R.J; DAY, C.L. **Prognostic factors for local recurrence, metastasis and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip.** Implications for treatment modality selection. J Am Acad Derm 1992;26:976-90

SAMPAIO, S.A.P; RIVITTI, E.A. **Dermatologia** 2 ed São Paulo: Artes Médias; 2001; p.837-846, 1112.

SCRIVENER, Y.; GROSSHANS, E.; CRIBIER, B. **Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype.** British Journal of Dermatology, 2002;147(1):41-7.

SEDGWICK, P. **How to read a forest plot in a meta-analysis.** BMJ. 2015;351:4028

SEIDLER, A.M; BRAMLETTE, T.B; WASHINGTON, C.V; SZETO, H; CHEN, S.C. **Mohs versus traditional surgical excision for facial and auricular nonmelanoma skin cancer: an analysis of costeffectiveness.** Dermatol Surg. 2009;35(11):1776-87.

STEWART, T. J. et al. Mohs Micrographic Surgery at the Skin and Cancer Foundation Australia, 20 Years Later (1997–2017). **Dermatologic Surgery**, v. 46, n. 2, p. 165–168, fev. 2020.

TOLKACHJOV, S.N. et al. **Understanding Mohs Micrographic Surgery: A Review and Practical Guide for the Nondermatologist.** Mayo Clin Proc., 2017;92(8):1261-71.

VAN LOO, E. et al. **Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: A randomised clinical trial with 10 year follow-up.** Eur J Cancer., 2014;50(17):3011-20.

VERONESE, F. et al. Basal cell carcinoma of the head region: therapeutical results of 350 lesions treated with Mohs micrographic surgery. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 26, n. 7, p. 838–843, 25 jun. 2011.

VUYK, H.D; LOHUIS, P.J.F.M. **Mohs micrographic surgery for facial skin cancer.** Clinical Otolaryngology 2001;26 (4): 265-273.

WENNBERG, OLLE LARKÖ, BO ST, A.-M. Five-year Results of Mohs' Micrographic Surgery for Aggressive Facial Basal Cell Carcinoma in Sweden. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 79, n. 5, p. 370–372, 11 ago. 1999.

WOLF, D.J; ZITELLI, J.A. **Surgical margins for basal cell carcinoma.** Arch Dermatol 1987;123:340-4

WONG, C.S.M; STRANGE, R.C; LEAR, J.T. **Basal cell carcinoma.** Br Med J 2003 Oct 4;327(7418):794-8

WORK, G. et al. **Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma.** Journal of the American Academy of Dermatology, 2018;78(3):540-59.

ANEXO A – Avaliação do Risco de Viés (Joana Briggs Institute)

JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (Non-randomized experimental studies)

Reviewer _____ Date _____
 Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the participants included in any comparisons similar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was there a control group?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

ANEXO B – Checklist para submissão nos Anais Brasileiros de Dermatologia

1) Tipos de artigo

Tipo de Artigo	Requisitos
Revisão	Submetidos sob convite. Máximo de 6.000 palavras, 100 referências atuais e 10 ilustrações. Resumo: até 250 palavras. Estruturado se Revisão Sistemática

2) Check-list Geral

Página de rosto	<ul style="list-style-type: none"> • Nome dos autores como exatamente como deve ser publicado. • Abreviatura dos nomes de cada autor de acordo com a regra de Vancouver. • ORCID iD de cada autor. • Afiliações de cada autor, SEM suas respectivas funções. • Instituição de realização do trabalho, seguido de cidade, estado e país. • Potencial conflito de interesses por parte de todos os autores, caso exista. • Existência ou não de suporte financeiro. • Autor para correspondência e e-mail. • Contribuição de autoria de cada autor (ver itens em Colaboradores).
Números de autores	<ul style="list-style-type: none"> • Artigos Originais: não há limite no número de autores. • Educação Médica Continuada, Revisão, todas as Cartas: máximo de 6 autores. • Correspondência: máximo de 4 autores. • Artigo Especial: a ser definido quando do convite
Manuscrito	<ul style="list-style-type: none"> • Título. • Resumo (estruturado ou não) e palavras-chave, quando solicitados. • Texto:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Observe a estrutura do texto recomendada para cada tipo de artigo; ○ Atente ao número de palavras do texto de cada tipo de artigo. A contagem do número de palavras do texto não compreende: resumo, palavras-chave, referências e ilustrações. ○ Verifique se todas as referências e as ilustrações foram citadas em ordem numérica sequencial no texto; <ul style="list-style-type: none"> ○ Não deve constar nome dos autores e afiliações no corpo do texto enquanto o manuscrito estiver em avaliação por pares. Essas informações devem ser substituídas por XX. Após o artigo aprovado, inclua os dados. ○ Agradecimentos, quando houver, devem constar ao fim do texto e antes da lista de referências. ● Referências (estilo Vancouver) – ver exemplos nas Normas. ● Liste títulos e legendas das ilustrações após listagem das referências bibliográficas. ● Histopatológicos devem sempre indicar ao final, entre parênteses, o tipo de coloração e o aumento. ● Tabelas e fluxogramas em Word podem ser inseridos ao fim do manuscrito. Não envie tabelas e fluxogramas como imagens. ● Imagens/fotos devem ser anexadas a parte.
Ilustrações	<ul style="list-style-type: none"> ● Cada Ilustração (Figura) pode ser composta por até 2 composições. ● As ilustrações de histopatologia, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica, dermatoscopia, confocal e radiológicas podem

	<p>incluir por até 4 composições por Ilustração.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Formatos permitidos: JPEG, TIFF e, preferencialmente, PPT. Em seus devidos campos de submissão. • Resolução mínima, das imagens, permitida para publicação: 500 dpi.
Documentação	<ul style="list-style-type: none"> • É necessário o envio de três documentos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Termo de Cessão de Consentimento para Publicação (Copyright) ○ Declaração de Conflito de Interesses – os autores devem informar os tipos de conflitos quando houver ○ Consentimento para Publicação de Imagens de Paciente – somente necessário se expor a face do paciente. • Os documentos devem ser assinados por todos os Autores em único arquivo ou individualmente e enviados quando da submissão do manuscrito. Modelos estão disponíveis no site da revista. • Não anexe a documentação como Material Suplementar.
Revisões	<ul style="list-style-type: none"> • Atenção ao tempo limite para submeter o artigo revisado. • As questões ou sugestões dos Revisores devem ser respondidas de forma estruturada, ponto a ponto