



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE

LESÕES PIGMENTADAS DA MUCOSA ORAL: ESTUDO RETROSPECTIVO

RIO DE JANEIRO

2020

DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE

LESÕES PIGMENTADAS DA MUCOSA ORAL: ESTUDO RETROSPECTIVO

Dissertação apresentada ao Programa do Mestrado Profissional da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Augusto Benevenuto de Andrade

Rio de Janeiro

2020

CIP - Catalogação na Publicação

A3451 Albuquerque, Danielle Mendes da Silva
Lesões Pigmentadas da Mucosa Oral: Estudo
Retrospectivo / Danielle Mendes da Silva
Albuquerque. -- Rio de Janeiro, 2020.
44 f.

Orientador: Bruno Augusto Benevenuto de Andrade.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Faculdade de Odontologia, Programa
de Pós-Graduação em Odontologia, 2020.

1. Lesões Pigmentadas. 2. Mucosa Oral. 3. Estudo
Retrospectivo. I. Andrade, Bruno Augusto Benevenuto
de, orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em 31 de julho de 2020, considerou a candidata Danielle Mendes da Silva

Albuquerque aprovado.

Prof. Dr. Bruno Augusto Benevenuto de Andrade – Prof. Adjunto de Patologia Oral
Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral – FO /UFRJ

Prof. Dr. Mário José Romãnach Gonzalez Sobrinho – Prof. Adjunto de Patologia Oral
Departamento de Patologia e Diagnóstico Oral – FO /UFRJ

Prof. Dra. Mônica Simões Israel
Faculdade de Odontologia - UERJ

A Ata da Defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Carlos Alberto e Sheila (*In
memorian*) pelos grandes ensinamentos da vida.

Ao meu marido, Daniel, pela motivação de cada
dia para buscar sempre meu crescimento
profissional.

A toda minha família, por todo apoio e carinho
de sempre.

AGRADECIMENTOS

Nesses dois anos do Mestrado Profissional, de muito estudo, esforço, empenho e dedicação, gostaria de agradecer a algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este sonho. Por isso, quero aqui, deixar registrada a importância que essas pessoas tiveram nesta conquista através dos meus sinceros agradecimentos. Primeiramente preciso agradecer a **Deus**, por estar sempre ao meu lado, me guiando, iluminando cada passo meu e me abençoando. Obrigada por me dar a fé e a força necessária para lutar e enfrentar todos os obstáculos, sem nunca desistir. Agradeço aos meus pais, **Carlos Alberto** e **Sheila**, pelos esforços que sempre fizeram para que eu pudesse alcançar todos os meus sonhos e pelo amor incondicional que vocês têm por mim. Ao meu pai, agradeço por ser meu exemplo de superação, que me ensina a cada derrota e frustração a ser uma pessoa melhor. À minha mãe, que mesmo não mais presente fisicamente ao meu lado, agradeço por ser minha força diária para que eu supere todas as dificuldades encontradas na minha trajetória. Ao meu marido, **Daniel**, agradeço por toda compreensão, ao ser privado em muitos momentos da minha companhia e atenção, e pelo profundo apoio, me estimulando nos momentos mais difíceis. À toda minha **Família**, obrigada por sempre desejarem o melhor para mim, e principalmente pelo amor imenso que todos vocês têm por mim. Meu agradecimento e gratidão especial, ao Prof. Dr. **Bruno Augusto Benevenuto de Andrade**, meu orientador, pelo profissional e pessoa brilhante que é. Obrigada por toda a sua dedicação, e por tudo que fez para me ajudar e orientar, sempre acreditando e confiando em mim. Agradeço também os professores Dra. **Aline Corrêa Abrahão**, Dr. **Mário José Romãach Gonzalez Sobrinho** e Dra. **Michelle Agostini** por participarem de todo meu processo de aprendizagem e estarem sempre dispostos a ajudar e contribuir com conselhos e sugestões. Agradeço à **Faculdade de Odontologia da UFRJ**, por me acolherem tão bem e a todos os professores envolvidos nesse processo de crescimento profissional. Agradeço toda a equipe da **Faculdade de Odontologia de Piracicaba (UNICAMP)** que esteve envolvida nesse

projeto, cujos esforços e auxílio tornaram possível a concretização deste sonho. Essa vitória é de todos vocês, deixo aqui registrada minha eterna gratidão.

RESUMO

Albuquerque, Danielle Mendes da Silva. **Lesões Pigmentadas da Mucosa Oral: Estudo Retrospectivo**. 2020. Dissertação (Mestrado Profissional em Clínica Odontológica) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Janeiro.

As lesões pigmentadas são incomuns na mucosa oral e apresentam uma grande variedade etiológica, assim os estudos que investigam a distribuição dessas lesões são importantes para melhorar o conhecimento clínico, auxiliando no diagnóstico e tratamento desse grupo de lesões. O objetivo deste estudo foi analisar a distribuição de lesões pigmentadas da mucosa oral em uma população do sudeste brasileiro. Foi realizado um estudo transversal retrospectivo descritivo. As lesões pigmentadas da mucosa oral foram recuperadas dos arquivos de diagnósticos histopatológicos de dois serviços de patologia oral e maxilofacial nos estados de São Paulo e Rio de Janeiro, Brasil, durante um período de 45 anos (1974-2019). Os dados clínicos e diagnósticos de cada caso foram recuperados e incluídos em um banco de dados Microsoft Excel®. Das 77.074 lesões diagnosticadas neste período, 761 (0,99%) representavam lesões pigmentadas da mucosa oral, incluindo 351 (46,1%) melanocíticas e 410 (53,9%) lesões não melanocíticas, com maior incidência no sexo feminino (73,2%) entre a quarta e sétima décadas de vida. A tatuagem por amálgama (53,6%) representou a lesão mais comum, seguida pela mácula melanótica (18,3%) e pigmentação racial (10,8%). A mucosa jugal foi o local mais acometido (25,2%), seguido pela crista alveolar (14,5%) e gengiva (11,8%). Outras lesões pigmentadas incluíram nevo, pigmentação pós-inflamatória, melanoma, melanoacantoma, melnose do fumante, pigmentação induzida por drogas e tumor neuroectodérmico melanótico da infância. Os resultados encontrados foram essenciais para se estabelecer uma relação entre os dados clinicopatológico. Acredita-se que, diante de poucos estudos retrospectivos de grandes séries de lesões pigmentadas da mucosa oral na literatura, esses resultados podem contribuir para um melhor entendimento a respeito da prevalência desse grupo de lesões.

Palavras-Chave: Lesões Pigmentadas, Distúrbios da Pigmentação, Mucosa Bucal, Cavidade Oral.

ABSTRACT

Albuquerque, Danielle Mendes da Silva. **Lesões Pigmentadas da Mucosa Oral: Estudo Retrospectivo**. 2020. Dissertação (Mestrado Profissional em Clínica Odontológica) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica, Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Janeiro.

Pigmented lesions are uncommon in the oral mucosa and have a wide etiological variety, so studies that investigate the distribution of these lesions are important to improve clinical knowledge, aiding in the diagnosis and treatment of this group of lesions. The aim of this study was to analyze the distribution of pigmented lesions of the oral mucosa in a southeastern Brazilian population. A retrospective descriptive cross-sectional study was performed. Pigmented lesions of the oral mucosa were recovered from the files of histopathological diagnoses of two oral and maxillofacial pathology services in the states of São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil over a 45-year period (1974-2019). The clinical data and the diagnoses of each case were retrieved and included in a Microsoft Excel® database. From 77.074 lesions diagnosed in this period, 761 (0.99%) represented pigmented lesions of the oral mucosa, including 351 (46.1%) melanocytic and 410 (53.9%) non-melanocytic lesions, with a higher incidence in females (73.2%) between the fourth and seventh decades of life. Amalgam tattoo (53.6%) represented the most common lesion, followed by melanotic macule (18.3%) and racial pigmentation (10.8%). The buccal mucosa was the most commonly affected site (25.2%), followed by the alveolar ridge (14.5%), and gingiva (11.8%). Other pigmented lesions included nevus, post inflammatory pigmentation, melanoma, melanoacanthoma, smoker's melanosis, drug-induced pigmentation, and melanotic neuroectodermal tumor of infancy. The results found were essential to establish a relationship between clinical and pathological data. It is believed that, given the few retrospective studies of large series of pigmented lesions of the oral mucosa in the literature, these results may contribute to a better understanding of the prevalence of this group of lesions.

Key Words: Pigmented Lesions, Pigmentation Disorders, Mucous Mouth, Oral Cavity.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Diagnóstico e distribuição por gêneros de 761 lesões orais pigmentadas	35
Tabela 2 – Distribuição por faixa etária (década de vida) de 761 lesões orais pigmentadas	36
Tabela 3 – Distribuição das 761 lesões orais pigmentadas de acordo com a localização	37
Tabela 4 – Distribuição anatômica, sexo, faixa etária de 761 lesões melanocíticas e não melanocíticas	38
Figura 1 – Lesões pigmentadas orais detectadas no estudo	39
Figura 2 – A. Distribuição das 761 lesões pigmentadas orais de acordo com o grupo (década de vida) B. E principal local de envolvimento.	40

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Desenvolvimento	24
Artigo. A retrospective analysis of oral pigmented lesions from a Brazilian southeastern population.	
3. Conclusão	41
4. Referências Bibliográficas	42
5. Anexos	44
Anexo 1. Comitê de Ética em Pesquisa	

INTRODUÇÃO

A coloração da mucosa oral humana não é uniforme e pode apresentar diferentes graus de variações cromáticas, que são influenciados pelo grau de queratinização, pela atividade melanogênica, pelo número de melanócitos, pela vascularização e pelo tipo de tecido submucoso. Tais condições podem ser observadas tanto em condições fisiológicas quanto em condições patológicas (1,2).

O termo “Lesões Pigmentadas” é designado a um grande grupo de lesões ou condições que provocam mudança de cor dos tecidos orais e são comumente encontrados na cavidade oral, incluindo desde alterações fisiológicas, à manifestações de doenças sistêmicas, e ainda a presença de neoplasias malignas (2,3).

As pigmentações da cavidade oral podem ser classificadas em dois grupos de acordo com a sua origem: endógena ou exógena. Sendo assim, as pigmentações de origem endógena são produzidas pelas próprias células do corpo, como por exemplo, melanina, hemoglobina, hemossiderina e caroteno. Nesse grupo, as lesões de origem melanocíticas são as mais frequentes. Já as pigmentações de origem exógena ocorrem quando um corpo estranho é inserido na mucosa oral (3,4). As lesões associadas à melanina, incluem as pigmentações raciais, associadas ao fumo, máculas melanocíticas, nevos melanocíticos, pigmentações pós-inflamatórias e melanoma. Enquanto as lesões não associadas à melanina, compreendem as pigmentações relacionadas ao sangue e as pigmentações metálicas (1).

As lesões melanocíticas tem origem nos melanócitos, que foram identificados pela primeira vez no epitélio oral por Becker, em 1927. Os melanócitos estão comumente localizados na camada basal do epitélio da epiderme e de superfícies mucosas e geralmente encontram-se intercalados entre os queratinócitos basais. Os dendritos melanocíticos se estendem entre os queratinócitos adjacentes, e assim a melanina é transportada e transmitida

para essas células epiteliais. A principal função do melanócito maduro é o processo de melanogênese, através do qual a célula produz e fornece pigmento de melanina (1).

Acredita-se, que na pele a melanina apresente ação citoprotetora contra os efeitos nocivos da luz solar e eliminação de alguns compostos citotóxicos (1), entretanto, no epitélio oral o papel dos melanócitos ainda permanece incerto (5). Vários estímulos, como por exemplo, traumas, alterações hormonais, medicações, processos inflamatórios e radiação podem contribuir para o aumento da produção de melanina (1).

Diante do exame clínico de um paciente com a hipótese de uma lesão pigmentada, a queixa principal e a história da doença atual são de extrema importância durante a avaliação, assim como a história médica e odontológica. A história da doença atual deve incluir o início e a duração da lesão, a presença de hiperpigmentação cutânea associada, a presença de sinais e sintomas sistêmicos, o uso de medicamentos e o hábito ou não de fumar (3).

O profissional deve realizar os exames intraoral e extraoral com a finalidade de avaliar o número, a distribuição, o tamanho, a forma e a cor da lesão. Em geral, as lesões benignas apresentam as bordas regulares, são simétricas, pequenas e com coloração uniforme, podendo ser planas ou ligeiramente elevadas. Em contrapartida, as lesões malignas, tendem a apresentar bordas irregulares, coloração variada e ulceração na sua superfície. A diascopia, as radiografias e os exames laboratoriais podem ser utilizados com o objetivo de auxiliarem no diagnóstico, no entanto a biópsia deve ser realizada, sempre que possível, para descartar qualquer tipo de suspeita de malignidade (3).

As membranas mucosas da cavidade oral saudáveis apresentam uma coloração que alterna em vários tons de vermelho. Sendo assim, quando alguma mudança na coloração é observada, e áreas de pigmentação podem ser visualizadas, o diagnóstico torna-se um desafio, diante da grande variedade de diagnósticos, inclusive de neoplasias malignas. (6). Sendo assim

é de suma importância o conhecimento das características das lesões pigmentadas para um correto diagnóstico e tratamento precoce, quando necessário (2,7).

A seguir será realizada uma breve revisão de literatura a respeito das lesões pigmentadas mais frequentemente encontradas na cavidade oral.

1) Tatuagem por Amálgama

A tatuagem por amálgama é definida como uma lesão pigmentada exógena que ocorre na cavidade oral, geralmente decorrente da introdução inadvertida de partículas de amálgama em tecidos orais, podendo ser confundida com uma lesão melanocítica (2,8). Pode ocorrer durante a realização ou remoção de uma restauração de amálgama, em que os fragmentos podem ser inseridos através de uma abrasão prévia, área de extração ou sulco gengival (9).

Clinicamente as lesões podem ser únicas ou múltiplas, e apresentam-se como máculas indolores, de coloração variando do azul ao preto, de tamanho variável de alguns milímetros a mais de 1 cm. Predominantemente são mais encontradas na gengiva e mucosa alveolar, mas também pode ser encontrada no palato duro, na mucosa jugal e no assoalho de boca (2,8).

O diagnóstico dessa lesão é baseado normalmente nas observações clínicas, associado à presença ou história de restaurações por amálgama. As radiografias periapicais também podem ser úteis para o diagnóstico, já que em alguns casos se pode evidenciar o material radiopaco correspondente ao amálgama. Sendo assim, uma vez a lesão diagnosticada como tatuagem por amálgama, não há necessidade de tratamento. Mas em casos de dúvidas de diagnóstico, a biópsia deve ser indicada (2,8).

2) Pigmentação Fisiológica (Melanose Racial)

A pigmentação fisiológica racial da mucosa oral é a alteração mais frequentemente encontrada nos indivíduos, especialmente em indivíduos da raça negra, asiática, mediterrânea e seus descendentes, sem predileção por gênero (1,4,8). A pigmentação pode ser observada em indivíduos de qualquer idade, entretanto, a prevalência aumenta com a idade (9).

A pigmentação é resultado do aumento da produção de melanina pelos melanócitos, e não do aumento do número de melanócitos (8,9,10). Ocorre uma deposição dos grânulos de melanina, produzidos pelos melanócitos dispostos entre as células epiteliais, na camada basal do epitélio, que podem ser observados em todos os níveis do epitélio. O grau de pigmentação depende da atividade dos melonoblastos (4,11). Embora a pigmentação melânica seja o tipo mais comum, outros agentes foram identificados como responsável pela mudança de cor dos tecidos gengivais, como o caroteno, a hemoglobina e a oxihemoglobina (11).

Clinicamente caracteriza-se por uma pigmentação melânica multifocal e difusa (4), com coloração que pode variar de marrom claro a preto, ocorrendo mais comumente na gengiva inserida, entretanto, também pode ser encontrada em qualquer região da cavidade oral, incluindo os lábios, palato, língua e ponta das papilas fungiformes no dorso da língua (1,8,10). Este tipo de pigmentação é adquirido geneticamente, assim a quantidade e distribuição dos grânulos são determinadas por vários genes (4). A pigmentação pode aumentar com a idade e a sua intensidade pode ser influenciada pelo tabagismo, hormônios e medicações sistêmicas (10).

Durante a gravidez ou em mulheres que fazem uso de contraceptivos orais também pode ocorrer pigmentação da mucosa oral, com coloração marrom-clara e que acomete principalmente a região de mucosa gengival e mucosa jugal, entretanto é uma alteração

temporária. Essa hiperpigmentação é decorrente do aumento de estrogênio e progesterona que estimulam os melanócitos (6).

O diagnóstico da pigmentação fisiológica normalmente é realizado clinicamente, e um dos critérios clínicos de avaliação é a observação da lesão se manifestando de forma bilateral na mucosa oral. Confirmada a hipótese de pigmentação fisiológica não há necessidade de tratamento, a menos que envolva questões estéticas (1,4,8,10). É importante ressaltar a exclusão de outras causas de pigmentação melânica, como a Síndrome de Peutz-Jeghers, a Doença de Addison e a pigmentação relacionada à droga (8).

3) Melanose do Fumante

A melanose do fumante é resultado do aumento da pigmentação da melanina em indivíduos fumantes, mais comumente fumante de cigarros. Acredita-se que a pigmentação seja causada pelo aumento da produção de melanina em resposta ao calor ou à exposição à fumaça do tabaco (8).

Clinicamente apresenta-se como uma pigmentação difusa, de formato irregular distribuída na gengiva vestibular da bateria labial anterior, embora qualquer local possa ser afetado (5). No caso de fumantes de cachimbo, a melanose é observada na mucosa jugal ou na comissura labial. Existe uma predileção pelo gênero feminino, provavelmente pela presença dos hormônios femininos, como o estrogênio (8).

O diagnóstico é realizado através da correlação entre os achados clínicos com o histórico de tabagismo do paciente. As áreas de pigmentação aumentam com o consumo do tabaco, por isso os indivíduos devem ser encorajados a parar. Assim a remoção dessa lesão não é indicada caso o paciente não cesse completamente o hábito de fumar (4). A melanose do fumante não requer tratamento, e o seu desaparecimento tem sido descrito após a cessação do hábito de fumar (1,6,10).

4) Mácula Melanótica Oral

A mácula melanótica oral, também conhecida como melanose focal, é uma lesão relativamente comum na cavidade oral, resultante do aumento da produção e deposição de melanina na camada basal, na lâmina própria ou em ambas (1,2,8,9) pelos melanócitos, que se apresentam normais em número e distribuição (12). Pode acometer qualquer indivíduo, sem predileção por raça (9), mas apresenta uma leve predileção por adultos do gênero feminino, entre a quarta e quinta década de vida (1,2,5,8).

Clinicamente são lesões assintomáticas, bem circunscritas, de coloração uniforme variando do azul ou marrom a preto, com menos de 1 cm de diâmetro. Geralmente são lesões únicas, mas lesões múltiplas também podem ser encontradas (1,2,5,8). Nesses casos de múltiplas lesões devem ser descartadas a Síndrome de Peutz-Jeghers, a Doença de Addison, doenças sistêmicas e uso de agentes farmacológicos, como os medicamentos antimaláricos. Múltiplas máculas melanóticas também foram relatadas em pacientes infectados pelo HIV (6,12).

Acomete principalmente o lábio inferior, mas também podem ser encontradas em qualquer região da cavidade oral, como a mucosa jugal, a gengiva e o palato (1,2,5,8). A lesão labial é denominada de mácula melanótica labial e a lesão intraoral uma mácula melanótica oral (12).

O diagnóstico é baseado tanto na apresentação clínica quanto nas características microscópicas, que demonstram o aumento da deposição de melanina, predominantemente na camada basal (8). Nenhum tipo de tratamento é indicado, tendo em vista que essa lesão não apresenta potencial de transformação maligna. Entretanto, como pode mimetizar lesões iniciais do melanoma, uma biópsia é sempre indicada com a finalidade de confirmação diagnóstica (2,8).

5) Melanoacantoma Oral

O melanoacantoma oral, ou também conhecido por melanoacantose, é definido como uma pigmentação adquirida benigna incomum da mucosa oral. É caracterizada pela hiperplasia dos queratinócitos espinhosos e melanócitos dendríticos (2,9). Acomete principalmente indivíduos negros, do gênero feminino, entre a terceira e quarta décadas de vida (1,2,5,6,8).

Clinicamente a lesão apresenta-se como uma pigmentação macular assintomática, mal definida e de rápida evolução, com coloração podendo variar de marrom a preto (5,8,12). As lesões normalmente são solitárias, embora o envolvimento bilateral ou multifocal também possa ocorrer. O local mais acometido é a mucosa jugal, podendo ser também encontrado no lábio, gengiva e mucosa alveolar (2).

A etiologia do melanoacantoma oral ainda é incerta, apesar do trauma ter sido relatado como um fator predisponente em alguns casos (5,8). Apesar de apresentar um crescimento rápido, podendo alcançar grandes dimensões em poucas semanas, acredita-se que o melanoacantoma oral tenha uma natureza reacional (1).

Contrastando com grande parte das lesões benignas que apresentam um crescimento lento, a biópsia incisional é indicada nesses casos, com a finalidade de descartar outras entidades, como o melanoma. Uma vez estabelecido o diagnóstico, não há necessidade de tratamento posterior, pois as lesões tendem a regredir espontaneamente após a realização da biópsia (2,5,6,12). Caso sua resolução não ocorra espontaneamente, os corticóides tópicos podem ser benéficos (9).

6) Nevos Melanocíticos

Os nevos referem-se às malformações da pele e mucosa, podendo ser de natureza congênita ou de desenvolvimento. Podem surgir a partir do epitélio de superfície ou de qualquer

variante do tecido conjuntivo subjacente. O nevo mais comum é denominado de Nevo Melanocítico Adquirido (2).

O Nevo Melanocítico Adquirido representa uma proliferação benigna e localizada de células provenientes da crista neural, denominadas de melanócitos. Na pele começam a se desenvolver durante a infância e grande parte das lesões está presente antes da quarta década de vida, com leve predileção em pacientes de pele branca e do gênero feminino. A maioria das lesões está distribuída acima da cintura, e a região de cabeça e pescoço é um sítio comum de acometimento, entretanto, lesões intraorais são incomuns (2).

Clinicamente apresentam-se como máculas pigmentadas ou pápulas indolores, com coloração variando de marrom a preto ou azul. São mais comuns de serem encontrados na cavidade oral no palato duro, na gengiva, na mucosa jugal e no lábio. Acredita-se que a maioria dos nevos melanocíticos intraorais seja adquirida e não congênita (1,2,5,12).

São classificados em juncionais, compostos e intramucosos. Nos nevos juncionais, ocorre uma proliferação de melanócitos benignos ao longo da camada basal, sendo clinicamente observada através de uma mácula bem delimitada, de coloração variando do marrom ao negro, com menos de 6mm de diâmetro. Nos nevos compostos, a proliferação dos melanócitos benignos ocorre na camada basal e na lâmina própria, sendo então clinicamente observada como uma pápula levemente elevada, de consistência macia e superfície lisa e coloração variando do marrom ao amarelo-acastanhado. E nos nevos intramucosos, os melanócitos estão localizados na lâmina própria, sem nenhum componente juncional, sendo assim, tendem a perder sua pigmentação e sua superfície pode ser tornar papilomatosa (2,8).

Os nevos intraorais mais comuns são os nevos intramucosos. O nevo azul é o segundo tipo mais comum, e acomete principalmente mulheres, entre a segunda e quarta décadas de vida. Clinicamente apresenta-se como uma mácula ou pápula pequena, de coloração variando

do azul ao preto, mais comumente encontrada no palato. (5,8). O nevo azul não é derivado dos melanócitos da camada basal, geralmente as células lesionais são provenientes do tecido conjuntivo, o que confere a lesão uma coloração azulada. Existem variantes histológicas do nevo azul, a mais prevalente na cavidade oral é denominada nevo azul comum. Também pode ser encontrado nevo azul celular, que tende a apresentar uma forma mais agressiva e maior taxa de recorrência (5,10).

A excisão cirúrgica conservadora é o tratamento de escolha, com baixa possibilidade de recidiva. Nos casos dos nevos intraorais a biópsia é sempre indicada, já que podem mimetizar um melanoma em fase inicial (2). No caso de nevos melanocíticos cutâneos estudos demonstram que os melanomas surgem de lesões pigmentadas preexistentes, no entanto, o potencial maligno dos nevos orais ainda não foi determinado. Entretanto, como ambas as lesões ocorrem com mais frequência no palato, os nevos podem representar a pigmentação preexistente que é relatada como precedendo o desenvolvimento de melanomas orais (12).

7) Melanoma Oral

O melanoma oral é um tumor extremamente raro que ocorre em decorrência da proliferação descontrolada de melanócitos presentes na camada basal da mucosa oral. Corresponde a menos de 1% de todas as neoplasias malignas da cavidade oral, entretanto, os melanomas de pele correspondem a terceira neoplasia maligna mais comum, apesar de serem menos agressivos (2). Apesar de raro, a ocorrência do melanoma na mucosa oral é a principal razão pela qual as lesões pigmentadas requerem uma biópsia para confirmação do diagnóstico (5).

Clinicamente apresenta-se como uma mácula, placa ou nódulo, de coloração enegrecida e bordas geralmente irregulares. Sua coloração normalmente é irregular, variando de tons de marrom ao negro, branco, vermelho ou azul, dependendo da profundidade da pigmentação por

melanina (2). Entretanto, em alguns casos, os melanomas podem ser amelanóticos, já que suas células não são capazes de produzir melanina, devido a baixa proliferação celular (2,5,12). Geralmente na cavidade oral afeta mais indivíduos do gênero masculino, entre a quarta e sétima década de vida. Acomete principalmente o palato, seguido da gengiva, entretanto outros locais também podem ser afetados, como o assoalho de boca e a mucosa bucal (2).

As lesões podem ser classificadas em assintomáticas de crescimento lento ou como uma massa de crescimento rápido, provocando dor, ulceração, sangramento e destruição óssea. O método diagnóstico do melanoma oral mais utilizado é através da análise microscópica pela coloração de hematoxilina e eosina, entretanto, nos casos de melanoma amelanótico, a imunohistoquímica também é utilizada através dos marcadores S-100, HMB-45 e Melan-A (2).

Metástases estão frequentemente presentes nos linfonodos regionais ou à distância, nos pulmões ou no fígado. O tratamento consiste em ressecção radical e conseqüentemente na remoção dos linfonodos cervicais regionais, e a radioterapia e quimioterapia também tem sido associadas com o objetivo de melhorar o resultado a longo prazo (13). Entretanto, apesar de todos os tratamentos disponíveis, o melanoma oral apresenta um prognóstico muito ruim, com taxa de sobrevivência de 10% a 20% aos cinco anos (8).

8) Pigmentação Pós-Inflamatória

A pigmentação pós-inflamatória é uma condição caracterizada pela deposição de pigmento em áreas subjacentes a inflamação ou injúrias prévias. Na cavidade oral é comumente observada em pacientes que apresentam condições inflamatórias crônicas, principalmente o líquen plano oral. Mas também pode ocorrer em pacientes com pênfigo, penfigóide e doença periodontal crônica (1,3,5,10,14,15).

Sua etiologia ainda é incerta, entretanto, é um fenômeno decorrente da deposição de melanina no tecido conjuntivo (15). Acomete com mais frequência indivíduos de pele escura (1,3,5).

Clinicamente o pigmento pode ser focal ou difuso e irregular, mas na maioria das vezes apresenta-se regional às lesões liquenóides (5). Podem ser observadas áreas pigmentadas de coloração variando do marrom ao preto adjacente às lesões reticulares, erosivas ou vesiculares (3,10).

O tratamento consiste no controle da condição inflamatória subjacente, no caso de indivíduos sintomáticos, geralmente com o uso de corticosteróides tópicos. A pigmentação pós-inflamatória pode ou não evoluir com a resolução da inflamação liquenoide, podendo levar até vários meses para desaparecer por completo (15).

ARTIGO**A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ORAL PIGMENTED LESIONS FROM A BRAZILIAN SOUTHEASTERN POPULATION****Running title:** Oral pigmented lesions from Brazil

Danielle Mendes da Silva Albuquerque¹, John Lennon Silva Cunha², Ana Luiza Oliveira Corrêa Roza², Lady Paola Aristizabal Arboleda³, Alan Roger dos Santos Silva⁴, Marcio Ajudarte Lopes⁴, Pablo Agustin Vargas⁴, Jacks Jorge⁴, Oslei Paes de Almeida⁴, Aline Corrêa Abrahão⁵, Michelle Agostini⁵, Mário José Romãnach⁵, Bruno Augusto Benevenuto de Andrade⁵

¹DDS, MSc student. Department of Oral Diagnosis and Pathology, School of Dentistry, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

²DDS, MSc student. Department of Oral Diagnosis, Piracicaba Dental School, University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

³DDS, PhD student. Department of Oral Diagnosis, Piracicaba Dental School, University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

⁴DDS, PhD. Department of Oral Diagnosis, Piracicaba Dental School, University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

⁵DDS, PhD. Department of Oral Diagnosis and Pathology, School of Dentistry, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

Corresponding author: Department of Oral Diagnosis and Pathology, Federal University of Rio de Janeiro School of Dentistry. Av. Carlos Chagas Filho 373, Prédio do CCS, Bloco K, 2º andar, Sala 56. Ilha da Cidade Universitária, Rio de Janeiro/RJ. 21.941-902. Phone: +55 21 39382087. E-mail: augustodelima33@hotmail.com

ABSTRACT

Background: Pigmented lesions are uncommon in the oral mucosa, and studies investigating the incidence and types of these lesions are desired to improve the diagnostic knowledge of clinicians. The aim of this study was to analyze the distribution of oral pigmented lesions in a southeastern Brazilian population.

Material and Methods: A retrospective descriptive cross-sectional study was performed. Oral pigmented lesions were retrieved from the files of two oral and maxillofacial pathology services in the states of São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil over a 45-year period (1974-2019). The clinical data and the diagnoses of each case were retrieved and included in a Microsoft Excel® database.

Results: From 77.074 lesions diagnosed in this period, 761 (0.99%) represented pigmented lesions of the oral mucosa, including 351 (46.1%) melanocytic and 410 (53.9%) non-melanocytic lesions, with a higher incidence in females (73.2%) between the fourth and seventh decades of life. Amalgam tattoo (53.6%) represented the most common lesion, followed by melanotic macule (18.3%) and racial pigmentation (10.8%). The buccal mucosa was the most commonly affected site (25.2%), followed by the alveolar ridge (14.5%), and gingiva (11.8%). Other pigmented lesions included nevus, post-inflammatory pigmentation, melanoma, melanoacanthoma, smoker's melanosis, drug-induced pigmentation, and melanotic neuroectodermal tumor of infancy.

Conclusions: The current findings were similar to previous studies with minor differences due methodology and characteristics of the services from where lesions were retrieved. The knowledge of these data may contribute to a better understanding of oral pigmented lesions and assist clinicians to better recognize and manage them.

Key words: pigmented lesions, pigmentation, melanin, amalgam, oral cavity

INTRODUCTION

Pigmented lesions of the oral cavity are uncommon and might have a melanocytic or a nonmelanocytic origin (1,2). They can be classified clinically into focal pigmentations such as oral melanotic macule, amalgam tattoo, melanocytic nevus, melanoacanthoma, melanotic neuroectodermal tumor of infancy, melanoma, and multifocal or diffused pigmentations, including entities such as physiologic (racial) pigmentation, drug-induced hyperpigmentation, smoking-associated melanosis, post-inflammatory pigmentation, heavy metal pigmentation, and melanosis associated with systemic diseases (3-14).

Although oral pigmentations such as racial pigmentation and smoker's melanosis can be commonly found, the diagnosis cannot always be established based only on clinical examination, particularly because of the varied appearance of these pigmented lesions (3,4). According to literature, the prevalence of oral pigmentations provided from biopsies comprises less than 2% of all oral diagnoses (1). The knowledge of oral pigmented lesions through epidemiologic studies can help to better understand their prevalence, incidence and evolution and determine eventual regional and global differences (3-5).

There are few large sample studies of oral pigmented lesions published in the English-language literature to date, with only one of them being conducted in Brazil (1). The objective of this study is to report a large series and analyze the distribution of oral pigmented lesions retrieved from two reference centers on oral and maxillofacial pathology of southeastern region of Brazil.

MATERIAL AND METHODS

In the present study, a retrospective analysis of oral pigmented lesions was conducted from the archives of two Brazilian oral and maxillofacial pathology services: Department of Oral Diagnosis, School of Dentistry of Piracicaba, University of Campinas (UNICAMP); and Department of Oral Diagnosis and Pathology, School of Dentistry of the Federal University of

Rio de Janeiro (UFRJ) over a 45-year period (from January 1974 to December 2019). Diagnoses, age, gender, and anatomical location of each case were retrieved from the services files and tabulated in Microsoft Excel®. All cutaneous cases, including lip lesions involving the skin, were excluded from the study. The search of oral pigmented lesions included amalgam tattoo, oral melanotic macule, racial pigmentation, junctional nevus, compound nevus, intramucosal nevus, blue nevus, nevus (not specified), linear verrucous nevus, post-inflammatory pigmentation, melanoma, melanoacanthoma, smoker's melanosis, drug-induced pigmentation, and melanotic neuroectodermal tumor of infancy.

Descriptive and quantitative data analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean, median, and standard deviation values. Categorical variables were expressed as the absolute number of cases and percentage values. Fisher's exact test was used to evaluating the association between clinical and demographic characteristics, adopting a p-value of ≤ 0.05 and 95% confidence interval. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki for study involving human subjects and was approved by the Ethical Committee of the Federal University of Rio de Janeiro (process no: 29651420.5.0000.5257).

RESULTS

The two oral and maxillofacial pathology services received 77.074 surgical specimens between 1974-2019, of which 761 represented pigmented lesions of the oral mucosa (0.99%), including 351 (46.1%) melanocytic and 410 (53.9%) non-melanocytic lesions, distributed among fifteen diagnosis (Figures 1-4).

The majority of patients were female (n=557, 73.2%) with an overall female:male ratio of 2.7:1 (Table 1). Most lesions occurred in patients between the fourth and seventh decades of life (Figure 2A), with a mean age of 47.6 ± 17.5 years (range 0-93 years). Table 2 shows the distribution of each pigmented lesion, according to the age of patients. Regarding the

anatomical site, the buccal mucosa was the most commonly affected, with a frequency of 25.2% (n=192), followed by the alveolar ridge (n=110, 14.5%), and gingiva (n=90, 11.8%) (Figure 2B). Both melanocytic and non-melanocytic lesions predominated in the buccal mucosa (22.2% and 27.8%, respectively) (Table 3).

Among the melanocytic lesions (n=351), melanotic macule was the most frequent (n=139; 39.6%), followed by racial pigmentation (n=82, 23.4%), and intramucosal nevus (n=30, 8.5%) (Table 1). Considering only the intraoral nevi (n=76), the following morphological subtypes were found: intramucosal (n=30, 39.5%), blue nevus (n=29, 38.2%), compound (n=9, 11.8%), junctional (n=3, 3.9%), and nevus (not specified; n=4, 5.3%). In addition, a rare case of linear verrucous epidermal nevus with involvement of the oral mucosa was found. The melanocytic lesions were diagnosed mainly between the fourth and fifth decades of life (Figure 2A); however, the age ranged from 0 to 87 years, with an average age of 44.0 years (SD±19.6) (Table 2). Most cases occurred in the buccal mucosa (n=78, 22.2%), followed by lower lip (n=74, 21.1%), and hard palate (n=63, 17.9%) (Table 3) of female patients (n=245; 69.8%), with a female:male ratio of 2.3:1.

Regarding the non-melanocytic lesions (n=410), amalgam tattoo was the most frequent (n=408, 99.5%), followed by drug-induced pigmentation associated with chronic chloroquine therapy, but with only 2 cases (Table 1). The age ranged from 8 to 93 years, with a mean age of 50.6 years (SD±14.8) (Table 2). Most cases also occurred in the buccal mucosa (n=114, 27.8%) and alveolar ridge mucosa (n=85, 20.7%) in female patients (n=312; 76.1%), with a female:male ratio of 2.7:1 (Tables 2 and 3).

When melanocytic vs. non-melanocytic lesions were compared, the buccal mucosa was the most affected site mainly by non-melanocytic lesions ($p<0.0001$). Also, the non-

melanocytic lesions were more common in adult and older patients ($p < 0.0001$); results were statistically significant (Table 4).

DISCUSSION

This study provides for the first time a comprehensive analysis of oral pigmented lesions in a population from the states of São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil, and to the best of our knowledge, this is the largest oral pigmented lesions series reported in Brazil and the second in the English-language literature (1,3-5). The study of Buchner et al. (4) had a larger sample of 773 cases, but only focusing solitary melanocytic oral lesions. Pigmented lesions affecting oral mucosa are relatively uncommon in oral pathology specialized diagnostic centers representing about 1-2% of all histopathological specimens, also demonstrating a wide variability of entities recognized (1,3-5). In the current series oral pigmented lesion corresponded to 0,99% of all cases.

Amalgam tattoo represented the most common oral pigmented lesion in the present study, followed by melanotic macule and racial pigmentation. Similar results were also observed by Tavares et al. (1) which also found amalgam tattoo to be the most common entity (46.3%), followed by melanotic macule (22.9%), and oral nevi (20.5%). It must be considered that oral mucosa racial pigmentation and smoker's melanosis are diagnosed clinically and not biopsied. Therefore there is an underestimation of the incidence of these lesions when the study is based of pathological specimens as performed in this report. For example, Hassona et al. (3) reported a clinical study evaluating 1.275 patients, and found that 30.3% showed some oral pigmentation, mainly represented by racial pigmentation (39.9%) and smoker's melanosis (32.9%), while amalgam tattoo (18.9%), melanotic macule (5.7%), post-inflammatory pigmentation (1.6%), medications or systemic diseases (0.52%), heavy metal deposition (0.26%), and nevus (0.26%) were also detected but in lower prevalence.

Interestingly, most lesions with exception of blue nevus, linear verrucous epidermal nevus and melanotic neuroectodermal tumor of infancy were more common in women. The higher prevalence of oral pigmented lesion in female in our series (73.2%) has also been previously reported (1,3,4,14). The female predominance may be consequence of the awareness with their oral health, since a higher frequency of females is found in adult populations, possibly representing the higher concern demonstrated by females than males (3,4). Additionally, no studies evaluating the role of estrogen or progesterone in the pathogenesis of oral pigmented has been evaluated to date.

Amalgam tattoo is a relatively common finding in the oral mucosa that represents introduction of dental amalgam particles into soft tissue during restorative or surgical procedures, and usually manifests as an isolated bluish or black macule in various areas of the mucosa (11,13). In the present study, amalgam tattoo was mainly found in females between the fourth and sixth decade of life, with lesions mainly in the buccal mucosa and alveolar ridge, which are in accordance with previous reports that showed about 65% of all patients were females, with a mean age of 43–47 years (13). As amalgam tattoo may clinically resemble oral nevi or eventually melanoma, microscopic examination is usually required, which can explain the high prevalence of the lesion in the present study. Interestingly, the declining frequency of amalgam tattoo in recent years certainly is associated with the use of esthetical restorative materials.

Oral melanotic macule is a small, well-circumscribed, brown-to-black pigmentation that occurs commonly on the lips and gingiva, followed by the palate and buccal mucosa in a wide range of age, showing predilection for females (2-4). In the present study, 139 cases of melanotic macules were identified, mainly on the lower lip of females in the fifth decade of life. The study of Buchner et al. (4) reported the largest sample of oral melanotic macule in the literature, with 665 cases, mainly found at lower vermilion border, gingiva, and palate. Patients'

ages vary considerably, and the fifth decade was the most affected, and the female-to-male ratio was 1.9:1 (4). These features are in accordance with the present study.

Oral melanocytic nevi is a benign neoplasm composed of cells derived from the neural crest, called nevus cells, being less common in the oral mucosa than on the skin, and histologically classified into junctional, compound, intramucosal and common blue nevus (12,14). In the present study intramucosal nevi were the most common type, followed by blue nevi and compound nevi. Junctional nevi were relatively uncommon. Interestingly a case of linear verrucous epidermal nevus was observed. The most common site was the hard palate, followed by the buccal mucosa mainly in females in the fourth decade of life. According to previous studies, the intramucosal is the most common type of oral nevi, accounting for approximately 60% of all cases, and are most commonly found in the palate and buccal mucosa, with patients diagnosed at their third and fourth decades of life (1,12,14).

Inflammatory diseases, such as oral lichen planus, pemphigus, pemphigoid or chronic periodontal disease can cause mucosal pigmentation, so called post-inflammatory pigmentation that can be seen more frequently in dark-skinned individuals (2,10). Clinically, multiple brown to black pigmented areas are noted adjacent to reticular, erosive or vesicular lesions, characterized by increased production of melanin by the melanocytes and accumulation of melanophages in the subepithelial connective tissue (2). Generally, the resolution of the inflammatory process allows the improvement of oral pigmentation (2). In the present study it was observed 23 cases occurring mainly in females in their fourth and seventh decades of life, like observed in previous studies (2,10).

Oral melanoacanthoma is a rare acquired pigmented lesion characterized by dendritic melanocytes dispersed throughout an acanthotic epithelium, being the buccal mucosa and gingiva the most common location (9). It is considered to be a reactive process unrelated to the neoplastic melanoacanthoma of the skin (2). The oral lesions generally regress after removal of

traumatic irritants or after biopsy (9). About 45 cases of oral melanoacanthoma have been reported in the literature and according to Buchner et al. (4) and Carlos-Bregni et al. (9) lesions mainly affected the buccal mucosa of female patients in their fourth decade of life as also observed in our cases. To the best of our knowledge our study showed the highest number of oral melanoacanthoma among all oral pigmented series presented in the English-language literature (1,4,9).

Although the majority of oral pigmented lesions are benign and require minimal intervention, it should be recognized that oral malignant tumors do occur. Oral melanoma is a rare lesion formed by malignant melanocytes, comprising 0.4-1.8% of all melanomas and 0.5% of oral malignancies, being more common in the palate and gingiva of female adult patients (8). Most oral melanomas are heavily pigmented clinically and microscopically, but some are amelanotic and immunohistochemistry for S-100 protein, HMB-45 and Melan-A can be helpful to confirm the diagnosis of these cases (8). In the present study, 16 cases of oral melanoma were identified with demographic and clinical data similar to previous studies (1,8).

In summary, this is the largest series of oral pigmented lesions reported in Brazil and the first study evaluating a population from the states of São Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. Amalgam tattoo, melanotic macule and racial pigmentation were the most common oral lesions, occurring mainly in women between the fourth and seventh decades and affecting mainly particularly the buccal mucosa and the alveolar ridge. Since retrospective studies of large series of oral pigmented lesions are scarce in the literature, these data may contribute to the better understanding by oral pathologists, clinicians and different medical specialists who first deal with these patients. Finally, this study demonstrated that distribution of oral pigmented lesions is similar to previous series, with minor differences that may be consequence of methodological approach and characteristics of the services from where lesions were retrieved.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Tavares TS, Meirelles DP, de Aguiar MCF, Caldeira PC. Pigmented lesions of the oral mucosa: A cross-sectional study of 458 histopathological specimens. *Oral Dis.* 2018; 24:1484-91.
2. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17:e919-24.
3. Hassona Y, Sawair F, Al-Karadsheh O, Scully C. Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. *Int J Dermatol.* 2016; 55:1005-13.
4. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2004; 33:550-7.
5. Müller S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther.* 2010; 23:220-9.
6. Fernandes PM, Elias RA, Santos-Silva AR, Rocha AC, Vargas PA, Lopes MA. Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy: a Clinicopathological Case Report. *Braz Dent J.* 2018; 29:400-4.
7. de Andrade BA, Fonseca FP, Pires FR, Mesquita AT, Falci SG, Santos-Silva AR, et al. Hard palate hyperpigmentation secondary to chronic chloroquine therapy: report of five cases. *J Cutan Pathol.* 2013; 40:833-8.
8. de-Andrade BA, Toral-Rizo VH, León JE, et al. Primary oral melanoma: a histopathological and immunohistochemical study of 22 cases of Latin America. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17(3):e383-8.

9. Carlos-Bregni R, Contreras E, Netto AC, Mosqueda-Taylor A, Vargas PA, Jorge J et al. Oral melanoacanthoma and oral melanotic macule: a report of 8 cases, review of the literature, and immunohistochemical analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12:e374-9.
10. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105:606-16.
11. Buchner A, Hansen LS. Amalgam pigmentation (amalgam tattoo) of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 268 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980; 49:139-47.
12. Buchner A, Leider AS, Merrell PW, Carpenter WM. Melanocytic nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 130 cases from northern California. *J Oral Pathol Med*. 1990; 19:197-201.
13. Owens BM, Johnson WW, Schuman NJ. Oral amalgam pigmentations (tattoos): a retrospective study. *Quintessence Int*. 1992; 23:805-10.
14. Ferreira L, Jham B, Assi R, Readinger A, Kessler HP. Oral melanocytic nevi: a clinicopathologic study of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 120:358-67.

Table 1. Diagnosis and gender distribution of 761 oral pigmented lesions.

Melanocytic lesions	n=761	% ^a	% ^b	Male		Female	
				n	%	n	%
Melanotic macule	139	39.6	18.3	38	10.8	101	28.8
Racial pigmentation	82	23.4	10.8	26	7.4	56	16.0
Nevus							
Intramucosal	30	8.5	3.9	1	0.3	2	0.6
Compound	9	2.6	1.2	4	1.1	5	1.4
Junctional	3	0.9	0.4	4	1.1	26	7.4
Blue nevus	29	8.3	3.8	16	4.6	13	3.7
Linear verrucous nevus	1	0.3	0.1	1	0.3	0	0.0
Not specified	4	1.1	0.5	2	0.6	2	0.6
Postinflammatory pigmentation	23	6.6	3.0	7	2.0	16	4.6
Melanoma	16	4.6	2.1	4	1.1	12	3.4
Melanoacanthoma	11	3.1	1.4	2	0.6	9	2.6
Smoker's melanosis	3	0.9	0.4	0	0.0	3	0.9
Melanotic neuroectodermal tumor of infancy	1	0.3	0.1	1	0.3	0	0.0
Total	351	100	46.1	106	30.2	245	69.8
Non-melanocytic lesions							
Amalgam tattoo	408	99.5	53.6	97	23.7	311	75.9
Drug-induced pigmentation	2	0.5	0.3	1	0.2	1	0.2
Total	410	100	53.9	98	12.9	312	41.0

^aPercent in the group (melanocytic or non-melanocytic); ^bPercent in relation to the total number of cases; ^cMay present non-melanocytic or melanocytic origin.

Table 2. Age group distribution (decade of life) of 761 oral pigmented lesions.

	Age range	Mean age ^a	Age group									Total	
			0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70	NS	n	%
Melanocytic lesions													
Melanotic macule	02-87	47.3	4	6	17	21	19	23	31	13	5	139	18.3
Racial pigmentation	05-85	43.7	4	3	12	15	14	10	12	7	5	82	10.8
Nevus													
Intramucosal	08-69	34.1	1	6	5	9	4	3	2	0	0	30	3.9
Compound	06-52	25.6	2	1	3	0	0	2	0	0	1	9	1.2
Junctional	14-22	19.3	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3	0.4
Blue nevus	11-80	40.6	0	5	3	7	2	5	1	3	3	29	3.8
Linear verrucous nevus	04	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.1
Not specified	27-34	30.0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	4	0.5
Post inflammatory pigmentation	31-67	42.3	0	0	4	5	3	2	5	1	3	23	3.0
Melanoma	25-84	59.9	0	0	1	1	2	2	5	3	2	16	2.1
Melanoacanthoma	07-81	44.1	1	1	1	1	0	3	1	1	2	11	1.4
Smoker's melanosis	55-71	62.3	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	0.4
Melanotic neuroectodermal tumor of infancy	0 (newborn)	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.1
Total	0-87	44.0±19.6	14	23	50	60	44	51	58	29	22	351	46.1
Non-melanocytic lesions													
Amalgam tattoo	08-93	50.6	1	5	25	51	81	103	67	32	43	408	53.6
Drug-induced pigmentation	54-59	56.5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0.3
Total	08-93	50.6±14.8	1	5	25	51	81	105	67	32	43	410	53.9

NS: not specified; ^aYears

Table 3. Distribution of the 761 oral pigmented lesions according to the location.

	Anatomical site													Total		
	Buccal mucosa	Lower lip	Hard palate	Gingiva	Alveolar ridge	Upper lip	Tongue	Soft palate	Palate	Floor of the mouth	Retromolar region	Lip	Tuber	Others	n	%
Melanocytic lesions																
Melanotic macule	19	46	19	17	7	7	7	10	4	1	1	1	0	0	139	18.3
Racial pigmentation	23	22	9	10	6	0	5	2	0	1	1	0	0	3	82	10.8
Nevus																
Intramucosal	14	3	10	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	30	3.9
Compound	3	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	9	1.2
Junctional	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0.4
Blue nevus	1	0	16	2	0	5	0	3	1	0	0	0	0	1	29	3.8
Linear verrucous nevus	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.1
Not specified	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0.5
Post inflammatory pigmentation	9	0	3	5	3	0	0	0	1	2	0	0	0	0	23	3.0
Melanoma	0	3	4	3	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	16	2.1
Melanoacanthoma	3	0	0	1	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	11	1.4
Smoker's melanosis	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0.4
Melanotic neuroectodermal tumor of infancy	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.1
Total	78	74	63	43	25	19	13	15	7	4	3	1	0	6	351	46.1
Non-melanocytic lesions																
Amalgam tattoo	114	2	19	47	85	0	36	9	8	61	24	0	1	2	408	53.6
Drug-induced pigmentation	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.3
Total	114	2	21	47	85	0	36	9	8	61	24	0	1	2	410	53.9

Table 4. Anatomic site, gender, and age group distribution of 761 melanocytic and non-melanocytic lesions.

		Non-melanocytic lesions		Melanocytic lesions		Total		<i>P</i> value
		n	%	n	%	n	%	
Anatomic site	Buccal mucosa	114	59.4	78	40.6	192	25.2	<0.0001 ^a
	Alveolar ridge mucosa	85	77.3	25	22.7	110	14.5	
	Floor of the mouth	61	93.8	4	6.2	65	8.5	
	Gingiva	47	52.2	43	47.8	90	11.8	
	Palate	38	30.9	85	69.1	123	16.2	
	Tongue	36	73.5	13	26.5	49	6.4	
	Retromolar region	24	88.9	3	11.1	27	3.5	
	Others	3	33.3	6	66.7	9	1.2	
	Lips	2	2.1	94	97.9	96	12.6	
Sex	Female	312	56.0	245	44.0	557	73.2	0.0589 ^a
	Male	98	48.0	106	52.0	204	26.8	
Age	19≤	6	14.0	37	86.0	43	5.7	<0.0001 ^a
	≥20	361	55.3	292	44.7	653	85.8	
	NI	43	66.2	22	33.8	65	8.5	

NI: Not informed; %: Percentage; ^a Fisher's exact test.

Figure 1. Oral pigmented lesions detected in the study.

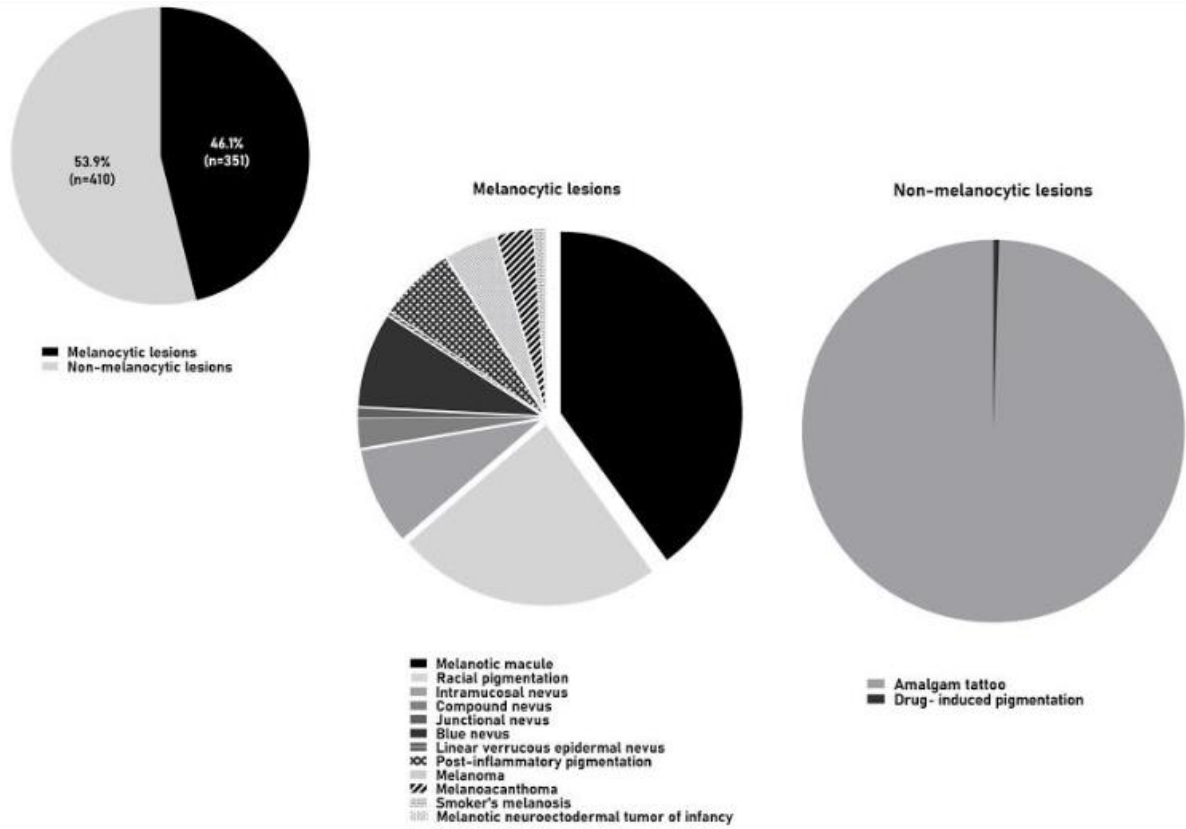
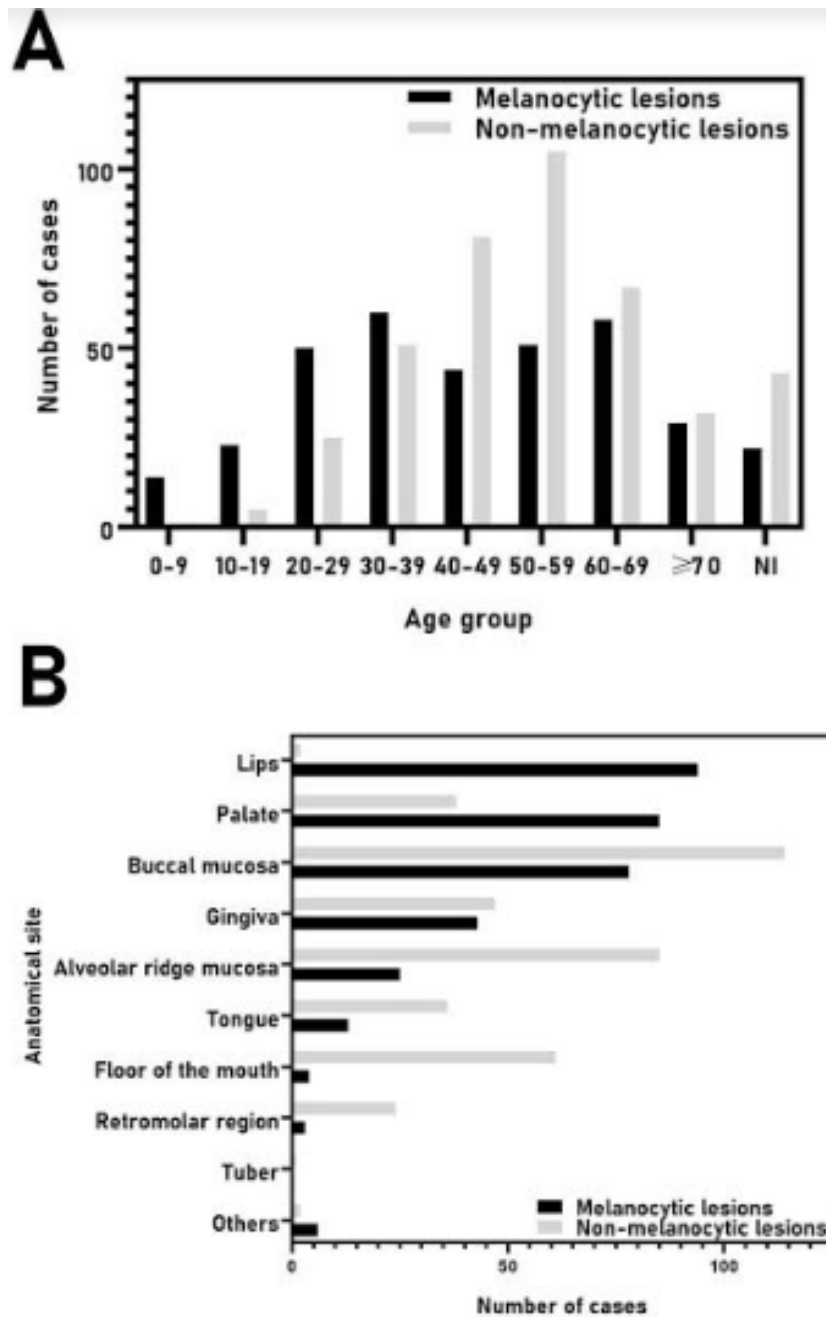


Figure 2. A. Distribution of 761 oral pigmented lesions according to the age group (decade of life) (A) and primary site of involvement (B). NI, not informed.



CONCLUSÃO

As lesões pigmentadas da mucosa oral representam diagnósticos incomuns nos serviços de patologia oral. Tatuagem por amálgama, mácula melanótica, nevo melanocítico e pigmentação racial são as lesões mais comumente encontradas, com predileção pelo gênero feminino entre a quarta e sétima décadas de vida. É de extrema importância o reconhecimento das características clínicas desse grupo de lesões, assim como a realização do exame histopatológico, para um diagnóstico seguro e eficaz, a fim de excluir possíveis lesões malignas.

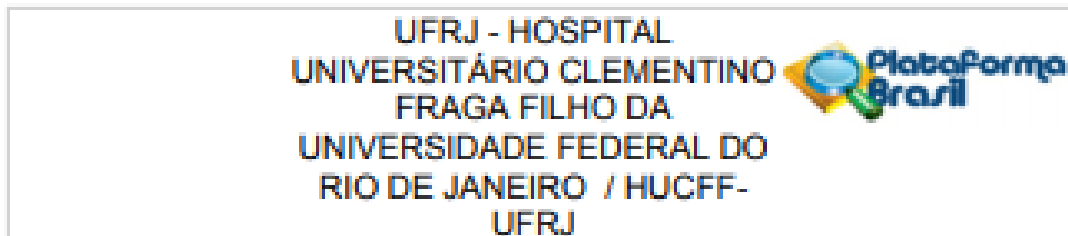
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I. Pigmented lesions of the oral mucosa and perioral tissues: a flow-chart for the diagnosis and some recommendations for the management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(5): 606-616.
2. Vasconcelos RG, Moura IS, Medeiros LKS, Melo DS, Vasconcelos MG. Las principales lesiones ennegrecidas en cavidad oral. *Rev. Cubana Estomatol.* 2014; 51(2): 195-205.
3. Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc.* 2004;70(10): 682-683.
4. Egg NSO, Castro CD'LS, Rodrigues FN, Cury VF. Melanose racial e outras lesões pigmentadas da cavidade bucal - Revisão de literatura. *R. Periodontia.* 2009; 19(3): 49-55.
5. Alawi F. Pigmented lesions of the oral cavity: An Update. *Dent Clin North Am.* 2013; 57(4): 699-710.
6. Hatch CL. Pigmented lesions of the oral cavity. *Dent Clin N Am.* 2005; 49:185-201.
7. Lutz M, Silva DA, Gomes APN. Lesões pigmentadas da mucosa bucal – um estudo retrospectivo. *RFOUPE.* 2012; 17(2): 143-149.
8. Müller S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther.* 2010; 23(3): 220-229.
9. Rosebush MS, Briody NA, Cordell KG. Black and Brown: Non-neoplastic pigmentation of the oral mucosa. *Head Neck Pathol.* 2019; 13(1): 47-55.

10. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17(6): 919-924.
11. Perlmutter S, Tal H. Repigmentation of the gingiva following surgical injury. *Journal of Periodontology*. 1985; 57(1): 48-50.
12. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33:550/557.
13. Beck-Mannagetta J, Hutarev G. Pigmented lesions of the oral mucosa. *Hautarzt*. 2012; 63(9): 704-709.
14. Mirowski GW, Waibel JS. Pigmented lesions of the oral cavity. *Dermatol Ther*. 2003; 15(3).
15. Stoopler ET, Alawi F. Pigmented lesions of the oral mucosa. *Contemporary Oral Medicine*. 2017; 1175-1205.

ANEXOS

1. Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Lesões Pigmentadas da Cavidade Oral e Região Maxilo-Facial: Estudo Retrospectivo

Pesquisador: DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 20651420.5.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.940.980

Apresentação do Projeto:

Protocolo 053-20 recebido em 4.3.2020.

As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1454505.pdf", postado em 04/03/2020.

INTRODUÇÃO

A coloração da mucosa oral humana não é uniforme e pode apresentar diversos graus de variações cromáticas, dependendo do grau de queratinização, atividade melanogênica, número de melanócitos, vascularização e tipo de tecido submucoso. Portanto, a cor fisiológica da mucosa oral pode variar do branco ao vermelho-púrpura em pessoas de pele clara, enquanto que em pessoas de pele escura pode variar do preto ao castanho. O termo "Lesões Pigmentadas" da cavidade oral é designado a um grande grupo de lesões ou condições que provocam mudança de cor dos tecidos orais, que incluem desde alterações fisiológicas, como a pigmentação racial, à manifestações sistêmicas, como é o caso da doença de Addison e ainda a presença de neoplasias malignas, como

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-3480 **Fax:** (21)3938-3481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

**UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO / HUCFF-
UFRJ**



Continuação do Parecer: 3.640.980

Ausência	4_Justificativa_de_isencao_para_TCLE_sem_assinatura.doc	04/03/2020 11:02:54	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_de_isencao_para_TCLE.pdf	04/03/2020 11:02:23	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
Outros	3_Link_curriculos_lattes_pesquisadores.doc	04/03/2020 11:01:21	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
Outros	2_CartadeConcordanciadoDiretor_sem_assinatura.doc	04/03/2020 11:00:44	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de concordância	2_CartadeConcordanciadoDiretor_com_assinatura.pdf	04/03/2020 11:00:01	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	1_Carta_de_apresentacao_sem_assinatura.doc	04/03/2020 10:59:36	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	1_Carta_de_apresentacao_com_assinatura.pdf	04/03/2020 10:59:22	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_preenchida.pdf	21/02/2020 08:27:15	DANIELLE MENDES DA SILVA ALBUQUERQUE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Março de 2020

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255, 7º andar, Ala E
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br