

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

**EFEITO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PELE
NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

LUCAS SAMUEL PERINAZZO PAUVELS

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Pauvels, Lucas Samuel Perinazzo
Efeito da Pandemia de Covid-19 no Diagnóstico de
Câncer de Pele no Hospital de Clínicas de Porto Alegre
/ Lucas Samuel Perinazzo Pauvels. -- 2022.
84 f.
Orientador: Renato Marchiori Bakos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2022.

1. Câncer de pele. 2. Covid-19. 3. Carcinoma
basocelular. 4. Carcinoma espinocelular. 5. Melanoma.
I. Bakos, Renato Marchiori, orient. II. Título.

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

**EFEITO DA PANDEMIA DE COVID-19 NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PELE
NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

LUCAS SAMUEL PERINAZZO PAUVELS

Orientador: Prof. Dr. Renato Marchiori Bakos
Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção de título de Mestre em
Medicina: Ciências Médicas, da Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Programa de
Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas.

Porto Alegre

2022

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da UFRGS, por possibilitarem a execução do presente estudo e contribuírem para minha formação pessoal, técnica e acadêmica.

Aos pacientes que contribuíram para o presente estudo.

Ao meu orientador Dr. Renato Marchiori Bakos, por acreditar na minha capacidade e oferecer todo auxílio necessário.

À minha família, pelo apoio constante e incondicional.

RESUMO

Base Teórica: O efeito das modificações impostas pela pandemia da doença causada pelo novo coronavírus humano (Covid-19) no desfecho clínico dos pacientes com câncer de pele ainda é pouco definido. Estudos que avaliaram desfechos substitutos, como achados histopatológicos e marcadores prognósticos, tiveram resultados heterogêneos. Ademais, a grande maioria dos estudos tem sido conduzida em países ou centros Europeus e Norte-Americanos, com poucos dados referentes às características dos cânceres diagnosticados durante a pandemia na América Latina.

Objetivo: Avaliar o efeito das restrições impostas no primeiro ano da pandemia de Covid-19 sobre o diagnóstico, estadiamento clinicopatológico e tratamento cirúrgico do câncer de pele no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Métodos: Realizou-se um estudo transversal retrospectivo de pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com câncer de pele (carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), e melanoma cutâneo primário (cMM)) durante o primeiro ano da pandemia de Covid-19 (01/03/2020 a 28/02/2021) e durante o ano imediatamente anterior (01/03/2019 a 28/02/2020) no HCPA. O número total de lesões diagnosticadas, cirurgias realizadas, topografia, distribuição de estadiamento clinicopatológico ao diagnóstico (segundo critérios da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *American Joint Committee on Cancer*, e *Brigham and Women's Hospital*) e tempo do diagnóstico ao tratamento definitivo foram comparados entre os dois períodos.

Resultados: Houve uma redução de 31,83% no número de diagnósticos de câncer de pele durante o primeiro ano da pandemia de Covid-19 no HCPA, que foi significativa para todos os tipos de câncer, faixas etárias e sexos. Durante a pandemia, houve um aumento na proporção de cânceres de baixo risco de acordo com os critérios das diretrizes da NCCN para CBCs (40,8% para 49%) e CECs (41,7% para 49,6%). Não houve mudança significativa na distribuição dos demais estadiamentos para os três tipos de câncer. Além disso, houve uma redução significativa no número de cirurgias para CBCs (-57,64%) e CECs (-44,74%), mas

não para cMMs. Não houve mudança significativa no tempo do diagnóstico ao tratamento cirúrgico entre os grupos.

Conclusão: As modificações estruturais e restrições sociais impostas no primeiro ano da pandemia de Covid-19 estiveram associadas a uma redução no número de diagnósticos e cirurgias de câncer de pele no HCPA. Entretanto, não foi observada uma piora do estadiamento clinicopatológico ao diagnóstico durante esse período. Mais estudos são necessários para avaliar o impacto do atraso no diagnóstico sobre o desfecho clínico a longo prazo dos pacientes com câncer de pele.

Palavras-Chave: Covid-19; coronavírus; câncer de pele; melanoma; carcinoma queratinocítico; carcinoma basocelular; carcinoma espinocelular cutâneo.

ABSTRACT

Background: The effect of the social restrictions associated with the novel human coronavirus disease (COVID-19) pandemic on the clinical outcomes of skin cancer patients is still unclear. Studies that assessed surrogate endpoints such as histologic findings and prognostic markers have yielded heterogeneous results. Furthermore, most of them have been carried out in European or North-American centers. Consequently, little is known regarding skin cancer characteristics during the COVID-19 pandemic in Latin America.

Objective: To assess the effect of the social and structural restrictions due to the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis, clinicopathological staging at diagnosis, and surgical treatment at the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil.

Methods: This was a cross-sectional study based on revision of pathology reports and medical charts of patients diagnosed with skin cancer (basal cell carcinoma (BCC), cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC), and primary cutaneous melanoma (cMM)) during the first year of the COVID-19 pandemic (March 1st, 2020 to February 28th, 2021) and the preceding year at our institution. The total number of skin cancer diagnoses, of surgeries for skin cancer, as well as their location, clinicopathological staging at diagnosis (according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Joint Committee on Cancer, and Brigham and Women's Hospital), and treatment delay were compared between the two periods.

Results: There was a 31.83% reduction in skin cancer diagnoses during the first year of the COVID-19 pandemic at our institution, which was significant across all cancer types, age groups, and sex categories. During the pandemic, there was an increase in the proportion of low-risk cancers according to the NCCN guidelines for BCCs (40.8% to 49%) and cSCCs (41.7% to 49.6%). There was no difference in the distribution of clinicopathological staging according to other staging systems for the three types of cancer. In addition, there was a significant reduction in surgeries for BCCs (-57.64%) and cSCCs (-44.74%), but not for cMM. There was no change in the treatment delay between the two groups.

Conclusion: The structural modifications and social restrictions implemented during the first year of the COVID-19 pandemic led to a significant reduction in the number of skin cancer diagnoses and surgeries. However, the pandemic was not associated with worse clinicopathological staging at our institution. Further studies are necessary to better assess the impact of the pandemic-associated diagnostic delay on long-term clinical outcomes of skin cancer patients.

Keywords: COVID-19; coronavirus; skin cancer; melanoma; keratinocyte carcinoma; basal cell carcinoma; cutaneous squamous cell carcinoma.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Marco Conceitual do Efeito da Pandemia de Covid-19 no Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Pele.
- Figura 2 -** Skin Cancer Diagnosis and Monthly Incidence of Covid-19 in Porto Alegre, Brazil.
- Figura 3 -** Distribution of Skin Cancer Subtypes Diagnosed Before and During the COVID-19 Pandemic.
- Figura 4 -** Distribution of Skin Cancer Topographies Diagnosed Before and During the COVID-19 Pandemic.
- Figura 5 -** Distribution of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Risk Classification for Basal Cell Carcinomas and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas.
- Figura 6 -** Skin Cancer-Related Surgeries Performed Before and During the Covid-19 Pandemic.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 -** Estratégia de Busca de Referências.
- Tabela 2 -** Classificação Multidimensional do Melanoma.
- Tabela 3 -** Definição das Categorias TNM para Melanoma de Pele e Mucosas.
- Tabela 4 -** Estadiamento Clínico da AJCC para Melanoma de Pele e Mucosas.
- Tabela 5 -** Estadiamento BWH para Carcinoma Espinocelular Cutâneo.
- Tabela 6 -** Classificação de Risco NCCN para Carcinoma Espinocelular Cutâneo.
- Tabela 7 -** Classificação de Risco NCCN para Carcinoma Basocelular.
- Tabela 8 -** Sample Characteristics.
- Tabela 9 -** AJCC and BWH Clinicopathological Staging Distribution Between the Groups.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------|---|
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| BWH | <i>Brigham and Women's Hospital</i> |
| CBC | Carcinoma basocelular |
| CEC | Carcinoma espinocelular cutâneo |
| cMM | Melanoma cutâneo primário |
| Covid-19 | <i>Coronavirus disease 2019</i> |
| CPNM | Câncer de pele não-melanoma |
| DALYs | Esperança de vida corrigida pela incapacidade |
| DNA | Ácido desoxirribonucleico |
| EADV | Academia Europeia de Dermatologia e Venereologia |
| ECA2 | Enzima conversora de angiotensina 2 |
| EUA | Estados Unidos da América |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| IDS | <i>International Dermoscopy Society</i> |
| LDH | Lactato desidrogenase |
| MAPK | <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |
| MERS-CoV | Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio |
| MM | Melanoma |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| <i>PATCH1</i> | Gene da proteína <i>Protein Patched Homolog 1</i> |
| <i>PATCH2</i> | Gene da proteína <i>Protein Patched Homolog 2</i> |
| RNA | Ácido Ribonucleico |
| RUV | Radiação Ultravioleta |
| SARS-CoV | Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave |
| SARS-CoV-2 | Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 |
| <i>SMO</i> | Gene da proteína <i>Smoothened</i> |
| <i>SUFU</i> | Gene da proteína <i>Supressor of fused homolog</i> |
| TNM | Sistema de estadiamento <i>Tumor-Node-Metastasis</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 14 |
| 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações | 14 |
| 2.2. SARS-CoV-2 e Covid-19 | 15 |
| 2.2.1. Definições e Características Elementares | 15 |
| 2.2.2. Pandemia de Covid-19 no Mundo | 19 |
| 2.2.3. Pandemia de Covid-19 no Brasil | 21 |
| 2.3. Câncer de Pele | 22 |
| 2.3.1. Melanoma | 24 |
| 2.3.2. Câncer de Pele Não-Melanoma | 30 |
| 2.3.2.1. Carcinoma Espinocelular Cutâneo | 31 |
| 2.3.2.2. Carcinoma Basocelular | 35 |
| 2.4. Efeito da Pandemia de Covid-19 na Dermatologia | 37 |
| 2.4.1. Impacto da Pandemia de Covid-19 no Diagnóstico de Câncer de Pele | 39 |
| 2.4.1.1. Pandemia de Covid-19 e o Diagnóstico de Melanoma | 39 |
| 2.4.1.2. Pandemia de Covid-19 e o Diagnóstico de Câncer de Pele Não-Melanoma | 41 |
| 2.4.2. Impacto da Pandemia de Covid-19 no Estadiamento do Câncer de Pele | 41 |
| 2.4.2.1. Pandemia de Covid-19 e o Estadiamento do Melanoma Cutâneo Primário | 42 |
| 2.4.2.2. Pandemia de Covid-19 e o Estadiamento dos Carcinomas Queratinocíticos | 45 |
| 2.4.3. Impacto da Pandemia de Covid-19 no Tratamento do Câncer de Pele | 46 |
| 3. MARCO CONCEITUAL | 49 |
| 4. JUSTIFICATIVA | 50 |
| 5. OBJETIVOS | 51 |
| 5.1. Objetivo Primário | 51 |
| 5.2. Objetivos Secundários | 51 |
| 6. REFERÊNCIAS | 52 |
| 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 66 |
| 9. PERSPECTIVAS FUTURAS | 67 |
| 10. ANEXO - STROBE CHECKLIST | 68 |

1. INTRODUÇÃO

Reportado pela primeira vez em Wuhan, China, em 2019, o surto de síndrome respiratória aguda grave causado por um novo coronavírus humano (SARS-CoV-2) se espalhou rapidamente pelo mundo inteiro e foi responsável por milhões de óbitos. Dado o impacto da doença nos sistemas de saúde no mundo todo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença causada pelo novo coronavírus 2019 (Covid-19) como uma pandemia e orientou medidas de isolamento social, uso de máscaras, higiene respiratória e estratégias de enfrentamento, adotadas de maneira variável por diferentes países (HU et al., 2021).

Para suprir a necessidade crescente por leitos de terapia intensiva e semi-intensiva, os sistemas de saúde tiveram que se reorganizar e alocar recursos ao combate direto à pandemia. Recursos pessoais e materiais de setores voltados a atendimentos não-Covid-19 foram reorientados para prestar suporte às áreas mais críticas e minimizar exposições desnecessárias. A população foi orientada a permanecer em casa, evitar aglomerações e espaços públicos, e reduzir o deslocamento ao mínimo necessário para sua subsistência. O medo generalizado de contrair a doença também esteve associado a um número alto de abstenções às consultas médicas. Houve redução drástica ou até mesmo suspensão de atendimentos médicos ambulatoriais e procedimentos não-urgentes durante os períodos mais críticos da pandemia. Conseqüentemente, observou-se redução nos atendimentos presenciais nos serviços de Dermatologia, acompanhada de menor incidência de novos diagnósticos de câncer de pele durante a pandemia (ANDREW; ALRAWI; LOVAT, 2021; CONFORTI et al., 2021; EARNSHAW et al., 2020; JACOB et al., 2021; KARTAL et al., 2020).

Os cânceres de pele formam um grupo heterogêneo de neoplasias malignas que acometem a pele. Seus principais representantes, o melanoma cutâneo primário (cMM), carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), são os cânceres mais frequentes da espécie humana, responsáveis por significativa morbimortalidade na população e alto custo econômico para os sistemas de saúde (GORDON; ROWELL, 2015). O diagnóstico do câncer de pele depende do exame clínico-dermatoscópico e histopatológico da lesão, o que normalmente demanda uma consulta médica presencial. Muitas vezes, uma lesão de pele potencialmente maligna é percebida pelo paciente ou familiar e motiva a consulta. No

entanto, existem lesões completamente assintomáticas e em áreas ocultas que são diagnosticadas em exame de pele por outros motivos ou em exames clínicos de rastreamento. Dessa forma, acredita-se que a suspensão de consultas presenciais na Dermatologia possa acarretar redução no número de diagnósticos de neoplasias cutâneas durante a pandemia de Covid-19 (ANDREW; ALRAWI; LOVAT, 2021; EARNSHAW et al., 2020).

Considerando o potencial de agravamento de neoplasias que não forem detectadas precocemente e seu impacto na morbimortalidade dos pacientes acometidos, pode ser necessário implementar medidas alternativas de triagem e avaliação de pacientes com lesões de pele suspeitas durante períodos de pandemia. Conseqüentemente, torna-se fundamental a avaliação da magnitude do efeito da pandemia sobre o diagnóstico de neoplasias cutâneas no nosso meio.

O presente estudo avaliou o efeito do primeiro ano da pandemia de Covid-19 no diagnóstico e tratamento de neoplasias cutâneas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os resultados deste estudo servirão como embasamento para o planejamento, elaboração e adoção de estratégias de saúde pública que busquem minimizar a mortalidade por todas as causas durante períodos críticos para os sistemas de saúde, a exemplo da pandemia.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

O objetivo desta revisão da literatura foi selecionar informações relativas ao efeito da pandemia de Covid-19 no diagnóstico (características clínicas, demográficas, histopatológicas e prognósticas) e tratamento cirúrgico dos cânceres de pele. A estratégia de busca envolveu os seguintes bancos de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 2020 a 2022. Foram realizadas buscas pelos termos “Covid-19”, “SARS-CoV-2”, “virology”, “epidemiology”, “skin cancer”, “basal cell carcinoma”, “cutaneous squamous cell carcinoma”, “keratinocyte carcinoma”, “melanoma” e “Brazil”. Diferentes combinações entre os termos foram utilizadas para a obtenção de referências relacionadas ao tema do presente estudo, conforme apresentados na **Tabela 1**. Os artigos foram selecionados de acordo com a revisão de seus resumos, sendo incluídos estudos que avaliaram a relação entre Covid-19 e diferentes aspectos do Câncer de Pele e da Dermatologia.

Tabela 1 - Estratégia de busca de referências.

| Termos de Busca | Base de Dados | | | |
|---|---------------------------|---------|--------|-------|
| | Resultados (selecionados) | | | |
| | PubMed | LILACS | SciELO | CAPES |
| Covid-19 + skin cancer | 548 (80) | 6 (1) | 1 (0) | 0 |
| Covid-19 + basal cell carcinoma | 40 (5) | 2 (0) | 1 (1) | 0 |
| Covid-19 + cutaneous squamous cell carcinoma | 20 (13) | 1 (0) | 1 (1) | 0 |
| Covid-19 + keratinocyte carcinoma | 6 (4) | 0 | 0 | 0 |
| Covid-19 + melanoma | 412 (30) | 3 (1) | 1 (0) | 1 (0) |
| SARS-CoV-2 + virology | 4 184 (10) | 156 (0) | 3 (0) | 1 (0) |

(continua)

Tabela 1 - Estratégia de busca de referências (continuação).

| Termos de Busca | Base de Dados Resultados (selecionados) | | | |
|---|--|-----------|---------|--------|
| | PubMed | LILACS | SciELO | CAPES |
| Covid-19 + Brazil | 1 154 (5) | 1 930 (0) | 661 (1) | 26 (0) |
| Basal cell carcinoma + Brazil | 4 (1) | 237 (0) | 9 (2) | 0 |
| Cutaneous squamous cell carcinoma + Brazil | 2 (0) | 24 (1) | 0 | 0 |
| Melanoma + Brazil | 42 (3) | 206 (1) | 42 | 2 |
| Basal cell carcinoma + epidemiology | 27 (5) | 477 (0) | 9 (0) | 3 (0) |
| Cutaneous squamous cell carcinoma + epidemiology | 14 (1) | 36 (1) | 0 | 0 |
| Melanoma + epidemiology | 264 (10) | 333 (0) | 25 (0) | 10 |

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

2.2. SARS-CoV-2 e Covid-19

2.2.1. Definições e Características Elementares

Coronavírus são vírus RNA de fita simples, encapsulados, que compõem a família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*. São importantes patógenos em diferentes espécies animais, responsáveis por surtos de síndromes gastrointestinais e respiratórias. Nos humanos, causam infecções de via aérea superior semelhantes às dos rinovírus, mas também são responsáveis por infecções respiratórias graves e potencialmente fatais (LAMERS; HAAGMANS, 2022, p. 2; V'KOVSKI et al., 2021).

O *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) é uma espécie de coronavírus do gênero *betacoronavirus*, geneticamente relacionado aos coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e da síndrome respiratória do Oriente Médio

(MERS-CoV) (HU et al., 2021). O SARS-CoV-2 tem de 80 a 220 nm de tamanho e um genoma de aproximadamente 30 kb, um dos maiores genomas virais conhecidos. Seu material genético é composto por RNA de fita simples com sentido positivo, que codifica 4 proteínas estruturais (proteína de membrana, proteína do nucleocapsídeo, proteína do envelope e glicoproteína *spike*), 16 proteínas não-estruturais (relacionadas ao complexo de replicação e transcrição) e 11 proteínas acessórias (envolvidas com a patogênese e modulação da resposta imune do hospedeiro) (REDONDO et al., 2021; ROHAIM et al., 2021; SHARMA; AHMAD FAROUK; LAL, 2021).

Para infectar as células do hospedeiro, o SARS-CoV-2 é capaz de reconhecer e se ligar à forma transmembrana da proteína enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), de forma semelhante ao SARS-CoV. Essa proteína está presente em diferentes tipos celulares do corpo humano, incluindo as células ciliadas do epitélio respiratório superior. O domínio extracelular da ECA2 é reconhecido pelo domínio de ligação ao receptor da glicoproteína *spike*, presente na membrana do vírus. Polimorfismos e modulação epigenética do gene da ECA2 podem contribuir para variações quanto à suscetibilidade à infecção em humanos e outras espécies (CHEN et al., 2021, p. 2; MÖHLENDICK et al., 2021, p. 2; REN et al., 2022). A proteína *spike* é fundamental para a entrada do vírus nas células do hospedeiro e é o alvo de anticorpos neutralizantes produzidos no curso da infecção (HUANG et al., 2020b).

A origem do novo coronavírus humano ainda é foco de estudo e debate. Um coronavírus isolado de morcegos do gênero *Rhinolophus* spp., o RaTG13, é o vírus cujo material genético mais se assemelha ao do SARS-CoV-2, com 96,2% de homologia (HU et al., 2021). Esse fato deu origem à hipótese de que uma variante do vírus possa ter surgido de ancestrais virais presentes nesses morcegos e, posteriormente, infectado humanos de maneira direta (transmissão zoonótica direta) ou por meio de hospedeiros intermediários (ainda desconhecidos) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Há evidência de transmissão do SARS-CoV-2 de humanos para gatos, cães, tigres, leões e visons (PRINCE et al., 2021). Além disso, a infecção de humanos a partir de visons também foi observada em surtos em fazendas na Europa e Estados Unidos da América (EUA) (OUDE MUNNINK et al., 2021).

A transmissão inter-humana ocorre majoritariamente por perdigotos ou gotículas respiratórias que entram em contato com membranas mucosas, sendo o período de maior

transmissibilidade os primeiros 7 a 10 dias após a infecção. Após a endocitose pelas células epiteliais do trato respiratório, o SARS-CoV-2 começa a se replicar rapidamente, desencadeando uma resposta imune celular e humoral intensa (HU et al., 2021). O tempo de incubação para início dos sintomas varia de 1 a 14 dias, sendo que até 40% das pessoas infectadas podem não apresentar sintomas (MA et al., 2021). O conjunto de manifestações clínicas da doença causada pelo SARS-CoV-2 foi denominada *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19), cuja gravidade depende de características do vírus e também do hospedeiro, por exemplo: idade, presença de outras doenças e imunossupressão, entre outras. A Covid-19 costuma iniciar como uma infecção de via aérea superior, com graus variados de febre, tosse, mialgias, cefaleia, dor de garganta e coriza. Anosmia e ageusia foram relatadas com maior frequência do que em outras infecções virais do trato respiratório, mas não são suficientes para diferenciá-las da Covid-19 (AGYEMAN et al., 2020). Alguns pacientes também apresentam sintomas gastrointestinais: diarreia, náuseas e vômitos (HUANG et al., 2020a). Até 80% dos pacientes sintomáticos apresentarão uma doença leve e autolimitada, caracterizada por sintomas respiratórios e constitucionais leves, com duração de até 7 a 10 dias (RAHMAN et al., 2021). Entretanto, uma porção significativa dos pacientes pode apresentar progressão da doença para quadros mais graves, com o desenvolvimento de pneumonia intersticial, síndrome do desconforto respiratório agudo e possibilidade de evolução para insuficiência respiratória. Uma das características mais notáveis da Covid-19 é a progressão rápida para insuficiência respiratória, poucos dias após o início da queixa de dispneia pelo paciente. Complicações cardiovasculares, renais, tromboembólicas e inflamatórias também foram descritas, bem como a possibilidade da ocorrência de infecções secundárias no curso da doença (HUANG et al., 2020a; WANG et al., 2020; YANG et al., 2020).

Nesse contexto, a Dermatologia ganhou destaque pela capacidade do vírus SARS-CoV-2 de induzir uma grande variedade de manifestações cutâneas. Entre as manifestações observadas, estão as lesões acrais *perniose-like*, erupções eritematosas maculopapulares ou morbiliformes, erupções vesiculares variceliformes, urticária, livedo reticular, púrpura palpável, púrpura retiforme e isquemia acral, entre outras (LI; ZHAO; ZHOU, 2022; MIRZA et al., 2021). Em crianças, foram descritas lesões semelhantes às da doença de Kawasaki no contexto da síndrome inflamatória multissistêmica, incluindo eritema e edema acrais, descamação palmoplantar, mucosite e queilite (HUYNH et al., 2022; LI;

ZHAO; ZHOU, 2022). Embora inespecíficas, essas manifestações são resultado direto das alterações multissistêmicas, imunológicas e tromboembólicas desencadeadas pela Covid-19, e podem indicar infecção presente ou passada pelo SARS-CoV-2 (UNTERLUGGAUER et al., 2021; VISCONTI et al., 2022).

O diagnóstico da infecção em casos suspeitos pode ser comprovado pela detecção de RNA viral em *swab* nasofaríngeo pela técnica de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real ou quantitativa (RT-qPCR) ou em amostra de saliva pela amplificação isotérmica mediada por *loop* por transcriptase reversa (RT-LAMP). Essas técnicas apresentam alta especificidade e sensibilidade variável, sendo maior nos primeiros 3 dias de sintomas da doença. No entanto, apresentam a desvantagem de ser testes mais complexos e demorados, com necessidade de realização em laboratório. Para a realização de diagnóstico de maneira mais ágil, foram desenvolvidos os testes rápidos baseados na detecção de antígenos virais nas secreções nasofaríngeas e salivares. Apresentam alta especificidade e maior sensibilidade durante os primeiros 5 a 7 dias de sintomas, mas são menos sensíveis do que os testes moleculares. Os testes sorológicos que detectam anticorpos IgM e IgG contra antígenos virais costumam positivar após 3 a 4 semanas da infecção, além de apresentar reação cruzada com os anticorpos produzidos pela imunização. Portanto, têm menos utilidade na prática clínica (MOHAMADIAN et al., 2021; YÜCE; FILIZTEKIN; ÖZKAYA, 2021).

A maioria dos casos de Covid-19 pode ser manejada com orientações gerais e tratamento sintomático, dado o caráter autolimitado da doença (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL, 2022). Entretanto, a possibilidade de evolução para quadros graves e letais desencadeou esforços globais para que tratamentos específicos fossem desenvolvidos em tempo recorde. Recentemente, opções terapêuticas têm sido aprovadas para tratamento de casos selecionados de Covid-19, mas seu uso ainda é limitado pelo custo e acessibilidade. Além disso, apresentam eficácia variável e modesta em relação à redução da taxa de letalidade em populações selecionadas, com risco de efeitos adversos. Opções atuais para tratamento da Covid-19 no Brasil, dependendo da gravidade, características do paciente e tempo de apresentação, incluem imunossuppressores (dexametasona, baricitinib e tocilizumab), antivirais (nirmatrelvir-ritonavir, remdesivir, molnupiravir), e anticorpos monoclonais contra a proteína *spike* do SARS-CoV-2 (bebtelovimab, sotrovimab) (CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021; MINISTÉRIO DA

SAÚDE - BRASIL.; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2022; MURAKAMI et al., 2022; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL, 2022; STASI et al., 2020).

O crescente conhecimento acerca do vírus e seu modo de transmissão possibilitou o desenvolvimento de estratégias de prevenção da doença, que são primordiais para o controle da pandemia. Medidas gerais de prevenção para doenças transmitidas por gotículas e perdigotos incluem higienização das mãos, medidas de higiene respiratória, uso de máscaras, distanciamento e manutenção de espaços interiores ventilados. A orientação de isolamento social (permanecer em casa, evitar aglomerações e contato próximo com pessoas de fora de casa) adquiriu especial importância nos momentos de pico de incidência e transmissibilidade comunitária da doença (COVID-19 INFECTION PREVENTION AND CONTROL GUIDANCE DEVELOPMENT GROUP, WHO HEADQUARTERS, 2022). Entretanto, a imunização em massa é considerada a principal estratégia para controle da pandemia atualmente. Diferentes tipos de vacina foram desenvolvidas, e já são aplicadas no mundo inteiro desde 08 de dezembro de 2020 (WATSON et al., 2022). Para pacientes imunossuprimidos ou que tenham contraindicação às vacinas, desenvolveu-se a opção de profilaxia pré-exposição com o uso da combinação de anticorpos monoclonais tixagevimab e cilgavimab (COVID-19 INFECTION PREVENTION AND CONTROL GUIDANCE DEVELOPMENT GROUP, WHO HEADQUARTERS, 2022).

2.2.2. Pandemia de Covid-19 no Mundo

No final de 2019, o vírus posteriormente denominado SARS-CoV-2 foi identificado como a causa de um surto de casos de pneumonia atípica e altamente contagiosa em Wuhan, na China. Entre os primeiros casos hospitalizados, a maioria apresentava história de exposição ao Mercado de Frutos do Mar Huanan em Wuhan. Pouco tempo depois, ocorreram agregados de casos familiares e nosocomiais, mesmo em pessoas que não haviam frequentado diretamente aquele mercado, o que sugeriu a possibilidade de transmissão inter-humana. A doença se espalhou rapidamente e, no período de um mês, havia alcançado todas as províncias

da China (HU et al., 2021). Em 30 de janeiro de 2020, frente aos relatos de Covid-19 em 20 países e cerca de 200 óbitos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a Covid-19 como uma emergência de saúde pública de importância internacional (KHAN et al., 2020). A partir de então, houve rápida disseminação pelo mundo e incremento exponencial no número de mortes, o que levou a OMS a considerar a Covid-19 uma pandemia em 11 de março de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A China foi o primeiro país afetado pela Covid-19 e a primeira a adotar medidas sanitárias de contingência no intuito de frear a disseminação do vírus. Em 23 de janeiro de 2020, viagens e transportes conectando a cidade de Wuhan foram bloqueados. Atividades ao ar livre e aglomerações foram restringidas, e estabelecimentos públicos foram fechados na maior parte das cidades. Essas medidas foram responsáveis por uma queda lenta e gradual no número de novas infecções na China, ainda antes do desenvolvimento de vacinas específicas (HU et al., 2021).

Enquanto a China se mobilizava para frear o avanço da doença, casos de Covid-19 começaram a ser relatados em outros continentes. Frente ao rápido aumento de casos e de óbitos relacionados à doença, os governos e entidades sanitárias aplicaram uma série de medidas de contingência limitadas ao seu território de influência. A intensidade dessas medidas foi proporcional à magnitude dos surtos de Covid-19, número de óbitos, e capacidade do sistema de saúde de cada região. Muitos países decretaram períodos de *lockdown*, ou seja, restrição da circulação de pessoas em ambientes públicos por períodos limitados. Durante o *lockdown*, as pessoas deveriam permanecer em seu domicílio, sendo permitida apenas a circulação para atividades essenciais como compra de suprimentos e medicamentos, e para frequentar as unidades de saúde se necessário, com penalidades àqueles que descumprissem as orientações. Outras medidas instituídas foram a obrigatoriedade do uso de máscaras em lugares públicos, distanciamento social, fechamento e proibição de eventos com aglomeração de pessoas, estímulo ao teletrabalho, entre outros. Além disso, alguns países instituíram uma política de isolamento mandatório de pacientes com infecção confirmada (JAIN et al., 2022).

A implementação da vacinação em massa no final de 2020 representou um avanço importante para o controle da pandemia. Entretanto, a imunização encontrou inúmeras barreiras sociais, econômicas e culturais para sua implementação equitativa em escala global

(HOU et al., 2021; LAZARUS et al., 2021). Além disso, surtos de variantes dos SARS-CoV-2 com mutações que aumentam sua resistência às vacinas desenvolvidas foram descritos e seguem surgindo em diferentes partes do mundo (CALLAWAY, 2021; RAMAN; PATEL; RANJAN, 2021; TREGONING et al., 2021). Em outubro de 2022, mais de 600 milhões de casos já foram relatados no mundo todo, com cerca de 6,5 milhões de mortes atribuídas à Covid-19 (JOHNS HOPKINS CORONAVIRUS RESOURCE CENTER, 2022).

2.2.3. *Pandemia de Covid-19 no Brasil*

O primeiro caso de Covid-19 no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, no estado de São Paulo. Pouco tempo depois, já havia relatos da doença em outras unidades federativas. Os primeiros testes diagnósticos disponíveis no Brasil se utilizavam da metodologia RT-qPCR e apenas eram disponibilizados para casos graves e hospitalizados. Em 30 de março de 2020, com 514.849 casos confirmados e 29.314 mortes, o país ultrapassou os números da China (MELO et al., 2020).

A adoção de medidas para a controle da pandemia foi conflituosa no território brasileiro, reflexo da marcada desigualdade social e dos conflitos políticos existentes. Sob o pretexto de minimizar o impacto da pandemia sobre a economia brasileira, o governo federal optou por veicular às grandes massas mensagens e orientações contrárias às fornecidas por autoridades científicas e sanitárias internacionais. Houve incentivo ao emprego de terapias comprovadamente ineficazes para os casos sintomáticos e estímulo ao movimento anti-vacina. A divergência de orientações nos momentos críticos culminou em um cenário de incertezas que acentuou as diferenças regionais no país (MACIEL et al., 2022; SOTT; BENDER; DA SILVA BAUM, 2022; THE LANCET, 2020).

Nesse contexto, governos estaduais e municipais tiveram autonomia para decretar medidas próprias de controle da pandemia em seus territórios. Nos períodos mais críticos da pandemia, alguns municípios decretaram períodos de *lockdown*, com fechamento de estabelecimentos comerciais, suspensão de atividades escolares presenciais, e estímulo para que a população permanecesse em casa, mantendo apenas o funcionamento de serviços

considerados essenciais (BOSCHIERO et al., 2021). O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no Rio Grande do Sul, adotou um plano de enfrentamento à Covid-19 com a definição de níveis de resposta institucional. Cada nível continha uma série de medidas a serem adotadas pelos profissionais do hospital, cuja intensidade era proporcional à magnitude da pandemia no município de Porto Alegre e na própria instituição. Nos períodos mais críticos da pandemia, as cirurgias, procedimentos eletivos e consultas ambulatoriais não-urgentes foram canceladas. Equipes assistenciais foram realocadas para garantir o atendimento às áreas mais críticas para o enfrentamento da pandemia (FERRARETTO, 2020).

Assim como em muitas partes do globo, observou-se um avanço significativo da pandemia no território brasileiro. Três meses após o primeiro caso, múltiplos estados brasileiros já apresentavam sobrecarga dos seus sistemas de saúde, muitos em situação crítica com mais de 80% de lotação de leitos de terapia intensiva (TANG et al., 2020). Houve depleção de recursos básicos como *kits* de testagem diagnóstica, medicamentos, ventiladores mecânicos e leitos hospitalares em múltiplas instituições pelo país (SOCOLOVITHC et al., 2020). Mais de 20 hospitais de campanha foram construídos no país para fornecer apoio aos hospitais-referência, que se encontravam superlotados. Em junho de 2020, o país ocupava o segundo lugar mundial em número de casos e mortes por Covid-19 (CAVALCANTE et al., 2020).

A vacinação em massa foi iniciada no território brasileiro em 18 de janeiro de 2021. Apesar de períodos de surtos relacionados ao surgimento de novas variantes do SARS-CoV-2, o país tem apresentado uma queda lenta e gradual das taxas de incidência, hospitalização, ocupação de leitos de terapia intensiva, e mortalidade pela doença desde então (MACIEL et al., 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL et al., 2022).

2.3. Câncer de Pele

A pele é o órgão que recobre toda a superfície do corpo humano, contínuo às mucosas dos orifícios corporais. Constitui o maior órgão do corpo humano, com 15% do seu peso total. Apresenta uma estrutura complexa, composta por tecidos e células de diferentes

linhagens e apêndices ou anexos, que variam de acordo com a região do corpo e que agem em harmonia para exercer suas múltiplas funções vitais: é responsável pela defesa do organismo a uma série de agressões exógenas, contribui para a homeostase térmica e hídrica do corpo, auxilia na interação com o meio e tem papel essencial nas interações humanas (KANITAKIS, 2002).

A estrutura da pele é organizada em três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada mais superficial da pele, composta por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado de origem ectodérmica. É formada em sua maior parte pelos queratinócitos, células que se originam de células-tronco da camada basal da epiderme e que apresentam um processo de maturação específico, durante o qual migram para a superfície da pele, dão origem à camada córnea, e sofrem descamação. Outro tipo celular importante encontrado na epiderme é o melanócito, capaz de sintetizar e distribuir a melanina. A melanina é um pigmento cromóforo que absorve a radiação ultravioleta (RUV), o que diminui seus efeitos nocivos e mutagênicos sobre o material genético das células. A derme é formada por uma faixa de tecido conjuntivo originado da mesoderme que proporciona suporte estrutural e nutricional à epiderme. É composta por uma matriz de glicosaminoglicanos, colágeno e elastina, que abriga estruturas vasculares e nervos periféricos. A hipoderme, ou tecido celular subcutâneo, é uma camada de tecido adiposo situado profundamente à derme, e é considerada por alguns autores como a porção mais profunda da pele (JOHN A. MCGRATH, 2020; KANITAKIS, 2002).

Interface entre o meio interno e externo ao indivíduo, a pele é diariamente exposta a um grande número de agressões, muitas delas comprovadamente carcinogênicas. Essas agressões têm a capacidade de induzir direta ou indiretamente modificações na estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA) das células, o que pode culminar na produção de proteínas aberrantes ou disfuncionais, processo chamado de mutagênese. Normalmente, a pele apresenta mecanismos para identificação e supressão dessas mutações induzidas no dia-a-dia, por exemplo: proteínas que reconhecem modificações no DNA e desencadeiam a pausa do ciclo celular e induzem apoptose, e o reconhecimento de antígenos alterados por células do sistema imune. Eventualmente, uma falha nesses mecanismos de contenção possibilita que as células mutadas se proliferem de forma desordenada, modifiquem o microambiente em seu entorno, destruam estruturas adjacentes e adquiram capacidade de disseminação

hematogênica e linfática para outras topografias. O resultado desse processo é a formação do câncer de pele (KENNETH Y TSAI; ANDRZEJ A DLUGOSZ, 2019).

O câncer de pele é o tipo de câncer mais comum da espécie humana: a cada 3 diagnósticos de câncer no mundo, 1 é de câncer de pele (URBAN et al., 2021). Entretanto, o câncer de pele engloba um grande grupo de neoplasias malignas de diferentes linhagens celulares, com epidemiologia e comportamento biológico distintos, mas que possuem a característica comum de afetar a pele. Historicamente, o câncer de pele costumava ser dividido em duas classes principais: melanoma (MM) e câncer de pele não-melanoma (CPNM). O termo CPNM engloba não só o carcinoma basocelular (CBC) e o carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), mas também neoplasias muito menos frequentes e características singulares, por exemplo: carcinoma de células de Merkel, linfomas e sarcomas cutâneos, tumores anexiais e vasculares malignos, dermatofibrossarcoma protuberante, entre muitos outros. Atualmente, prefere-se a nomenclatura de carcinoma de queratinócitos (em inglês: *keratinocyte carcinoma*, KC) para se referir ao grupo de cânceres de pele mais comuns, formado pelo CBC e CEC isoladamente (KARIMKHANI et al., 2015). Juntos, o KC e o MM são os cânceres de pele mais prevalentes no mundo, responsáveis por morbimortalidade significativa e substancial impacto econômico para os sistemas de saúde (CAKIR; ADAMSON; CINGI, 2012).

2.3.1. Melanoma

O melanoma (MM) é um grupo de neoplasias malignas de melanócitos, células produtoras de pigmento presentes em diferentes tecidos no corpo, incluindo a epiderme, úvea, orelha interna e leptomeninges, entre outros (SCHADENDORF et al., 2015). Embora corresponda a 5 a 20% dos diagnósticos de câncer de pele, o melanoma cutâneo primário (cMM) é responsável por cerca de 80% da mortalidade específica por câncer de pele no mundo, o que lhe confere importante papel econômico e sanitário (ARNOLD et al., 2022; SCHADENDORF; HAUSCHILD, 2014; URBAN et al., 2021).

A incidência anual de cMM ajustada para a idade é de 3,56 casos a cada 100 mil indivíduos, e sua taxa de mortalidade específica ajustada para a idade é de 7,9 mortes a cada 1 milhão de pessoas (GLOBAL BURDEN OF DISEASE 2019 CANCER COLLABORATION, 2022; INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2014; LI et al., 2022). As maiores taxas de incidência são observadas entre pessoas de pele branca nos EUA, Nova Zelândia, Austrália e partes da Europa Setentrional (ARNOLD et al., 2022; ERDMANN et al., 2013). No Brasil, a incidência anual de cMM ajustada para a idade é de 4,03 casos a cada 100 mil homens, e 3,94 casos a cada 100 mil mulheres. A região Sul do país concentra as maiores incidências para ambos os sexos: 6,49 casos a cada 100 mil homens e 6,61 casos a cada 100 mil mulheres. A taxa de mortalidade específica ajustada para a idade é de 6,6 mortes a cada 1 milhão de habitantes, sendo 8,7 mortes a cada 1 milhão de homens e 4,9 mortes a cada 1 milhão de mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA / MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2019). Observa-se uma tendência de redução da taxa de mortalidade específica por cMM no Brasil nos últimos anos, com exceção da faixa etária acima de 60 anos (BROWN et al., 2021; SANTOS; SOUZA, 2019).

As últimas décadas têm sido marcadas por aumento expressivo da incidência de cMM no mundo, decorrente de hábitos culturais de estímulo à exposição solar e promoção da pele bronzeada instalados a partir da década de 1920 (ERDMANN et al., 2013). Sabidamente carcinogênica, a radiação ultravioleta (RUV) tanto de origem natural (solar) quanto artificial (câmaras de bronzeamento) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de subtipos de cMM (ARNOLD et al., 2018). A RUV é capaz de penetrar nas camadas da epiderme e induzir mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA) dos melanócitos (SHAIN; BASTIAN, 2016). O acúmulo de mutações no conteúdo genético dos melanócitos pode levar à aquisição de características que facilitam sua transformação maligna, a exemplo da ativação constitucional da via de sinalização *mitogen activated protein kinases* (MAPK) e dos defeitos nos pontos de verificação (*checkpoint*) do ciclo celular, entre outras (SCHADENDORF et al., 2015; SHAIN; BASTIAN, 2016).

O avanço no entendimento dos mecanismos genéticos e moleculares envolvidos na gênese do MM possibilitou a classificação do mesmo em grupos que compartilham perfis genéticos, clínicos e epidemiológicos semelhantes (BASTIAN et al., 2018; ELDER et al.,

2020; WHITEMAN et al., 2003). A classificação mais recente, proposta por Bastian em 2014 e corroborada pela OMS em 2018, é denominada “multidimensional” pois unifica os conhecimentos sobre características clínicas, epidemiológicas, histopatológicas e genéticas adquiridos nas últimas décadas (**Tabela 2**). O diagnóstico do cMM pode ser inferido pela avaliação clínica e dermatoscópica, mas o exame histopatológico é indispensável para correta descrição do subtipo, avaliação do grau de invasão tumoral e presença de outros marcadores prognósticos.

Tabela 2 - Classificação Multidimensional do Melanoma.

| Associação com Exposição Solar | Subtipo* |
|--|---|
| Pele com baixo dano actínico | 1 - Melanoma de espalhamento superficial ¹ |
| Pele com alto dano actínico | 2 - Lentigo Maligno Melanoma ¹ |
| | 3 - Melanoma Desmoplásico ¹ |
| Pouca ou nenhuma relação com radiação ultravioleta | 4 - Melanoma Spitzoide ¹ |
| | 5 - Melanoma Acral ¹ |
| | 6 - Melanoma de Mucosas |
| | 7 - Melanoma em Nevo Congênito ¹ |
| | 8 - Melanoma em Nevo Azul ¹ |
| | 9 - Melanoma Uveal |

*O melanoma nodular é a manifestação de crescimento vertical do tumor, que pode acontecer em qualquer subtipo. ¹Melanomas Cutâneos Primários. Fonte: Adaptado de BASTIAN et al. (2018).

O manejo de pacientes com diagnóstico de cMM é baseado na sua estratificação de acordo com a 8ª edição do sistema de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), utilizado internacionalmente. Esse sistema é baseado na avaliação de três categorias: extensão do tumor (T), acometimento linfonodal (N) e presença de metástases à distância (M). Cada categoria leva em consideração características específicas que estão associadas ao prognóstico do cMM. A categoria T é definida pela medida da espessura tumoral conforme definido por Alexander Breslow em 1970 (BRESLOW, 1970). Também conhecida como

índice de Breslow, é a medida em milímetros do topo da camada granulosa da epiderme até a célula invasora mais profunda na derme ou tecidos subcutâneos. Ainda na categoria T, inclui-se a presença de ulceração, definida como a perda total da epiderme e junção dermoepidérmica associada à presença de alterações reativas (deposição de fibrina, infiltrado inflamatório neutrofilico, alterações hipo- ou hiperplásicas da epiderme adjacente), na ausência de história de trauma ou procedimento local recente. A categoria N é obtida pela avaliação das cadeias linfonodais afetadas pela doença, de forma clínica, por imagem, biópsia de linfonodo sentinela ou esvaziamento linfonodal completo. Além disso, a presença de metástases locorregionais (satelitose, microssatelitose, e metástases em trânsito) também é considerada nessa categoria. Por fim, a categoria M é determinada pela presença de metástases à distância e sua topografia. A análise dessas três categorias possibilita a classificação do paciente em estágios clínicos, diretamente relacionados ao seu prognóstico (**Tabelas 3 e 4**) (JEFFREY E GERSHENWALD et al., 2018). A sobrevida específica para pacientes com cMM é de 88% em 5 anos e de 78% em 10 anos para pacientes com estágio clínico IIA, diminuindo para 40% em 5 anos e 35% em 10 anos para pacientes com estágio clínico IV (KANAKI et al., 2019).

Tabela 3 - Definições das Categorias TNM para Melanoma de Pele e Mucosas.

| Categoria T | Definição | Categoria N | Definição | Categoria M | Definição |
|--------------------|--|--------------------|---|--------------------|--|
| Tis | Melanoma <i>in situ</i> | N0 | Sem metástases regionais | M0 | Sem evidência de metástase à distância |
| T1a | <0,8 mm sem ulceração | N1a | Metástase linfonodal clinicamente oculta, detectada pela pesquisa de linfonodo sentinela | M1a(0) | Metástase para a pele ou tecidos moles, com ou sem acometimento de linfonodos não-regionais, LDH normal |
| T1b | <0,8 mm com ulceração 0,8 - 1,0 mm com ou sem ulceração | N1b | Um linfonodo clinicamente acometido | M1a(1) | Metástase para a pele ou tecidos moles, com ou sem acometimento de linfonodos não-regionais, LDH elevado |
| T2a | >1,0 - 2,0 mm sem ulceração | N1c | Sem evidência de acometimento linfonodal, presença de metástases em trânsito, satelitose, ou microssatelitose | M1b(0) | Metástase pulmonar, LDH normal |
| T2b | >1,0 - 2,0 mm com ulceração | N2a | 2 ou 3 metástases linfonodais clinicamente ocultas | M1b(1) | Metástase pulmonar, LDH elevado |
| T3a | >2,0 - 4,0 mm sem ulceração | N2b | 2 ou 3 metástases linfonodais, pelo menos uma detectada clinicamente | M1c(0) | Metástases viscerais com exceção do sistema nervoso central, LDH normal |

(continua)

Tabela 3 - Definições das Categorias TNM para Melanoma de Pele e Mucosas (continuação).

| Categoria T | Definição | Categoria N | Definição | Categoria M | Definição |
|--------------------|-----------------------------|--------------------|--|--------------------|--|
| T3b | >2,0 - 4,0 mm com ulceração | N2c | Um linfonodo clinicamente oculto ou detectado clinicamente com presença de metástase em trânsito, satelitose, ou microssatelitose | M1c(1) | Metástases viscerais com exceção do sistema nervoso central, LDH elevado |
| T4a | >4,0 mm sem ulceração | N3a | 4 ou mais metástases linfonodais clinicamente ocultas | M1d(0) | Metástases para sistema nervoso central, LDH normal |
| T4b | >4,0 mm com ulceração | N3b | 4 ou mais metástases linfonodais, pelo menos uma detectada clinicamente, ou aglomerado de linfonodos | M1d(1) | Metástases para sistema nervoso central, LDH normal |
| | | N3c | 2 ou mais clinicamente acometidos ou presença de aglomerado de linfonodos com presença de metástase em trânsito, satelitose, ou microssatelitose | | |

Fonte: Adaptado de Jeffrey e Gershenwald et al. (2018).

Tabela 4 - Estadiamento Clínico da AJCC para Melanoma de Pele e de Mucosas.

| Categoria T | Categoria N | Categoria M | Estágio Clínico |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1a | N0 | M0 | IA |
| T1b | N0 | M0 | IB |
| T2a | N0 | M0 | IB |
| T2b | N0 | M0 | IIA |
| T3a | N0 | M0 | IIA |
| T3b | N0 | M0 | IIB |
| T4a | N0 | M0 | IIB |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| Qualquer T | ≥N1 | M0 | III |
| Qualquer T | Qualquer N | M1 | IV |

Fonte: Jeffrey e Gershenwald et al. (2018).

O tratamento padrão-ouro do cMM é a exérese completa com margens livres. Doença avançada, com metástases linfonodais ou à distância, está associada a maiores taxas de recidiva e letalidade, o que indica tratamento adjuvante com medicamentos sistêmicos. Nas últimas décadas, foram desenvolvidas terapias sistêmicas cada vez mais específicas para o tratamento do cMM, que tiveram impacto positivo na redução da letalidade pela doença (GAMBOA et al., 2020; GARBE et al., 2022; MUELLER et al., 2021).

2.3.2. Câncer de Pele Não-Melanoma

Muito do que se conhece da epidemiologia dos cânceres de pele mais comuns, o CBC e o CEC, é baseado em estudos que ainda utilizavam a nomenclatura de CPNM para se referir a esses cânceres de pele de forma conjunta. Como o CBC e o CEC representam 95% dos CPNM, acredita-se que os demais subtipos de CPNM não influenciem de maneira

expressiva as taxas observadas (MUDIGONDA et al., 2010). A notificação dos CPNM não é obrigatória na maior parte dos países, o que contribui para que seus registros sejam irregulares e possivelmente subestimados (CAKIR; ADAMSON; CINGI, 2012). Dada sua importância econômica, esforços têm sido concentrados no intuito de melhor caracterizar a epidemiologia desses tipos de câncer.

Dados globais de 2019 estimam uma taxa de incidência anual (ajustada para a idade) de 79,1 casos de CPNM a cada 100.000 habitantes, com uma taxa de mortalidade específica de 7,3 mortes a cada 1.000.000 habitantes (HU et al., 2022). Nos EUA, estima-se que 1 em cada 5 pessoas com mais de 70 anos de idade seja diagnosticada com um CPNM ao longo da vida (STERN, 2010). Esses números refletem no impacto econômico da doença: estima-se que o custo anual para tratamento de CPNM nos EUA seja de pelo menos 4,8 bilhões de dólares (GUY et al., 2015). As maiores taxas de mortalidade específica por CPNM são observados na Austrália, Bolívia, Equador e Venezuela (INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2014). No Brasil, o CPNM apresenta uma estimativa de incidência anual ajustada para a idade de 80,12 casos a cada 100.000 homens e 86,66 casos a cada 100.000 mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA / MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2019). Estudos de projeção estimam um aumento da incidência de CPNM nos próximos 25 anos, mas com estabilidade ou redução da sua mortalidade específica (HU et al., 2022; LEITER; KEIM; GARBE, 2020).

2.3.2.1. *Carcinoma Espinocelular Cutâneo*

O carcinoma espinocelular cutâneo (CEC), também chamado de carcinoma epidermoide de pele ou carcinoma escamoso de pele, é uma neoplasia maligna dos queratinócitos, um dos tipos de células que compõem a epiderme. Representa 15-25% dos diagnósticos de câncer de pele, mas sua incidência tem aumentado exponencialmente nas últimas décadas (CORCHADO-COBOS et al., 2020). Embora tenha geralmente bom prognóstico, o CEC apresenta risco de metástase de até 4% e letalidade de 2% (SCHMULTS et al., 2013; TOKEZ et al., 2022).

A notificação e registro irregulares do CEC no mundo faz com que a análise de sua incidência seja imprecisa (WEHNER, 2020). Nos EUA, estima-se que sua incidência anual ajustada para a idade seja de cerca de 128 a 296 a cada 100 mil mulheres e de 207 a 497 a cada 100 mil homens (MUZIC et al., 2017; STANG et al., 2019). Nos Países Baixos, onde a notificação de neoplasias é compulsória a partir dos laudos histopatológicos, projeta-se uma incidência anual ajustada para a idade de 132,4 casos a cada 100 mil homens e de 88,9 casos a cada 100 mil mulheres para 2027, um aumento de mais de 20% em relação às taxas de 2017 (TOKEZ et al., 2020). No Brasil, um estudo realizado na cidade de Tubarão, Santa Catarina, revelou uma incidência anual de 94,39 casos para 100 mil habitantes no ano de 2006 (NUNES et al., 2009). Outro estudo, na cidade de Blumenau, Santa Catarina, observou uma incidência anual ajustada para a idade de 110 casos a cada 100 mil habitantes no ano de 2011, um aumento de mais de 100% em relação à incidência de 1980 (NILTON NASSER; NILTON NASSER FILHO; RAFAELA LUDVIG LEHMKUHL, 2015).

Estão associados ao desenvolvimento de CEC o sexo masculino, pele branca, idade avançada, imunossupressão, uso de determinados medicamentos e a exposição a arsênico (THAI et al., 2021). Entretanto, o principal fator de risco conhecido é a exposição solar crônica. A RUV emitida pelo sol induz mutações no material genético dos queratinócitos, podendo levar à disfunção de diferentes vias de sinalização celular e, conseqüentemente, alterações displásicas. Essas alterações podem ser subclínicas ou evoluir para lesões clinicamente evidentes, como ceratoses actínicas, CEC *in situ* e CEC invasor. Frequentemente, essas alterações acometem áreas significativas da pele exposta ao sol, conhecidas por campo de cancerização. Portanto, a presença de campo de cancerização e múltiplas ceratoses actínicas indica exposição crônica à RUV e também está associada a maior risco para desenvolvimento de CEC (CORCHADO-COBOS et al., 2020; MT, 2017; RATUSHNY et al., 2012; WILLENBRINK et al., 2020).

Para melhor definir o grupo de pacientes que apresentam maior risco de acometimento linfonodal e metástases, e que se beneficiaram de investigação complementar ou tratamento mais agressivo, têm-se estudado fatores de risco e sistemas de estadiamento para o CEC. O estadiamento AJCC 8ª edição foi adaptado especificamente para carcinomas cutâneos (incluindo CEC) de cabeça e pescoço, pálpebra, vulva, pênis, e região perianal. No entanto, não foi validado para estadiamento de CEC em outras topografias frequentemente

acometidas pela doença (JOSEPH A. CALIFANO et al., 2018). Um sistema de estadiamento alternativo, conhecido por estadiamento *Brigham and Women's Hospital* (BWH), foi desenvolvido no intuito de otimizar a classificação da categoria T de CECs de qualquer topografia, estratificando pacientes de acordo com o risco de acometimento linfonodal e metástase. Esse sistema leva em consideração a presença de determinados fatores de risco: tamanho ≥ 2 cm, histologia pouco diferenciada, invasão perineural, invasão além da gordura subcutânea, e invasão óssea. A classificação final leva em consideração o número de fatores de risco presentes na lesão, conforme a **Tabela 5** (JAMBUSARIA-PAHLAJANI et al., 2013). O sistema BWH de estadiamento apresentou melhor performance em relação à 7ª edição do sistema AJCC para CEC de qualquer topografia, e parece ser similar ou superior à 8ª edição do sistema AJCC para CEC de cabeça e pescoço (CAÑUETO et al., 2019; GONZALEZ et al., 2017; KARIA et al., 2014; ROSCHER et al., 2018; RUIZ et al., 2019; SCHMITT et al., 2014). Tumores com categoria T1 apresentaram incidência cumulativa de 0,6% para recidiva local, 0,1% para metástase linfonodal, e 0% de mortalidade específica em 10 anos; enquanto que as taxas para tumores com categoria T3 foram de 67%, 67% e 100%, respectivamente (KARIA et al., 2014).

Tabela 5 - Estadiamento BWH para Carcinoma Espinocelular Cutâneo.

| Categoria T | Número de Fatores de Risco |
|-------------|---|
| T1 | nenhum |
| T2a | 1 |
| T2b | 2-3 |
| T3 | 4 ou mais, ou presença de invasão óssea |

Fatores de risco: diâmetro tumoral ≥ 2 cm; histologia pouco diferenciada; invasão de nervo com diâmetro $\geq 0,1$ mm; invasão tumoral além da gordura subcutânea.

Fonte: Jambusaria-Pahlajani et al. (2013).

Outro sistema de classificação de risco, elaborado pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), busca definir grupos de “risco baixo”, “risco alto” e “risco muito alto” para recidiva e metástase, guiando a tomada de decisão para o manejo dos pacientes

após o diagnóstico inicial. Esse sistema de classificação é mais abrangente, adicionando avaliação de características relativas ao paciente e informação sobre tratamentos prévios. A classificação final depende da característica de maior risco presente, conforme descrito na **Tabela 6** (BAUM et al., 2018; CHRYSALYNE D. SCHMULTS et al., 2022a).

Tabela 6 - Classificação de Risco NCCN para Carcinoma Espinocelular Cutâneo.

| Característica | Risco Baixo | Risco Alto | Risco Muito Alto |
|--|---|---|---|
| Localização e tamanho | Tronco e extremidades ≤ 2 cm | Tronco e extremidades $>2 - 4$ cm; Cabeça, pescoço, mãos, pés, pré-tibial e anogenital (qualquer tamanho) | Qualquer localização >4 cm |
| Margens | Bem definidas | Pouco definidas | - |
| Primário ou recorrente | Primário | Recorrente | - |
| Imunossupressão | Não | Sim | - |
| Local de radioterapia prévia ou inflamação crônica | Não | Sim | - |
| Crescimento rápido | Não | Sim | - |
| Sintomas neurológicos | Não | Sim | - |
| Grau de diferenciação | Bem ou moderadamente diferenciado | - | Pouco diferenciado |
| Histologia de alto risco | - | Acantolítico (adenoide), adenoescamoso ou metaplásico | Desmoplásico |
| Espessura e invasão | ≤ 6 mm e não invade além da gordura subcutânea | - | >6 mm ou invade além da gordura subcutânea |
| Envolvimento perineural | Não | Sim | Acometimento de nervos profundos à derme ou que medem $\geq 0,1$ mm |
| Envolvimento linfovascular | Não | Não | Sim |

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*. Fonte: Chrysalyne D Schmults et al. (2022a).

O tratamento padrão-ouro para o CEC localizado é baseado na exérese completa da lesão com margens livres. Entretanto, diversas modalidades de tratamento destrutivo também

podem ser consideradas de acordo com as especificidades de cada caso, com eficácias variadas. Mais recentemente, tem-se desenvolvido terapias alvo-dirigidas e imunoterapias com papel promissor no tratamento do CEC avançado (ALAM et al., 2018; BANDER; NEHAL; LEE, 2019; CORCHADO-COBOS et al., 2020; LANSBURY et al., 2013; THAI et al., 2021).

2.3.2.2. *Carcinoma Basocelular*

O carcinoma basocelular (CBC) é o tipo de câncer de pele mais prevalente da espécie humana. Tem um comportamento biológico insidioso porém localmente agressivo, relacionado a baixa letalidade mas alta morbidade. Assim como o CEC, sua incidência não é muito bem descrita pois não é incluso nos registros de câncer na maioria dos países. No entanto, estudos de todo o mundo têm relatado aumento de sua incidência nas últimas décadas (CAMERON et al., 2019). Sua incidência aumenta com a idade e é mais comum em homens (NASR et al., 2021). Nos EUA, sua incidência anual ajustada para a idade é estimada em 1.019 casos a cada 100 mil mulheres e 1.488 casos a cada 100 mil homens (WU et al., 2013). No Brasil, estudos das cidades de Tubarão e Blumenau, Santa Catarina, revelaram incidências anuais de CBC da ordem de 295,2 e 225 casos a cada 100 mil habitantes, respectivamente (GEISIANE CUSTÓDIO et al., 2010; NILTON NASSER, 2005).

Assim como o CEC, o CBC também é uma neoplasia de queratinócitos da epiderme, mas originada de células progenitoras pluripotentes distribuídas na zona basal da epiderme interfolicular e do infundíbulo dos folículos pilosos (YOUSSEF et al., 2010). A maior parte dos CBCs apresenta perda da inibição da via de sinalização intracelular *hedgehog*, relacionada ao crescimento e diferenciação celular na vida embrionária. Na maior parte dos CBCs esporádicos, essa perda da inibição é resultado de mutações induzidas pela RUV no gene supressor *tumoral protein patched homolog 1 (PTCH1)*, mas também mutações ativadoras dos oncogenes *smoothened (SMO)* e *suppressor of fused homolog (SUFU)*. Além disso, pacientes com a síndrome do nevo basocelular (síndrome de Gorlin-Goltz), uma genodermatose com predisposição ao desenvolvimento de múltiplos CBCs, apresentam mutações em genes associados à via *hedgehog*, como *PTCH1*, *protein patched homolog 2 (PTCH2)*, *SMO*, e

SUFU (BONILLA et al., 2016; CAMERON et al., 2019; IWASAKI et al., 2012). Além de predisposição genética e exposição à RUV, são fatores de risco a imunossupressão, pele branca, e a exposição a arsênico (CAMERON et al., 2019).

A apresentação clínica e histológica do CBC é variável. A descrição clássica é de lesão pápulo-nodular ou em placa com crescimento lento e formação de erosões ou úlceras de difícil cicatrização em áreas de pele com fotodano. Entretanto, a morfologia da lesão é variável e está associada ao subtipo histológico predominante do tumor. Assim, a avaliação clínica e dermatoscópica é capaz de inferir o diagnóstico com alta acurácia. Entretanto, é necessária a realização de exame anatomopatológico tanto para confirmação diagnóstica quanto para análise de subtipo histológico predominante e outras características que possibilitam melhor classificação de risco do paciente, importante para definir o tratamento de forma individualizada (CAMERON et al., 2019; NASR et al., 2021).

O manejo do CBC leva em consideração inúmeros fatores, incluindo tamanho, localização, subtipo histológico, comorbidades e preferência do paciente. De maneira semelhante ao CEC, a 8ª edição do sistema de estadiamento AJCC se aplica apenas aos CBC localizados na cabeça e pescoço, pálpebras, vulva e região perianal, não sendo validada para o estadiamento de CBC em outras topografias (JOSEPH A. CALIFANO et al., 2018). A classificação de risco da NCCN é uma ferramenta que auxilia na indicação do manejo mais apropriado ao paciente, e é baseada em características clínicas e histopatológicas, representadas na **Tabela 7** (CHRYSALYNE D. SCHMULTS et al., 2022b).

Tabela 7 - Classificação de Risco NCCN para Carcinoma Basocelular.

| Característica | Risco Baixo | Risco Alto |
|------------------------------|---|---|
| Localização e tamanho | Tronco e extremidades ≤ 2 cm | Tronco e extremidades ≥ 2 cm; Cabeça, pescoço, mãos, pés, pré-tibial e anogenital (qualquer tamanho) |
| Margens | Bem definidas | Pouco definidas |
| Primário ou recorrente | Primário | Recorrente |
| Local de radioterapia prévia | Não | Sim |
| Imunossupressão | Não | Sim |
| Subtipo | Nodular, superficial, ceratótico, infundibulocístico, fibroepitelioma de Pinkus | Infiltrativo, micronodular, morfeaforme, basoescamoso, esclerosante, carcinosarcomatoso |
| Envolvimento perineural | Não | Sim |

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*. Fonte: Chrysalyne D Schmults et al. (2022b).

O objetivo primário do tratamento do CBC é a remoção completa do tumor, o que geralmente é alcançado com procedimentos cirúrgicos ou destrutivos. Na presença de doença avançada, ou de contraindicações ao tratamento cirúrgico, pode-se considerar radioterapia e tratamento sistêmico. Recentemente, o desenvolvimento de inibidores da via *hedgehog* (vismodegib, sonidegib) e inibidores do *checkpoint* imunológico (cemipilimab), por exemplo, tem transformado o cenário do tratamento sistêmico para o CBC avançado (WILSON et al., 2022).

2.4. Efeito da Pandemia de Covid-19 na Dermatologia

A pandemia Covid-19 teve grande impacto na prática da Dermatologia (BHARGAVA et al., 2021; KWATRA; SWEREN; GROSSBERG, 2020; NAZZARO; MARZANO; BERTI, 2020). Uma pesquisa transversal por questionário eletrônico realizada pela Sociedade Internacional de Dermatoscopia (IDS), que consultou 678 dermatologistas de diversos países, documentou uma tendência global de redução no número de atendimentos presenciais durante

a pandemia. Entre os dermatologistas participantes, 334 (49,26%) relataram uma redução de mais de 75% na carga de trabalho durante a pandemia, motivada pelo intuito de evitar aglomerações e priorizar emergências dermatológicas (CONFORTI et al., 2021). Durante o primeiro mês de pandemia nos Estados Unidos, houve uma redução estatisticamente significativa na média semanal de pacientes atendidos por dermatologistas (de 149,4 para 63,4), diminuição no número de dias trabalhados por semana (de 4,2 para 3,1), e no número de biópsias realizadas por semana (de 19,8 para 7,7) (LITCHMAN; RIGEL, 2020).

A reorganização dos serviços de saúde, no intuito de frear o avanço da pandemia e priorizar áreas estratégicas, alterou o fluxo de encaminhamentos para a Dermatologia. Na Turquia, ocorreu uma redução marcada na proporção de solicitações de consultorias ambulatoriais para a Dermatologia (de 60% para 30%) relacionada à diminuição do número de consultas e procedimentos eletivos nesse período (TEMIZ et al., 2020), o que culminou em uma redução de 77% no número de consultas ambulatoriais em Dermatologia (KARTAL et al., 2020). Semelhante fenômeno foi observado no Reino Unido: em 2020, a prevalência de encaminhamentos por câncer de pele foi 53-68% menor em relação ao ano anterior (ANDREW; ALRAWI; LOVAT, 2021; EARNSHAW et al., 2020; RICH; O'NEILL, 2021; VENABLES et al., 2021). Na Irlanda, observou-se redução de 30-58% nos encaminhamentos de casos com suspeita de câncer de pele para centros especializados durante a pandemia (MURRAY et al., 2021). Na Austrália, houve redução de 29% no número de consultas para avaliação da pele durante a pandemia (ROSELEUR et al., 2021).

Portanto, observa-se que a pandemia de Covid-19 esteve relacionada a uma mudança no perfil de atendimentos na Dermatologia, com redução do número total de encaminhamentos para a Dermatologia, diminuição da proporção de atendimentos presenciais eletivos e aumento da proporção de atendimentos virtuais por modalidade de telemedicina (BHARGAVA et al., 2021; SKAYEM et al., 2022).

2.4.1. Impacto da Pandemia de Covid-19 no Diagnóstico de Câncer de Pele

A redução do volume de atendimentos na Dermatologia parece estar diretamente relacionada a uma menor capacidade de diagnosticar novos casos de câncer de pele. O fenômeno observado segue uma tendência internacional de diminuição na incidência de diagnósticos de câncer (de qualquer topografia) relatada durante o *lockdown* adotado em diversos países (COCUZ et al., 2021; DRESCHER et al., 2022; FERRARA et al., 2021; JACOB et al., 2021). Houve uma diminuição global no número de diagnósticos de todos os tipos de câncer em comparação ao período pré-pandemia na ordem de 39-44,9% (DE VINCENTIIS et al., 2021; FERRARA et al., 2021). Essa redução foi mais acentuada para cânceres que dependem de métodos de rastreio para um diagnóstico precoce, como o câncer de próstata (diminuição de 75%) e câncer colorretal (diminuição de 62%) (DE VINCENTIIS et al., 2021). Entretanto, observou-se que até 56,7% dos diagnósticos de câncer perdidos durante a pandemia foram de neoplasias cutâneas (melanoma e não-melanoma), dada a sua prevalência (FERRARA et al., 2021).

Um estudo norte-americano multicêntrico retrospectivo documentou uma redução de 69,6% nos diagnósticos de MM, 77,7% nos diagnósticos de CEC, e de até 85,9% nos diagnósticos de CBC durante 2020 em relação ao ano anterior. Extrapolando os dados para a população estadunidense de aproximadamente 330 milhões de habitantes, essas proporções representam, em números absolutos, um total de 19.600 MMs, 421.300 CECs, e 696.100 CBCs com diagnóstico não realizado ou atrasado devido à pandemia (MARSON et al., 2021). Um estudo alemão documentou uma redução no número de diagnósticos de câncer de pele de 44,4% em abril de 2020 comparado com abril de 2019 (JACOB et al., 2021).

2.4.1.1. Pandemia de Covid-19 e o Diagnóstico de Melanoma

Responsável pela maior fração da mortalidade específica por câncer de pele no mundo, o MM é o subtipo de câncer de pele cujo atraso diagnóstico é o mais preocupante. Melanomas diagnosticados em fases mais avançadas têm maior risco de metástase linfonodal

e à distância, o que está associado a maior letalidade (JEFFREY E GERSHENWALD et al., 2018). Assim, estudos de todo o mundo buscaram avaliar o efeito da pandemia Covid-19 no diagnóstico de cMM.

A magnitude e intensidade das medidas adotadas para conter a pandemia parece estar associada à redução de diagnósticos de cMM. A Itália foi um país intensamente acometido pela Covid-19 e o primeiro no mundo a instituir a medida de *lockdown* no intuito de conter o avanço da pandemia (SILVERIO et al., 2020). Nesse contexto, um estudo italiano da região do Vêneto observou uma redução de 12% na incidência de cMM nos primeiros oito meses da pandemia (março a outubro de 2020) em relação ao mesmo período do ano anterior. Nos primeiros dois meses da pandemia (março a abril de 2020), durante o primeiro *lockdown*, essa redução foi de 41% em relação ao mesmo período do ano anterior (GISONDI et al., 2021). Um estudo de centro único na Espanha documentou achados semelhantes, com uma queda de 62% no número de diagnósticos de cMM de abril a agosto de 2020 em relação ao mesmo período do ano anterior (FERNÁNDEZ CANEDO; DE TROYA MARTÍN; RIVAS RUÍZ, 2021). Na Áustria, observou-se redução de 44% e 58% durante o *lockdown* entre março e abril de 2020 em relação ao mesmo período dos anos de 2018 e 2019, respectivamente (HOELLWERTH et al., 2021). Dados brasileiros do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, no Espírito Santo, demonstraram uma redução de 94,1% nos diagnósticos de cMM em 2020 em relação a 2019 (de 51 para 3) (QUEIROZ et al., 2021).

Em contrapartida, um estudo sueco de 3 centros de saúde do condado de Jönköping não observou diferença significativa na incidência de cMM durante o primeiro ano de pandemia em relação ao ano imediatamente anterior. Os autores comentam que não houve adoção de medidas de restrição severas nessa região, e que o acesso ao atendimento especializado era garantido em casos de suspeita de cMM (PISSA; GULIN, 2022). Esses achados sugerem que a redução do número de diagnósticos de cMM durante a pandemia está associada tanto à redução das consultas presenciais em Dermatologia quanto ao acesso ao atendimento especializado durante a pandemia de Covid-19.

2.4.1.2. Pandemia de Covid-19 e o Diagnóstico de Câncer de Pele Não-Melanoma

De forma semelhante ao cMM, acredita-se que a incidência de novos diagnósticos de CPNM possa sofrer uma redução durante a pandemia. Entretanto, poucos estudos se propuseram a analisar a incidência de diagnósticos de CPNM como desfecho principal. Um estudo de centro único na Itália documentou a redução de 68,8% de novos diagnósticos de CPNM em 2020 em relação a 2018 (DE VINCENTIIS et al., 2021). De forma semelhante, um estudo de centro único na Irlanda observou redução de 12,2% no diagnóstico de CPNM em 2020 e de 27,4% em 2021 em relação ao período pré-pandemia em 2019 (WOLINSKA et al., 2022).

Nos primeiros meses da pandemia nos Países Baixos (março a maio de 2020), observou-se uma redução de 29% nos diagnósticos de CEC e de 50% nos de CBC durante a pandemia em relação à média histórica, sendo mais acentuada em pacientes com > 80 anos de idade (SLOTMAN et al., 2022). Esse achado é interessante pois ressalta que a desigualdade de acesso aos serviços especializados pode ser intensificada durante a pandemia, uma vez que grupos de alto risco para complicações e óbito pela Covid-19 podem preferir postergar o atendimento médico para avaliação de lesões de pele suspeitas.

2.4.2. Impacto da Pandemia de Covid-19 no Estadiamento do Câncer de Pele

O atraso no diagnóstico e tratamento do câncer de pele durante a pandemia pode estar associado a um pior prognóstico a longo prazo. Estudos na era pré-pandêmica já haviam documentado uma maior mortalidade entre pacientes com MM que são tratados após 90 dias do diagnóstico em relação aos pacientes que recebem tratamento cirúrgico dentro de 30 dias do diagnóstico (CONIC et al., 2018). Projeções baseadas em modelos matemáticos preveem um aumento da proporção de melanomas de Breslow maior que 6 mm ao diagnóstico de 6.9% para 30.2% com 3 meses de atraso, e um aumento na proporção de casos de CEC em estágio

T3 ao diagnóstico de 41.5% para 72% com 3 meses de atraso. De acordo com esse estudo, a sobrevida de 5 e 10 anos para pacientes com câncer de pele na pandemia diminuiria em 2 a 14% (TEJERA-VAQUERIZO et al., 2020).

Entretanto, os cânceres de pele compõem um grupo heterogêneo de doenças com comportamento biológico muito variável. Dessa forma, torna-se difícil estimar o real impacto do atraso diagnóstico de cânceres de pele em geral na morbimortalidade da população. A análise voltada a subtipos de câncer de pele pode, então, ser mais adequada. Além disso, dado o longo tempo de seguimento necessário para a observação direta de desfechos clínicos como a mortalidade por câncer de pele, estudos têm se baseado na análise de desfechos substitutos que são associados a pior prognóstico entre pacientes com câncer de pele, mas que podem ser medidos de maneira mais ágil e direta.

2.4.2.1. Pandemia de Covid-19 e o Estadiamento do Melanoma Cutâneo Primário

Os pacientes com cMM que não conseguem ter acesso aos serviços de saúde durante os períodos mais críticos da pandemia podem ter seu diagnóstico realizado tardiamente numa fase mais avançada da doença, conseqüentemente com pior prognóstico. Assim, diversos estudos buscaram avaliar a magnitude do efeito da Covid-19 sobre características histopatológicas do cMM como marcadores de mau prognóstico. Um interessante estudo inglês com projeções do impacto da Covid-19 na sobrevida por melanoma, considerando um possível atraso diagnóstico, prevê um excesso de mortalidade de 1.171 casos (22.051 anos-vida perdidos) com 6 meses de atraso no diagnóstico de melanoma (SUD et al., 2020).

Um estudo de centro único na Filadélfia, EUA, avaliou os casos de melanoma cutâneo primário não-metastático encaminhados para revisão de lâmina e/ou exérese definitiva de junho a agosto de 2020, período imediatamente após a extinção de medidas de contingência que restringiam o atendimento ambulatorial a pacientes não-Covid-19. Os autores observaram que, em relação ao mesmo período do ano anterior, os cMM diagnosticados após os períodos de maior limitação ao atendimento Dermatológico de rotina tiveram maior frequência de

satelitose (3,9% versus 0%), maior Breslow (1,4 mm versus 0,87 mm), maior proporção de tumores com índice mitótico maior do que 1/mm² (58,9% versus 35,3%) e maior proporção de tumores com categoria pT3 e pT4 (35,7% versus 19,1%) (SHANNON et al., 2021). Em Nova Iorque, EUA, quando comparados com uma média histórica de casos diagnosticados entre junho e agosto de 2015 a 2019, os cMM diagnosticados entre junho e agosto de 2020 apresentaram um aumento significativo da espessura tumoral média (2,04 mm versus 0,788 mm), maior proporção de cMM ulcerados (17% versus 6%) e nodulares (30% versus 13,8%), com uma consequente migração para piores estágios clínicos do estadiamento AJCC (WESTON et al., 2021).

Estudos realizados em outras partes do mundo corroboram a observação de que cMM diagnosticados após períodos de restrições mais severas ao atendimento Dermatológico, a exemplo do *lockdown*, apresentam achados de pior prognóstico e pior estadiamento. Um estudo italiano multicêntrico observou um aumento médio de 0,4 a 0,5 mm no índice de Breslow de cMMs diagnosticados no período pós-*lockdown*, assim como aumento da proporção de cMMs de pior subtipo histológico, com crescimento vertical, alto índice mitótico e ulceração (GUALDI et al., 2021; RICCI et al., 2020). Na França, demonstrou-se aumento da proporção de cMMs em estágio clínico III e IV do estadiamento AJCC no período pós-*lockdown* (maio a agosto de 2020, 24%) em comparação com o período controle (maio a agosto de 2018 e 2019, 14%) (NARDIN et al., 2022).

Representando um dos primeiros estudos sobre o impacto da pandemia nas características do câncer de pele na América Latina, um estudo de centro único do Chile comparou cMM diagnosticados durante a pandemia de Covid-19 (abril de 2020 a março de 2021) com cMM diagnosticados antes da pandemia (janeiro de 2019 a março de 2021). Entre os cMM diagnosticados durante a pandemia, observou-se um aumento da proporção de cMM com >2 mm de espessura (de 26,3% para 41,3%) e, consequentemente, um aumento na proporção de cMM de estágios clínicos AJCC III e IV (de 14,1% para 27,8%) (KOCH et al., 2021).

No Brasil, um estudo retrospectivo de centro único no Hospital Universitário Pedro Ernesto, no Rio de Janeiro, revisou os casos de cMM diagnosticados entre 2012 e 2021. Nesse estudo, comparou-se a mediana do índice de Breslow e do nível de Clark dos cMMs

diagnosticados no biênio 2020/2021 com aqueles diagnosticados nos anos anteriores à pandemia 2018/2019. O nível de Clark é um sistema de graduação do grau de invasão do melanoma baseado em estruturas anatômicas da pele, e varia de I (acomete apenas a epiderme) a V (atinge tecido celular subcutâneo) (CLARK et al., 1969). Entre os 36 pacientes diagnosticados com cMM no período de 2018 a 2021, observou-se que houve maior proporção de casos com nível de Clark IV ou V no biênio 2020/2021 em comparação com os casos diagnosticados em 2018/2019 (50% versus 5%). Entretanto, a variação do índice de Breslow, que apresenta maior correlação com o prognóstico e sobrevida, não foi estatisticamente significativa entre os grupos (0,80 versus 0,40) (BALCH et al., 1978; BARCAUI; MACHADO; PIÑEIRO-MACEIRA, 2022; OWEN et al., 2001).

Em contrapartida, alguns estudos não encontraram diferenças significativas entre os cMM diagnosticados antes e depois da pandemia de Covid-19 (CONDE-TABOADA et al., 2022; GAUNT et al., 2021; GEDEAH et al., 2021; SANGERS et al., 2022; SERETIS et al., 2021). Um estudo de centro único na Grécia não observou piora do Breslow e do estadiamento AJCC para melanomas excisados durante a pandemia em 2020 (SERETIS et al., 2021). De forma semelhante, um estudo de centro único britânico não observou diferenças com relação a diferentes marcadores, como espessura média e presença de marcadores de alto risco (ulceração, índice mitótico $\geq 1/\text{mm}^2$, invasão perineural ou linfática, microssatelitose, metástases em trânsito, e fase de crescimento vertical) (GAUNT et al., 2021). Um estudo nacional dos Países Baixos não observou diferença significativa no Breslow de cMM diagnosticados durante a pandemia em relação ao ano de 2019, embora houve pequeno aumento da proporção de cMM com categoria T2 do estadiamento AJCC (de 17,8% para 18,9%), T3 (de 11% para 13,2%), e T4 (de 7,3% para 9,1%) (SANGERS et al., 2022). Um estudo de centro único na Bélgica também não observou diferenças em relação à proporção de cMM invasivos e à espessura tumoral média durante a pandemia em relação aos anos anteriores (GEDEAH et al., 2021).

A heterogeneidade dos resultados observados pode ter relação com a intensidade das medidas de restrição adotadas em determinados países, a dificuldade de acesso aos serviços especializados durante a pandemia, e a aspectos culturais de valorização do câncer de pele em diferentes populações (RICCI; ABENI, 2022). Por exemplo, um estudo multicêntrico da Suíça observou que, durante o *lockdown* de março a junho de 2020, houve um aumento na

proporção de cMMs com estágio clínico IV, maior Breslow e subtipo nodular na população de mulheres com mais de 72 anos de idade, que normalizou no período após o *lockdown* (KOSTNER et al., 2022). Os autores postulam que essa variação pode ser secundária ao fato de que os pacientes com lesões mais incipientes tenham optado por adiar sua consulta durante o período de maiores restrições. Portanto, conhecer as particularidades de cada região é fundamental para o melhor entendimento dos diferentes efeitos da pandemia sobre o diagnóstico e tratamento das neoplasias cutâneas.

2.4.2.2. Pandemia de Covid-19 e o Estadiamento dos Carcinomas Queratinocíticos

Os carcinomas queratinocíticos (KC) são representados pelas neoplasias cutâneas com origem nos queratinócitos: o CBC e o CEC. Essas neoplasias apresentam comportamento biológico mais insidioso, porém apresentam risco de invasão local, acometimento linfonodal e metastatização em casos mais avançados. Além disso, podem destruir estruturas nobres com importante dano estético e funcional para os pacientes. Assim, o atraso no diagnóstico dessas neoplasias também poderia apresentar relação com pior prognóstico a longo prazo.

Um estudo Irlandês observou que KC diagnosticados durante a pandemia tinham um tamanho em média 22,2% maior do que antes da pandemia, com aumento da proporção de CECs de alto risco (39,6% para 51,8%) e CBCs de alto risco (51,6% para 61,5%) de acordo com a classificação da NCCN (WOLINSKA et al., 2022). Um estudo espanhol observou aumento da superfície tumoral média dos tumores extirpados durante a pandemia em homens (de 30mm² para 49mm²) em relação àqueles tratados antes da pandemia (CONDE-TABOADA et al., 2022).

Por outro lado, um estudo Grego comparou os KC excisados em um período da pandemia entre dois *lockdowns* (maio a setembro de 2020) com o mesmo período no ano anterior, e observou que não houve diferença significativa em relação a diferentes parâmetros: classificação de risco NCCN, tamanho do tumor medido pelo patologista, categoria T do estadiamento AJCC, grau de diferenciação do CEC, e taxa de margens livres após exérese

(SERETIS et al., 2021). Um estudo britânico de centro único analisou os KC diagnosticados entre outubro a dezembro de 2020 (quando a demanda retornou aos níveis normais) com aqueles diagnosticados no mesmo período do ano anterior, e não encontrou diferenças significativas em relação à distribuição da categoria T do estadiamento AJCC e à presença de características de alto risco (padrões histológicos agressivos, pouca diferenciação, nível de invasão além do subcutâneo, profundidade da invasão maior que 6 mm para CBCs e maior que 4 mm para CECs, e permeação perineural ou linfovascular) (GAUNT et al., 2021). Não houve diferença significativa nos CECs diagnosticados durante e após o *lockdown* nos Países Baixos nem em uma região da França em relação à categoria T do estadiamento AJCC (NARDIN et al., 2022; SANGERS et al., 2022).

Portanto, o tempo de lockdown parece não ter influência significativa no estadiamento de KC, possivelmente devido ao seu comportamento mais indolente. No entanto, faltam estudos robustos que possam confirmar esses achados.

2.4.3. Impacto da Pandemia de Covid-19 no Tratamento do Câncer de Pele

Não apenas os diagnósticos, mas também os procedimentos cirúrgicos sofreram uma queda significativa no período de pandemia. Na província de Ontário, Canadá, observou-se uma redução de 85% no número de biópsias de pele realizadas no período de março a junho de 2020 em relação ao ano anterior (ASAI; NGUYEN; HANNA, 2021). Essa redução coincidiu com os primeiros meses da pandemia de Covid-19 naquela província, quando a incidência da doença estava em seu pico, e pode ter sido reflexo de uma triagem mais rigorosa pré-procedimento.

A realização de procedimentos e cirurgias está relacionada à magnitude da pandemia de Covid-19 na região, às medidas de contingência adotadas, e ao perfil sanitário do estabelecimento de saúde em que são realizadas. Na Itália, centros de cirurgia plástica suspenderam quase a totalidade dos procedimentos eletivos. Isso fez com que houvesse um aumento relativo na proporção de cirurgias oncológicas urgentes, como exérese de melanoma

e pesquisa de linfonodo sentinela (GRIPPAUDO et al., 2020). Por outro lado, foi observada uma queda de 36% nas cirurgias oncológicas devido à desistência dos pacientes por medo de infecção na região de Turim, Itália, uma das mais afetadas pela Covid-19 no país (TEJERA-VAQUERIZO et al., 2020). Um estudo inglês multicêntrico observou uma queda de 27-47% no número semanal de tratamentos cirúrgicos para CPNM entre abril e maio de 2020 em comparação com a semana imediatamente anterior ao *lockdown*, 16 a 22 de março de 2020. Na Inglaterra, o tratamento de CEC foi priorizado em relação ao CBC, fazendo com que a proporção de CECs operados aumentasse de 28% para 71% durante a pandemia (NOLAN et al., 2020). Em contraste, observou-se um aumento de 158% no número de cirurgias para CPNM entre fevereiro e maio de 2020 em relação a 2019 em um hospital terciário de Londres, Inglaterra, achado que foi atribuído a uma maior disponibilidade dos centros de cirurgia oncológica devido à suspensão dos procedimentos eletivos (ABBASSI et al., 2021).

Devido ao seu comportamento menos agressivo, muitas instituições resolveram postergar o tratamento cirúrgico de CBCs e de CECs de baixo risco. De fato, três meses de atraso não parecem alterar parâmetros de cirurgia de Mohs para carcinomas queratinocíticos, como defeito pré e pós-operatório, número médio de estágios cirúrgicos, ou complexidade da reconstrução (RUIZ et al., 2021). No entanto, um estudo de centro único na Inglaterra observou um aumento na proporção de CECs tratados durante a pandemia em 2020 em relação a 2019, com maior proporção de cirurgias maiores e mais complexas e maior necessidade de retalhos ou enxertos. As razões para esses achados são provavelmente multifatoriais, reflexo da priorização de pacientes com neoplasias mais avançadas em detrimento de cirurgias de CBCs de baixo risco nesse período, e da possibilidade de apresentações e diagnósticos mais tardios durante a pandemia de Covid-19 (CAPITELLI-MCMAHON et al., 2021).

Além disso, a pandemia parece afetar o manejo dos pacientes e a oferta de terapias adjuvantes após o diagnóstico de cMM. Na Inglaterra, observou-se que apenas 26% dos pacientes com diagnóstico de cMM com índice de Breslow maior ou igual a 0,8 mm foram submetidos à pesquisa de linfonodo sentinela durante o primeiro *lockdown* de 2020, apesar das recomendações da AJCC, que orientam a realização desse procedimento em 100% dos casos. Além disso, 77% dos serviços de cirurgia plástica entrevistados relataram parada da

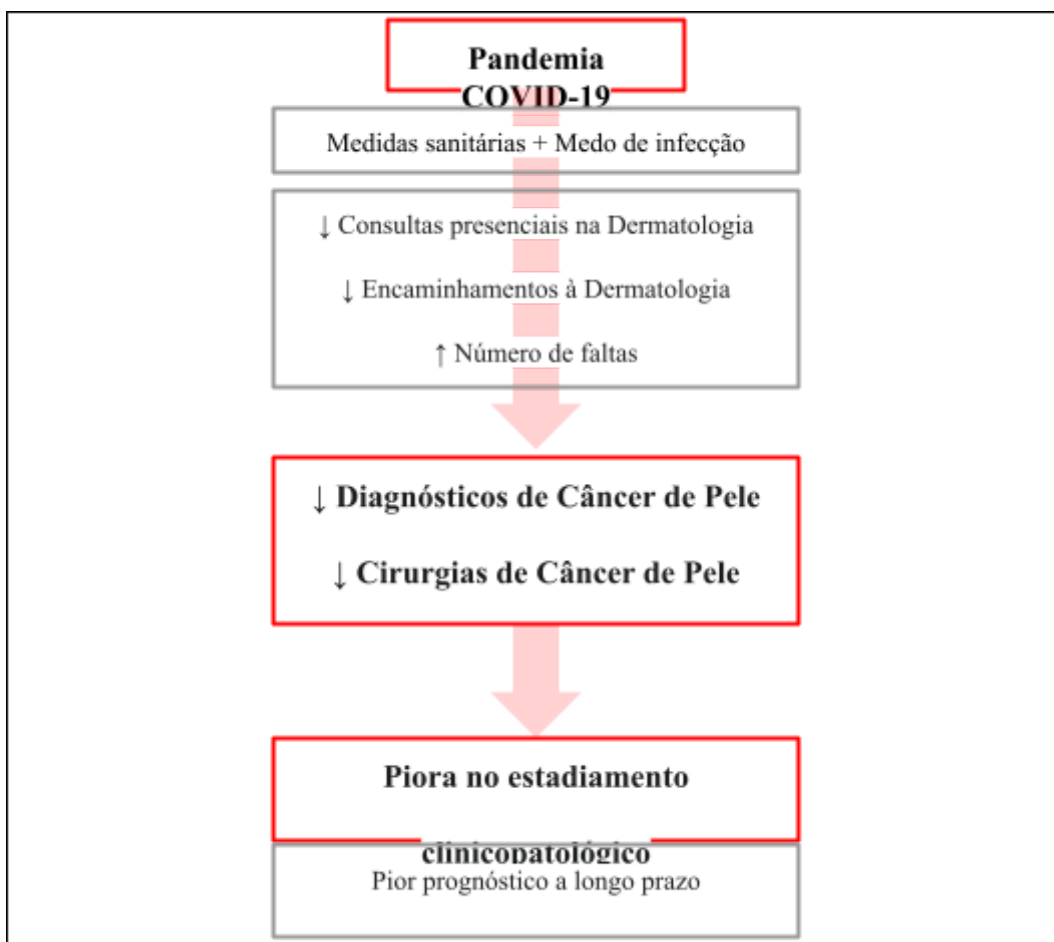
realização de cirurgias micrográficas e 70% de redução nos serviços de radioterapia durante o *lockdown* (JEFFREY E GERSHENWALD et al., 2018; NOLAN et al., 2020).

Em contrapartida, dois relatos de centro único ingleses de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de câncer de pele não observaram aumento nas taxas de infecção por SARS-CoV-2, desenvolvimento de sintomas de Covid-19 e mortes por Covid-19, sugerindo que o tratamento cirúrgico pode ser conduzido de maneira segura mesmo em vigência da pandemia (FRIEBEL; RINKOFF; JEMEC, 2021; MIRANDA et al., 2021). Dessa forma, estratégias que busquem promover o diagnóstico e triagem de casos de câncer de pele e conduzi-los ao tratamento adequado de maneira ágil têm sido desenvolvidas. Em geral, essas recomendações incluem preferência por teleatendimentos, triagem dos casos para classificação em baixo e alto risco, e avaliação individualizada para determinar o risco de exposição ao coronavírus e o risco de progressão da doença com atraso do tratamento (ARENBERGEROVA et al., 2021; BAUMANN et al., 2020; BROCHEZ et al., 2020; FILONI et al., 2021; GESKIN et al., 2020; LIPNER et al., 2020; TAGLIAFERRI et al., 2020).

3. MARCO CONCEITUAL

A pandemia de Covid-19 levou à uma reorganização do sistema de saúde, com a implementação de medidas sanitárias que culminaram em uma redução no número de consultas presenciais na Dermatologia, diminuição dos encaminhamentos à Dermatologia, e aumento no número de abstenções às consultas. O presente estudo busca avaliar se a pandemia de Covid-19 e seu efeito na prática da Dermatologia estiveram associados a uma redução no número de diagnósticos e cirurgias de câncer de pele, e se houve impacto na distribuição de estadiamentos clinicopatológicos como marcadores de pior prognóstico a longo prazo, conforme elucidado na **Figura 1**.

Figura 1 - Marco Conceitual do Efeito da Pandemia de Covid-19 sobre o Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Pele



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4. JUSTIFICATIVA

A reorganização dos sistemas de saúde devido à Covid-19 levou a uma diminuição no número de atendimentos e diagnósticos em serviços que prestam atendimento a pacientes com câncer de pele. Nesse contexto, avaliar a associação entre a pandemia e redução na incidência de novos diagnósticos de câncer de pele, e estimar a magnitude de seu efeito no prognóstico de tais condições no cenário brasileiro é importante para auxiliar na definição de estratégias de políticas públicas voltadas à triagem e atendimento de pacientes com alto risco durante períodos de crise como a pandemia.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Primário

Avaliar o efeito do primeiro ano da pandemia de Covid-19 na incidência de novos diagnósticos dos principais cânceres de pele (carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular cutâneo e melanoma cutâneo primário) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

5.2. Objetivos Secundários

1. Avaliar o efeito da pandemia de Covid-19 na distribuição dos estadiamentos clinicopatológicos da câncer de pele de acordo com os sistemas de estadiamento e classificação de risco da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Joint Committee on Cancer (AJCC), e Brigham and Women's Hospital (BWH).
2. Avaliar o efeito da pandemia de Covid-19 na distribuição topográfica do câncer de pele.
3. Avaliar o efeito da pandemia de Covid-19 no número de cirurgias realizadas para câncer de pele.
4. Avaliar o efeito da pandemia Covid-19 no tempo do diagnóstico ao tratamento cirúrgico do câncer de pele.

6. REFERÊNCIAS

- ABBASSI, O. et al. Non-melanoma skin cancer activity during the COVID-19 pandemic- A single UK tertiary centre experience. **JPRAS open**, 23 abr. 2021.
- AGYEMAN, A. A. et al. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 8, p. 1621–1631, ago. 2020.
- ALAM, M. et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 3, p. 560–578, mar. 2018.
- ANDREW, T. W.; ALRAWI, M.; LOVAT, P. Reduction in skin cancer diagnoses in the UK during the COVID-19 pandemic. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 46, n. 1, p. 145–146, jan. 2021.
- ARENBERGEROVA, M. et al. Position statement of the EADV Melanoma Task Force on recommendations for the management of cutaneous melanoma patients during COVID-19. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, 29 mar. 2021.
- ARNOLD, M. et al. Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. **International Journal of Cancer**, v. 143, n. 6, p. 1305–1314, 2018.
- ARNOLD, M. et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. **JAMA dermatology**, v. 158, n. 5, p. 495–503, 1 maio 2022.
- ASAI, Y.; NGUYEN, P.; HANNA, T. P. Impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer diagnosis: A population-based study. **PloS One**, v. 16, n. 3, p. e0248492, 2021.
- BALCH, C. M. et al. A multifactorial analysis of melanoma: prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. **Annals of Surgery**, v. 188, n. 6, p. 732–742, dez. 1978.
- BANDER, T. S.; NEHAL, K. S.; LEE, E. H. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Updates in Staging and Management. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 3, p. 241–251, jul. 2019.
- BARCAUI, C. B.; MACHADO, C. J.; PIÑEIRO-MACEIRA, J. Impacto da pandemia do SARS-CoV-2 no diagnóstico do melanoma cutâneo primário em hospital universitário no Rio de Janeiro. **Anais Brasileiros de Dermatologia (Portuguese)**, v. 97, n. 6, p. 801–803, 1 nov. 2022.
- BASTIAN, B. et al. Genomic Landscape of Melanoma. Em: DE, E. et al. (Eds.). **WHO Classification of Skin Tumours**. 4th edition ed. Lyon, France: IARC, 2018. v. 11.
- BAUM, C. L. et al. A new evidence-based risk stratification system for cutaneous squamous cell carcinoma into low, intermediate, and high risk groups with implications for management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 1, p. 141–147, jan. 2018.
- BAUMANN, B. C. et al. Management of primary skin cancer during a pandemic:

Multidisciplinary recommendations. **Cancer**, v. 126, n. 17, p. 3900–3906, 1 set. 2020.

BHARGAVA, S. et al. Global impact on dermatology practice due to the COVID-19 pandemic. **Clinics in dermatology**, v. 39, n. 3, p. 479–487, jun. 2021.

BONILLA, X. et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. **Nature Genetics**, v. 48, n. 4, p. 398–406, abr. 2016.

BOSCHIERO, M. N. et al. One Year of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Brazil: A Political and Social Overview. **Annals of Global Health**, v. 87, n. 1, p. 44, 18 maio 2021.

BRESLOW, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. **Annals of Surgery**, v. 172, n. 5, p. 902–908, nov. 1970.

BROCHEZ, L. et al. Recommendations for skin cancer consultation and surgery during COVID-19 pandemic. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 34, n. 9, p. 1876–1878, set. 2020.

BROWN, R. V. S. et al. Mortality from malignant skin melanoma in elderly Brazilians: 2001 to 2016. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 96, p. 34–39, 5 mar. 2021.

CAKIR, B. Ö.; ADAMSON, P.; CINGI, C. Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 20, n. 4, p. 419–422, nov. 2012.

CALLAWAY, E. Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out. **Nature**, v. 589, n. 7841, p. 177–178, jan. 2021.

CAMERON, M. C. et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 2, p. 303–317, fev. 2019.

CAÑUETO, J. et al. Comparing the eighth and the seventh editions of the American Joint Committee on Cancer staging system and the Brigham and Women’s Hospital alternative staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Implications for clinical practice. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 80, n. 1, p. 106- 113.e2, jan. 2019.

CAPITELLI-MCMAHON, H. et al. Characterising non-melanoma skin cancer undergoing surgical management during the COVID-19 pandemic. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS**, v. 74, n. 3, p. 644–710, mar. 2021.

CAVALCANTE, J. R. et al. COVID-19 in Brazil: evolution of the epidemic up until epidemiological week 20 of 2020. **Epidemiologia E Serviços De Saude: Revista Do Sistema Unico De Saude Do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2020376, 2020.

CHEN, F. et al. The Impact of ACE2 Polymorphisms on COVID-19 Disease: Susceptibility, Severity, and Therapy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 753721, 2021.

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 206, 21 jan. 2021.

CHRYSALYNE D. SCHMULTS et al. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology**

(**NCCN Guidelines®**): **Squamous cell skin cancer**. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), , 5 fev. 2022a. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf>. Acesso em: 29 out. 2022

CHRYSALYNE D. SCHMULTS et al. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Basal Cell Skin Cancer. Version 2.022 - March 24, 2022**. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), , 24 mar. 2022b. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2022

CLARK, W. H. et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. **Cancer Research**, v. 29, n. 3, p. 705–727, mar. 1969.

COCUZ, I.-G. et al. The Impact of and Adaptations Due to the COVID-19 Pandemic on the Histopathological Diagnosis of Skin Pathologies, Including Non-Melanocyte and Melanoma Skin Cancers-A Single-Center Study in Romania. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 57, n. 6, 27 maio 2021.

CONDE-TABOADA, A. et al. Influence of COVID-19 confinement on the size of malignant skin tumours surgically removed at a Spanish hospital. **Clinical and experimental dermatology**, v. 47, n. 3, p. 578–580, mar. 2022.

CONFORTI, C. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Dermatology Practice Worldwide: Results of a Survey Promoted by the International Dermoscopy Society (IDS). **Dermatology Practical & Conceptual**, v. 11, n. 1, 29 jan. 2021.

CONIC, R. Z. et al. Determination of the impact of melanoma surgical timing on survival using the National Cancer Database. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 1, p. 40- 46.e7, jan. 2018.

CORCHADO-COBOS, R. et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 8, p. 2956, 22 abr. 2020.

COVID-19 INFECTION PREVENTION AND CONTROL GUIDANCE DEVELOPMENT GROUP, WHO HEADQUARTERS. **Infection prevention and control in the context of coronavirus disease (COVID-19): A living guideline**. World Health Organization, , 21 abr. 2022. Disponível em: <<https://app.magicapp.org/#/guideline/Lr2a8L>>. Acesso em: 2 nov. 2022

DE VINCENTIIS, L. et al. Cancer diagnostic rates during the 2020 “lockdown”, due to COVID-19 pandemic, compared with the 2018-2019: an audit study from cellular pathology. **Journal of Clinical Pathology**, v. 74, n. 3, p. 187–189, mar. 2021.

DRESCHER, C. W. et al. Cancer case trends following the onset of the COVID-19 pandemic: A community-based observational study with extended follow-up. **Cancer**, v. 128, n. 7, p. 1475–1482, 1 abr. 2022.

EARNSHAW, C. H. et al. Reduction in skin cancer diagnosis, and overall cancer referrals, during the COVID-19 pandemic. **The British Journal of Dermatology**, v. 183, n. 4, p. 792–794, out. 2020.

ELDER, D. E. et al. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous,

Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, v. 144, n. 4, p. 500–522, abr. 2020.

ERDMANN, F. et al. International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008—are recent generations at higher or lower risk? **International Journal of Cancer**, v. 132, n. 2, p. 385–400, 2013.

FERNÁNDEZ CANEDO, M. I.; DE TROYA MARTÍN, M.; RIVAS RUÍZ, F. [Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on the early diagnosis of melanoma]. **Medicina Clínica**, v. 156, n. 7, p. 356–357, 9 abr. 2021.

FERRARA, G. et al. Cancer Diagnostic Delay in Northern and Central Italy During the 2020 Lockdown Due to the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 155, n. 1, p. 64–68, 4 jan. 2021.

FERRARETTO, E. K. **Nove meses de enfrentamento da covid-19 - relato da experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**. Elisa Kopplin Ferraretto, , set. 2020. Disponível em: <https://www.hcpa.edu.br/downloads/9_MESES_DE_ENFRENTAMENTO_DA_COVID-19.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2022

FILONI, A. et al. Management of melanoma patients during COVID-19 pandemic in an Italian skin unit. **Dermatologic Therapy**, p. e14908, 22 fev. 2021.

FRIEBEL, T. R.; RINKOFF, S.; JEMEC, B. Communication: A safe skin cancer surgery set-up during the COVID-19 crisis. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS**, v. 74, n. 3, p. 644–710, mar. 2021.

GAMBOA, A. C. et al. Surgical Considerations and Systemic Therapy of Melanoma. **The Surgical Clinics of North America**, v. 100, n. 1, p. 141–159, fev. 2020.

GARBE, C. et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 170, p. 256–284, jul. 2022.

GAUNT, N. et al. Skin cancers in lockdown: no impact on pathological tumour staging. **The British journal of dermatology**, v. 185, n. 4, p. 844–846, out. 2021.

GEDEAH, C. et al. The impact of COVID-19 on the new diagnoses of melanoma. **European journal of dermatology : EJD**, v. 31, n. 4, p. 565–567, 1 ago. 2021.

GEISIANE CUSTÓDIO et al. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Tubarão, Santa Catarina (SC), Brasil, entre 1999 e 2008. v. 85, n. 6, dez. 2010.

GESKIN, L. J. et al. Perspectives on the recommendations for skin cancer management during the COVID-19 pandemic. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 1, p. 295–296, jul. 2020.

GISONDI, P. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 35, n. 11, p. e714–e715, nov. 2021.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE 2019 CANCER COLLABORATION. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **JAMA Oncology**, v. 8, n. 3, p. 420–444, 1 mar. 2022.

GONZALEZ, J. L. et al. Comparison of the American Joint Committee on Cancer Seventh Edition and Brigham and Women's Hospital Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Tumor Staging in Immunosuppressed Patients. **Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]**, v. 43, n. 6, p. 784–791, jun. 2017.

GORDON, L. G.; ROWELL, D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: a systematic review. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 24, n. 2, p. 141–149, mar. 2015.

GRIPPAUDO, F. R. et al. The impact of COVID-19 in plastic surgery departments: a comparative retrospective study in a COVID-19 and in a non-COVID-19 hospital. **European Journal of Plastic Surgery**, p. 1–6, 26 ago. 2020.

GUALDI, G. et al. The Effect of the COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Italy. **Clinics in dermatology**, v. 39, n. 5, p. 911–919, out. 2021.

GUY, G. P. et al. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002-2006 and 2007-2011. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 48, n. 2, p. 183–187, fev. 2015.

HOELLWERTH, M. et al. COVID-19-Induced Reduction in Primary Melanoma Diagnoses: Experience from a Dermatopathology Referral Center. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 18, p. 4059, 8 set. 2021.

HOU, Z. et al. Assessing COVID-19 Vaccine Hesitancy, Confidence, and Public Engagement: A Global Social Listening Study. **Journal of Medical Internet Research**, v. 23, n. 6, p. e27632, 11 jun. 2021.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021.

HU, W. et al. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 836, 30 jul. 2022.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020a.

HUANG, Y. et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, n. 9, p. 1141–1149, set. 2020b.

HUYNH, T. et al. Cutaneous Manifestations of SARS-CoV-2 Infection. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 23, n. 3, p. 277–286, maio 2022.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Global Burden of Disease (GBD 2019)**. Disponível em: <<https://www.healthdata.org/gbd/2019>>. Acesso em: 29 out.

2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA / MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Estimativa 2020 - Apresentação | INCA - Instituto Nacional de Câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa>>. Acesso em: 29 out. 2022.

IWASAKI, J. K. et al. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 66, n. 5, p. e167–e178, 1 maio 2012.

JACOB, L. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Diagnoses in General and Specialized Practices in Germany. **Cancers**, v. 13, n. 3, 22 jan. 2021.

JAIN, N. et al. The global response: How cities and provinces around the globe tackled Covid-19 outbreaks in 2021. **The Lancet Regional Health - Southeast Asia**, v. 4, p. 100031, 1 set. 2022.

JAMBUSARIA-PAHLAJANI, A. et al. Evaluation of AJCC Tumor Staging for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and a Proposed Alternative Tumor Staging System. **JAMA Dermatology**, v. 149, n. 4, p. 402–410, 1 abr. 2013.

JEFFREY E GERSHENWALD et al. Melanoma of the skin. Em: **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th edition ed. Chigago, IL, USA: Mahul B Amin, Stephen B. Edge, Frederick L. Greene, Frederick L. Greene, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton, Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Laurie E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura Meyer Vega, 2018. p. 563–586.

JOHN A. MCGRATH. The structure and function of skin. Em: **McKee's Pathology of The Skin with clinical correlations**. 5th edition ed. [s.l.] Eduardo Calonje, Thomas Brenn, Alexander J Lazar, Steven D Billings, 2020. v. 1p. 9–45.

JOHNS HOPKINS CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. **COVID-19 Map**. Disponível em: <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>. Acesso em: 11 nov. 2022.

JOSEPH A. CALIFANO et al. Cutaneous Carcinoma of the Head and Neck. Em: **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th edition ed. Chigago, IL, USA: Mahul B Amin, Stephen B. Edge, Frederick L. Greene, Frederick L. Greene, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton, Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Laurie E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura Meyer Vega, 2018. p. 171–181.

KANAKI, T. et al. Impact of American Joint Committee on Cancer 8th edition classification on staging and survival of patients with melanoma. **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 119, p. 18–29, set. 2019.

KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European journal of dermatology: EJD**, v. 12, n. 4, p. 390–399; quiz 400–401, ago. 2002.

- KARIA, P. S. et al. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 4, p. 327–334, 1 fev. 2014.
- KARIMKHANI, C. et al. It's time for "keratinocyte carcinoma" to replace the term "nonmelanoma skin cancer". **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 72, n. 1, p. 186–187, jan. 2015.
- KARTAL, S. P. et al. Multicenter study evaluating the impact of COVID-19 outbreak on dermatology outpatients in Turkey. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, p. e14485, nov. 2020.
- KENNETH Y TSAI; ANDRZEJ A DLUGOSZ. Carcinogenesis and Skin. Em: **Fitzpatrick's Dermatology**. 9th edition ed. [s.l.] Sewon Kang, Masayuki Amagai, Anna L Bruckner, Alexander H Enk, David J McMichael, Jeffrey S Orringer, 2019. v. 1p. 310–327.
- KHAN, M. et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 1, p. E39, 23 dez. 2020.
- KOCH, E. et al. Reduction in the number of early melanomas diagnosed during the COVID-19 pandemic: a single-centre cohort study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 11, p. e735–e737, nov. 2021.
- KOSTNER, L. et al. Effects of COVID-19 Lockdown on Melanoma Diagnosis in Switzerland: Increased Tumor Thickness in Elderly Females and Shift towards Stage IV Melanoma during Lockdown. **Cancers**, v. 14, n. 10, p. 2360, 10 maio 2022.
- KWATRA, S. G.; SWEREN, R. J.; GROSSBERG, A. L. Dermatology practices as vectors for COVID-19 transmission: A call for immediate cessation of nonemergent dermatology visits. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, n. 5, p. e179–e180, maio 2020.
- LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B. L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270–284, maio 2022.
- LANSBURY, L. et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 347, p. f6153, 4 nov. 2013.
- LAZARUS, J. V. et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. **Nature Medicine**, v. 27, n. 2, p. 225–228, fev. 2021.
- LEITER, U.; KEIM, U.; GARBE, C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1268, p. 123–139, 2020.
- LI, H.; ZHAO, Y.; ZHOU, L. Cutaneous manifestations in children with SARS-CoV-2 infection and/or COVID-19: what do we know after 10 months under this pandemic? **International Journal of Dermatology**, v. 61, n. 1, p. 39–45, jan. 2022.
- LI, Z. et al. Spatiotemporal trends of the global burden of melanoma in 204 countries and territories from 1990 to 2019: Results from the 2019 global burden of disease study. **Neoplasia**, v. 24, n. 1, p. 12–21, 1 jan. 2022.

LIPNER, S. R. et al. Considerations for management of longitudinal melanonychia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An international perspective. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 2, p. e159–e161, ago. 2020.

LITCHMAN, G. H.; RIGEL, D. S. The immediate impact of COVID-19 on US dermatology practices. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 2, p. 685–686, ago. 2020.

MA, Q. et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA network open**, v. 4, n. 12, p. e2137257, 1 dez. 2021.

MACIEL, E. et al. A campanha de vacinação contra o SARS-CoV-2 no Brasil e a invisibilidade das evidências científicas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 951–956, 11 mar. 2022.

MARSON, J. W. et al. The magnitude of COVID-19's effect on the timely management of melanoma and nonmelanoma skin cancers. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 4, p. 1100–1103, abr. 2021.

MELO, C. M. L. D. et al. COVID-19 pandemic outbreak: the Brazilian reality from the first case to the collapse of health services. **Anais Da Academia Brasileira De Ciencias**, v. 92, n. 4, p. e20200709, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - BRASIL.; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Medicamentos aprovados — Português (Brasil)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>>. Acesso em: 20 out. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL et al. **CORONAVÍRUS BRASIL**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 10 nov. 2022.

MIRANDA, B. H. et al. St Andrew's COVID-19 Surgery Safety (StACS) study: Skin cancer. **Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery**, p. 1–7, 19 fev. 2021.

MIRZA, F. N. et al. Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. **International Journal of Dermatology**, v. 60, n. 4, p. 418–450, abr. 2021.

MOHAMADIAN, M. et al. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. **The Journal of Gene Medicine**, v. 23, n. 2, p. e3303, fev. 2021.

MÖHLENDICK, B. et al. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 31, n. 8, p. 165–171, 1 out. 2021.

MT, F. F. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 31 Suppl 2, mar. 2017.

MUDIGONDA, T. et al. The economic impact of non-melanoma skin cancer: a review. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, v. 8, n. 8, p. 888–896, ago. 2010.

- MUELLER, K. L. et al. Neoadjuvant Therapy for Melanoma: A U.S. Food and Drug Administration-Melanoma Research Alliance Public Workshop. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, v. 27, n. 2, p. 394–401, 15 jan. 2021.
- MURAKAMI, N. et al. Therapeutic advances in COVID-19. **Nature Reviews. Nephrology**, 17 out. 2022.
- MURRAY, G. et al. Response to “Reduction in skin cancer diagnosis, and overall cancer referrals, during the COVID-19 pandemic”. **The British Journal of Dermatology**, v. 184, n. 3, p. 580–581, mar. 2021.
- MUZIC, J. G. et al. Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 6, p. 890–898, jun. 2017.
- NARDIN, C. et al. Increase in American Joint Committee on Cancer Stage at Diagnosis for Patients with Skin Cancers after the COVID-19 Lockdown. **Acta dermato-venereologica**, v. 102, p. adv00630, 18 jan. 2022.
- NASR, I. et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021. **The British Journal of Dermatology**, v. 185, n. 5, p. 899–920, nov. 2021.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH; COVID-19 TREATMENT GUIDELINES PANEL. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines**. National Institutes of Health, , 26 set. 2022. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>>. Acesso em: 11 fev. 2022
- NAZZARO, G.; MARZANO, A. V.; BERTI, E. What is the role of a dermatologist in the battle against COVID-19? The experience from a hospital on the frontline in Milan. **International Journal of Dermatology**, v. 59, n. 7, p. e238–e239, jul. 2020.
- NILTON NASSER. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Blumenau, SC, Brasil, de 1980 a 1999. v. 80, n. 4, ago. 2005.
- NILTON NASSER; NILTON NASSER FILHO; RAFAELA LUDVIG LEHMKUHL. Carcinoma espinocelular da pele e das semimucosas: estudo epidemiológico de 31 anos em cidade do sul do Brasil. **Carcinoma espinocelular da pele e das semimucosas: estudo epidemiológico de 31 anos em cidade do sul do Brasil**, v. 90, n. 1, p. 20–25, 2015.
- NOLAN, G. S. et al. The effect of the COVID-19 pandemic on skin cancer surgery in the United Kingdom: a national, multi-centre, prospective cohort study and survey of Plastic Surgeons. **The British Journal of Surgery**, v. 107, n. 12, p. e598–e600, nov. 2020.
- NUNES, D. H. et al. Incidência do carcinoma de células escamosas da pele na cidade de Tubarão (SC) - Brasil nos anos de 2000, 2003 e 2006. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, p. 482–488, out. 2009.
- OUDE MUNNINK, B. B. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. **Science (New York, N.Y.)**, v. 371, n. 6525, p. 172–177, 8 jan. 2021.

- OWEN, S. A. et al. Identification of higher risk thin melanomas should be based on Breslow depth not Clark level IV. **Cancer**, v. 91, n. 5, p. 983–991, 1 mar. 2001.
- PISSA, M.; GULIN, S. J. The incidence of melanoma during the COVID-19 pandemic in a Swedish health care region without lockdown. **JAAD international**, v. 6, p. 82–83, mar. 2022.
- PRINCE, T. et al. SARS-CoV-2 Infections in Animals: Reservoirs for Reverse Zoonosis and Models for Study. **Viruses**, v. 13, n. 3, p. 494, 17 mar. 2021.
- QUEIROZ, M. V. R. DE et al. O Melanoma pode esperar o Fim da Pandemia da Covid-19? **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 4, p. e-052088, 30 set. 2021.
- RAHMAN, S. et al. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 5, p. 601–621, maio 2021.
- RAMAN, R.; PATEL, K. J.; RANJAN, K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. **Biomolecules**, v. 11, n. 7, p. 993, 6 jul. 2021.
- RATUSHNY, V. et al. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 2, p. 464–472, 1 fev. 2012.
- REDONDO, N. et al. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 708264, 2021.
- REN, W. et al. Susceptibilities of Human ACE2 Genetic Variants in Coronavirus Infection. **Journal of Virology**, v. 96, n. 1, p. e0149221, 12 jan. 2022.
- RICCI, F. et al. Delayed melanoma diagnosis in the COVID-19 era: increased breslow thickness in primary melanomas seen after the COVID-19 lockdown. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 34, n. 12, p. e778–e779, dez. 2020.
- RICCI, F.; ABENI, D. Heterogeneity of reports about the impact of the COVID-19 pandemic on melanoma diagnosis. **The British Journal of Dermatology**, v. 187, n. 2, p. 135–136, ago. 2022.
- RICH, H.; O'NEILL, T. Major fall in urgent skin cancer referrals during the COVID-19 outbreak. **Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS**, v. 74, n. 3, p. 644–710, mar. 2021.
- ROHAIM, M. A. et al. Structural and functional insights into non-structural proteins of coronaviruses. **Microbial Pathogenesis**, v. 150, p. 104641, jan. 2021.
- ROSCHER, I. et al. Notice of Retraction and Replacement: Roscher et al. Validating 4 Staging Systems for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Using Population-Based Data: A Nested Case-Control Study. *JAMA Dermatol.* 2018;154(4):428-434. **JAMA dermatology**, v. 154, n. 12, p. 1488–1489, 1 dez. 2018.
- ROSELEUR, J. et al. Skin checks and skin cancer diagnosis in Australian general practice

before and during the COVID-19 pandemic, 2011-2020. **The British journal of dermatology**, v. 185, n. 4, p. 853–855, out. 2021.

RUIZ, E. S. et al. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **JAMA Dermatology**, v. 155, n. 7, p. 819–825, 1 jul. 2019.

RUIZ, E. S. et al. Impact of COVID-19 delays on skin cancer worry and Mohs micrographic surgery for keratinocytic carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, p. S0190- 9622(21)02924–8, 4 dez. 2021.

SANGERS, T. E. et al. Limited impact of COVID-19-related diagnostic delay on cutaneous melanoma and squamous cell carcinoma tumour characteristics: a nationwide pathology registry analysis. **The British journal of dermatology**, 10 fev. 2022.

SANTOS, C. A. D.; SOUZA, D. L. B. Melanoma mortality in Brazil: trends and projections (1998-2032). **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 1551–1561, abr. 2019.

SCHADENDORF, D. et al. Melanoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 1–20, 23 abr. 2015.

SCHADENDORF, D.; HAUSCHILD, A. Melanoma in 2013: Melanoma--the run of success continues. **Nature Reviews. Clinical Oncology**, v. 11, n. 2, p. 75–76, fev. 2014.

SCHMITT, A. R. et al. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. **JAMA dermatology**, v. 150, n. 1, p. 19–24, jan. 2014.

SCHMULTS, C. D. et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. **JAMA dermatology**, v. 149, n. 5, p. 541–547, maio 2013.

SERETIS, K. et al. The impact of treatment delay on skin cancer in COVID-19 era: a case-control study. **World journal of surgical oncology**, v. 19, n. 1, p. 350, 24 dez. 2021.

SHAIN, A. H.; BASTIAN, B. C. From melanocytes to melanomas. **Nature Reviews. Cancer**, v. 16, n. 6, p. 345–358, jun. 2016.

SHANNON, A. B. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on the presentation status of newly diagnosed melanoma: A single institution experience. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 84, n. 4, p. 1096–1098, abr. 2021.

SHARMA, A.; AHMAD FAROUK, I.; LAL, S. K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v. 13, n. 2, p. 202, 29 jan. 2021.

SILVERIO, A. et al. Timing of national lockdown and mortality in COVID-19: The Italian experience. **International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 100, p. 193–195, nov. 2020.

SKAYEM, C. et al. Skin cancer and COVID-19: was the diagnosis safeguarded by teledermatology? a study on 1229 cases. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, 10 abr. 2022.

SLOTMAN, E. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on keratinocyte carcinoma in the Netherlands: Trends in diagnoses and magnitude of diagnostic delays. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV**, v. 36, n. 5, p. 680–687, maio 2022.

SOCOLOVITHC, R. L. et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12, 2020.

SOTT, M. K.; BENDER, M. S.; DA SILVA BAUM, K. Covid-19 Outbreak in Brazil: Health, Social, Political, and Economic Implications. **International Journal of Health Services: Planning, Administration, Evaluation**, v. 52, n. 4, p. 442–454, out. 2022.

STANG, A. et al. Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: comparison across three continents. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 33 Suppl 8, p. 6–10, dez. 2019.

STASI, C. et al. Treatment for COVID-19: An overview. **European Journal of Pharmacology**, v. 889, p. 173644, 15 dez. 2020.

STERN, R. S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model. **Archives of Dermatology**, v. 146, n. 3, p. 279–282, mar. 2010.

SUD, A. et al. Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. **The Lancet. Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1035–1044, ago. 2020.

TAGLIAFERRI, L. et al. Skin cancer triage and management during COVID-19 pandemic. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 34, n. 6, p. 1136–1139, jun. 2020.

TANG, Y. et al. Epidemiology of COVID-19 in Brazil: using a mathematical model to estimate the outbreak peak and temporal evolution. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 1453, 2020.

TEJERA-VAQUERIZO, A. et al. [Estimated Effect of COVID-19 Lockdown on Skin Tumor Size and Survival: An Exponential Growth Model]. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 111, n. 8, p. 629–638, out. 2020.

TEMIZ, S. A. et al. Evaluation of dermatology consultations in the era of COVID-19. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 5, p. e13642, 2020.

THAI, A. A. et al. Biology and Treatment Advances in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Cancers**, v. 13, n. 22, p. 5645, 11 nov. 2021.

THE LANCET. COVID-19 in Brazil: “So what?” **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10235, p. 1461, 2020.

TOKEZ, S. et al. Incidence of Multiple vs First Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on a Nationwide Scale and Estimation of Future Incidences of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **JAMA dermatology**, v. 156, n. 12, p. 1300–1306, 1 dez. 2020.

TOKEZ, S. et al. Cumulative incidence and disease-specific survival of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A nationwide cancer registry study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 86, n. 2, p. 331–338, fev. 2022.

TREGONING, J. S. et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. **Nature Reviews. Immunology**, v. 21, n. 10, p. 626–636, out. 2021.

UNTERLUGGAUER, L. et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2: A 2-center, prospective, case-controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 85, n. 1, p. 202–204, jul. 2021.

URBAN, K. et al. The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990-2017. **JAAD international**, v. 2, p. 98–108, mar. 2021.

VENABLES, Z. C. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on skin cancer incidence and treatment in England, 2020. **The British journal of dermatology**, v. 185, n. 2, p. 460–462, ago. 2021.

VISCONTI, A. et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection during the Delta and Omicron waves in 348 691 UK users of the UK ZOE COVID Study app. **The British Journal of Dermatology**, 22 jul. 2022.

V'KOVSKI, P. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155–170, mar. 2021.

WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 17 mar. 2020.

WATSON, O. J. et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 9, p. 1293–1302, 1 set. 2022.

WEHNER, M. R. Underestimation of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Incidence, Even in Cancer Registries. **JAMA dermatology**, v. 156, n. 12, p. 1290–1291, 1 dez. 2020.

WESTON, G. K. et al. Impact of COVID-19 on melanoma diagnosis. **Melanoma research**, v. 31, n. 3, p. 280–281, 1 jun. 2021.

WHITEMAN, D. C. et al. Melanocytic Nevi, Solar Keratoses, and Divergent Pathways to Cutaneous Melanoma. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 11, p. 806–812, 4 jun. 2003.

WILLENBRINK, T. J. et al. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 3, p. 709–717, set. 2020.

WILSON, M. et al. Advanced basal cell carcinoma: What dermatologists need to know about treatment. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 86, n. 6, p. S14–S24, 1 jun. 2022.

WOLINSKA, A. et al. The impact of COVID-19 on nonmelanoma skin cancer: the experience of an Irish dermatology department. Comment on: “Influence of Covid-19 confinement on the size of malignant skin tumours surgically removed at a Spanish hospital”. **Clinical and experimental dermatology**, 15 abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part**. Disponível em:

<<https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>>. Acesso em: 26 out. 2022.

WU, S. et al. Basal-Cell Carcinoma Incidence and Associated Risk Factors in US Women and Men. **American Journal of Epidemiology**, v. 178, n. 6, p. 890–897, 15 set. 2013.

YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475–481, maio 2020.

YOUSSEF, K. K. et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. **Nature Cell Biology**, v. 12, n. 3, p. 299–305, mar. 2010.

YÜCE, M.; FILIZTEKIN, E.; ÖZKAYA, K. G. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. **Biosensors & Bioelectronics**, v. 172, p. 112752, 15 jan. 2021.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo avaliou o efeito do primeiro ano da pandemia de Covid-19 no diagnóstico de neoplasias cutâneas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os achados desse estudo corroboram a associação negativa entre o número de diagnósticos de neoplasias cutâneas e a magnitude dos surtos de Covid-19, e demonstram que o primeiro ano da pandemia levou a um acúmulo de lesões que deixaram de ser diagnosticadas nesse período.

Em contraste ao que foi inicialmente hipotetizado, a pandemia de Covid-19 não esteve associada a um aumento na proporção de tumores com pior estadiamento clinicopatológico. Embora pareça contraintuitivo, esse achado é similar ao relatado por outros estudos em diferentes regiões do mundo, e sugere que o tempo de atraso diagnóstico associado às medidas de contingência durante a pandemia não foi suficiente para alterar o prognóstico das neoplasias cutâneas a curto prazo. Especulamos que pacientes de alto risco, que estão mais acostumados a realizar consultas de revisão e têm maior ciência da importância do câncer de pele, mantiveram suas revisões clínicas regulares a despeito da pandemia, em contraste a pacientes de baixo risco, que poderiam apresentar maior propensão a adiar sua avaliação dermatológica devido às condições sanitárias. Esse fenômeno pode ter contribuído para a detecção e tratamento mais precoce de neoplasias cutâneas em pacientes de alto risco acompanhados em nossa instituição.

Limitações potenciais do presente estudo incluem ser estudo de centro único em um centro de referência terciário, que pode não ser representativo de outras populações com acesso limitado à atenção especializada. Além disso, o tempo de seguimento de 12 meses pode ter subestimado os resultados observados, uma vez que se espera que casos com maior atraso diagnóstico se apresentem com tumores mais avançados no futuro.

8. PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo serve como base para a elaboração de análises secundárias para a expansão do entendimento da gama de efeitos da pandemia de Covid-19 sobre a prática da Dermatologia no Brasil e no mundo. A análise de subgrupos que possam ser mais vulneráveis aos efeitos deletérios da pandemia (p. ex. fototipos mais altos, pacientes imunossuprimidos e transplantados, etc.) pode ser interessante para que se estabeleçam prioridades de atenção, podendo até justificar ações de rastreamento em grupos de maior risco.

No intuito de aumentar a sensibilidade de modificações adversas no prognóstico dos pacientes diagnosticados com neoplasias cutâneas durante a pandemia, poder-se-á utilizar desfechos substitutos validados, como a avaliação de achados histológicos específicos (p. ex. Breslow em milímetros, microssateliteose, índice mitótico e micro-ulceração para cMM). Além disso, o aumento do tempo de recrutamento de pacientes durante a pandemia além do período de 12 meses do atual estudo ajudaria na detecção de casos com os maiores tempos de atraso diagnóstico e terapêutico, que poderiam apresentar neoplasias mais avançadas e com pior prognóstico.

Finalmente, para a avaliação completa do cenário brasileiro, seria interessante o estabelecimento de colaborações nacionais para a realização de estudo multicêntrico envolvendo centros de regiões com diferentes perfis socioeconômicos. O melhor entendimento dos efeitos da pandemia em áreas não-Covid-19 é essencial para o estudo e formulação de estratégias de enfrentamento que busquem minimizar a morbimortalidade por todas as causas durante os períodos de crise no país e no mundo.

9. ANEXO - STROBE CHECKLIST

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

| | Item No | Recommendation | Page No |
|------------------------------|----------------|--|----------------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract | 66 |
| | | (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found | 6 |
| Introduction | | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported | 67 |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses | 67, 68 |
| Methods | | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper | 68 |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection | 68 |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants | 68 |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable | 68 |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group | 68 |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias | 68 |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at | 68 |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why | 68 |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding | 68 |
| | | (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions | 68 |
| | | (c) Explain how missing data were addressed | 68 |
| | | (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy | NA |

| | | | |
|--------------------------|-----|--|----|
| | | (g) Describe any sensitivity analyses | NA |
| Results | | | |
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed | 71 |
| | | (b) Give reasons for non-participation at each stage | NA |
| | | (c) Consider use of a flow diagram | NA |
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders | 70 |
| | | (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest | 70 |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures | 70 |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included | 70 |
| | | (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized | 70 |
| | | (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period | NA |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses | 70 |
| Discussion | | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives | 77 |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias | 77 |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence | 77 |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results | 77 |
| Other information | | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based | 66 |

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.