

THALITA SOARES TAVARES

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS LESÕES
PIGMENTADAS DA MUCOSA BUCAL: *ESTUDO
MULTICÊNTRICO NO BRASIL***

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2020**

Thalita Soares Tavares

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS LESÕES
PIGMENTADAS DA MUCOSA BUCAL: *ESTUDO
MULTICÊNTRICO NO BRASIL***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia - área de concentração em Estomatologia.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Carlos Caldeira
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Cássia Ferreira de Aguiar

Belo Horizonte
2020

Ficha Catalográfica

T231c Tavares, Thalita Soares.
2020 Características clínicas e demográficas das lesões
T pigmentadas da mucosa bucal: estudo multicêntrico no Brasil
/ Thalita Soares Tavares. -- 2020.

47 f. : il.

Orientadora: Patrícia Carlos Caldeira.
Coorientadora: Maria Cássia Ferreira de Aguiar.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Pigmentação. 2. Tatuagem. 3. Mucosa bucal. 4. Melanose. I. Caldeira, Patrícia Carlos. II. Aguiar, Maria Cássia Ferreira de. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047

Elaborada por: Miriam Cândida de Jesus - CRB: 6-2727.

Biblioteca Faculdade de Odontologia - FAO UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS LESÕES PIGMENTADAS DA MUCOSA BUCAL -
ESTUDO MULTICÊNTRICO NO BRASIL**

THALITA SOARES TAVARES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, como requisito para obtenção do grau de Mestre, área de concentração Estomatologia.

Aprovada em 17 de julho de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Patrícia Carlos Caldeira – Orientadora
FO-UFMG

Prof(a). Maria Cássia Ferreira de Aguiar -
Coorientadora
FO-UFMG

Prof(a). Karine Duarte da Silva
UFMG

Prof(a). Aline Cristina Batista Rodrigues Johann
PUC-PR

Defesa Homologada pelo Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia em 20/07/2020.

Profa. Isabela Almeida Pordeus
Coordenadora
Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMG

Dedico este trabalho à **Deus**, por me conceder o dom da vida. Aos meus pais, **Do Carmo** e **José Roberto** (*in memoriam*) e a minha irmã **Renata**, por todo apoio e amor incondicional.

AGRADECIMENTO

Primeiramente, agradeço à **Deus**, pois sem ele nada seria possível. Por muitas vezes me carregar no colo, em vários momentos sinto suavemente sua presença e seu agir em minha vida.

À **Profa. Dra. Patrícia Carlos Caldeira**, minha orientadora desde a graduação, pela confiança e oportunidade de desenvolver este projeto. Sua competência, exemplo e amizade durante toda essa trajetória foram fundamentais para meu crescimento profissional e pessoal.

À **Profa. Dra. Maria Cássia Ferreira de Aguiar**, pela coorientação, por todos ensinamentos, atenção, pela alegria que contagia todo o laboratório e por todo carinho, muito obrigada.

Aos meus pais, **Do Carmo** e **José Roberto** (*in memoriam*), por todo amor, pelos ensinamentos de honestidade, simplicidade e humildade levarei pelo resto de minha existência.

À minha irmã, **Renata**, pela companhia fraternal que me acompanha em todas as etapas, sem seu amor, estímulo e conselhos as conquistas não teriam razão.

A toda minha **família**, em especial minha mãe de consideração **Elci e toda sua família** e a tia **Iara**, que de uma forma ou de outra foram importantes nesta etapa da minha vida.

As amigas de laboratório, **Adriana, Mariana e Karine** pelo companheirismo, boa vontade, e por proporcionarem um ambiente de trabalho amigável, colaborativo e respeitoso que tornaram nossos dias mais agradáveis e nossos trabalhos mais prazerosos. Em especial a **Adriana** que contribuiu ativamente para a realização desse trabalho e de tantos outros, além da parceria para a vida.

Aos colegas de pós-graduação, em especial à **Roberta**, que me acompanha desde a graduação, **Maria Sissa, Lauren, Letícia e Leni**, pelo convívio, amizade e por tornarem essa jornada muito mais leve.

As minhas lindas amigas, **Gleydimara, Isabella, Dara, Izabela e Thayane**, que sempre estiveram ao meu lado, torcendo por mim.

Ao programa de **Pós-Graduação** em Odontologia e aos **professores** do programa e da patologia/estomatologia pelos ensinamentos e pela contribuição na minha formação.

Ao **Prof. Dr. Mauro Abreu**, pelo auxílio nas análises estatísticas.

Aos demais professores e alunos que contribuíram para este estudo multicêntrico, **Sandra Beatriz Chaves Tarquínio, Êmile de Moraes, Ana Carolina Uchoa Vasconcelos, Nádia do Lago Costa, Elismauro Francisco Mendonça, Sérgio Vitorino Cardoso, Adriano Mota Loyola, Cassiano Francisco Weege Nonaka, Allany de Oliveira Andrade, Aline Cristina Batista Rodrigues Johann, Arieli Carini Michels, Tatiana Nayara Libório-Kimura e Gerson de Oliveira Paiva Neto** pela disponibilidade e apoio.

À **Mara, Dani e Domênico**, funcionários do laboratório de Patologia, pela atenção.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais pela formação acadêmica. Em especial ao projeto de **Oncologia**, e aos seus discentes, docentes e pacientes que me fazem todos os dias uma pessoa e profissional melhor.

À Coordenação de Pessoal de Nível Superior (**CAPES**), pelo apoio financeiro.

A todos que, de alguma forma, fizeram a diferença ao longo desse ótimo tempo!

“A humildade é o primeiro degrau para a sabedoria.”

São Tomás de Aquino

RESUMO

Este estudo multicêntrico investigou a frequência, as características clínicas e demográficas das lesões pigmentadas da mucosa oral, comparando lesões melanocíticas e não melanocíticas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais sob o parecer nº 3.257.828 e CAAE 55119516.5.0000.5149 e replicado para os Comitês de Ética dos demais centros. Em uma análise retrospectiva de 1952 a 2018, realizada em sete serviços de Patologia Oral do Brasil, dados clínicos e demográficos foram coletados dos registros de biópsia. Modelos de regressão logística binária foram realizados para estimar a *Odds Ratio* - OR não ajustada e ajustada (IC95%), utilizando o programa SPSS versão 19.0. O nível de significância foi estabelecido em 0,05. Foram revisados 177.356 laudos, desses 905 (0,51%) foram lesões pigmentadas orais, sendo 54,5% melanocíticas e 45,5% não melanocíticas. Pacientes menores de 19 anos, com cor de pele não branca (OR = 2,09 IC95% 1,26-3,47), lesão elevada (OR = 4,44 IC 95% 1,63-12,96), de cor marrom (OR = 10,26 IC95% 4,84-21,76), localizada no lábio (OR = 43,62 IC95% 12,47-152,66), palato (OR = 7,24 IC95% 3,65-14,33) e mucosa bucal (OR = 1,98 IC95% 1,08-3,62) têm mais chances de serem melanocíticas do que não melanocíticas ($p < 0,05$). Indivíduos com mais de 20 anos (OR = 0,13 e 0,14; IC95% 0,05-0,36 e 0,05-0,44) e lesões localizadas em soalho bucal (OR=0,17 IC95% 0,03-0,80) têm menos chance de serem lesões melanocíticas do que não melanocíticas ($p < 0,05$). Sexo, sintomas e tamanho não foram associados ao tipo de lesão ($p > 0,05$). Lesões pigmentadas são diagnósticos raros em amostras de biópsia oral. O presente estudo compreende a maior amostra até o momento. Localização da lesão, cor, lesão fundamental, cor da pele e idade são características que podem ajudar o clínico a diferenciar pigmentações orais melanocíticas e não melanocíticas. A diferenciação das pigmentações orais melanocíticas e não melanocíticas pode implicar no manejo dos pacientes, pois na maioria das lesões não melanocíticas é possível dispensar uma biópsia, enquanto as lesões melanocíticas geralmente precisam ser confirmadas pelo exame histopatológico.

Palavras-chave: Pigmentação. Tatuagem. Mucosa bucal. Melanose

ABSTRACT

Retrospective analysis of pigmented lesions of the oral mucosa: A multicenter study

This multicenter study evaluated the frequency, clinical and demographic characteristics of oral pigmented lesions, comparing melanocytic and nonmelanocytic lesions that have been submitted to histopathological analysis in the five regions of the Brazilian territory (North, Northeast, Midwest, Southeast and South). The study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais under the protocol number 3.257.828 and CAAE 55119516.5.0000.5149 and replicated to the Ethics Committees of the other centers. A retrospective analysis from 1952 to 2018, was made on the biopsy files from seven Oral Pathology services in Brazil. Based on the histopathological diagnosis, clinical and demographic data were collected from biopsy charts of all pigmented lesions. Logistic regression was performed to estimate the unadjusted and adjusted Odds Ratio and 95% confidence intervals. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Out of the 177,356 files reviewed, 905 were pigmented lesions, representing 0.51%. Melanocytic lesions were more frequent (54.5%) than nonmelanocytic (45.5%). Melanotic macula (54.1%) and melanocytic nevi (34.1%) were the most frequent lesions among melanocytic lesions. Amalgam tattoo (91.3%) and exogenous pigmentation (7.3%) were the most entities found in nonmelanocytic lesions. Statistically significant association ($p < 0.05$) was found between the type of lesion and age, skin color, fundamental lesion, color, and affected site. Individuals under 19 years, nonwhite (OR=2.09 95% CI 1.26-3.47), a raised lesion (OR=4.44 95% CI 1.63-12.96), with brown color (OR=10.26 95% CI 4.84-21.76) have more chance to represent a melanocytic lesion than a nonmelanocytic ($p < 0.05$). Lesions in lip (OR=43.62 95% CI 12.47-152.66), palate (OR=7.24 95% CI 3.65-14.33) and buccal mucosa (OR=1.98 95% CI 1.08-3.62) had more chance to be melanocytic than nonmelanocytic ($p < 0.05$), while those on the floor of the mouth (OR=0.17 95% CI 0.03-0.80) were more likely to be nonmelanocytic. Sex, symptoms, or size were not associated with type of lesion ($p > 0.05$). Pigmented lesions of the oral mucosa are rare among biopsied lesions. This is the first multicenter study with the largest sample to date. Knowledge about the aspects associated with melanocytic and nonmelanocytic lesions helps the clinician in the differential diagnosis and drives the correct management, since for most nonmelanocytic lesions a biopsy can be let off, whereas melanocytic lesions usually need to be confirmed by histopathological exam. Lesion location, color, fundamental lesion, skin-color and age are features that can help differentiate melanocytic and nonmelanocytic lesions.

Keywords: Pigmentation. Tattoo. Oral mucosa. Melanosis

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrópico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
IC	Intervalo de confiança
OR	<i>Odds Ratio</i>
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	11
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivos específicos	17
3	METODOLOGIA EXPANDIDA	18
3.1	Aspectos éticos	18
3.2	Desenho do estudo	18
3.3	População e seleção da amostra	18
3.4	CrITÉRIOS de inclusão e exclusão	19
3.5	Coleta de dados	19
3.6	Análise dos resultados	19
4	ARTIGO	20
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
	REFERÊNCIAS	42
	ANEXO	45

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As lesões pigmentadas da mucosa bucal formam um grupo heterogêneo de lesões de boca, com diversas etiopatogenias, variando de lesões extremamente comuns e inócuas como a tatuagem por amálgama, a raras e potencialmente letais como o melanoma oral (HATCH, 2005). Elas podem representar variações de normalidade, processos reacionais ou neoplásicos, além de algumas estarem relacionadas a condições sistêmicas (Tabela 1) (EISEN, 2000; GAETA; SATRIANO; BARONI, 2002; GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012; HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015; HATCH, 2005; LENANE; POWELL, 2000; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). Portanto, é essencial compreender as causas da pigmentação da mucosa, analisar através de um levantamento clínico completo, histórico familiar, histórico de ingestão de medicamentos, sintomas sistêmicos de outras doenças concomitantes. O padrão clínico, duração, matiz, crescimento e distribuição das alterações de cor são características importantes para levantar uma hipótese e em alguns casos, a biópsia é fundamental na obtenção do diagnóstico definitivo (HATCH, 2005; KAUZMAN; PAVONE; BLANAS; BRADLEY, 2004; LENANE; POWELL, 2000).

Tabela 1 - Lesões pigmentadas da mucosa bucal

Lesões reacionais/ variações de normalidade
Efélides
Mácula melanótica oral
Melanoacantoma oral
Melanose associada ao fumo
Pigmentação associada a medicamentos
Pigmentação fisiológica / racial
Pigmentação por metais pesados
Pigmentação pós inflamatória
Tatuagem por amálgama
Lesões neoplásicas
Melanoma oral

Nevo azul

Nevo melanocítico adquirido

Tumor neuroectodérmico melanocítico da infância

Doenças sistêmicas associadas a pigmentações bucais

Doença de Addison

Doença de Laugier-Hunziker

Síndrome de Peutz-Jeghers

Fonte: Elaborado pela autora, 2017.

As lesões pigmentadas podem ser classificadas como melanocíticas ou não melanocíticas, e podem se apresentar como única ou múltiplas (EISEN, 2000; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). As lesões melanocíticas tem origem nos melanócitos, nas células névicas e/ou na pigmentação por melanina (GAETA; SATRIANO; BARONI, 2002; KAUZMAN; PAVONE; BLANAS; BRADLEY, 2004; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). Os melanócitos são células dendríticas de origem da crista neural que se encontram fisiologicamente entre os queratinócitos basais do epitélio de revestimento da mucosa bucal, estão distribuídos em toda a cavidade oral, podendo estar presentes em lesões reativas, benignas ou malignas, tais como a pigmentação fisiológica, a melanose do fumante e a mácula melanótica, entre outras (GAETA; SATRIANO; BARONI, 2002; GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012; KAUZMAN; PAVONE; BLANAS; BRADLEY, 2004; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). Já as células névicas são também originadas da crista neural, são encontradas na pele e mucosas e estão envolvidas na patogenia de algumas lesões, como o nevo melanocítico adquirido, nevo azul, dentre outras (GAETA; SATRIANO; BARONI, 2002; KAUZMAN; PAVONE; BLANAS; BRADLEY, 2004; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). A quantidade de melanina é geneticamente determinada, no entanto, produção de hormônios, exposição ao sol, trauma, inflamação e medicamentos normalmente influenciam a quantidade de produção de pigmento (GAETA; SATRIANO; BARONI, 2002; GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012; HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015).

A pigmentação fisiológica e a melanose do fumante representam as alterações melanocíticas difusas mais frequentes (HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015). A pigmentação fisiológica ocorre pelo excesso de produção de

melanina (LENANE; POWELL, 2000), sendo mais comum em indivíduos afro-americanos e pessoas de pele escura. Clinicamente, caracteriza-se por mácula pigmentada, assintomática, normalmente múltipla, localizada principalmente em gengiva (com exceção a borda marginal) e mucosa bucal, seguidos por mucosa labial, língua e palato (ALAWI, 2013; GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012; HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015).

A melanose do fumante é a segunda pigmentação melanocítica difusa mais comum (HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015), sendo caracterizada pelo aumento da produção de melanina induzido pelos componentes do tabaco (ALAWI, 2013). Foi relatada em 21,5% dos fumantes, e está relacionada ao número de cigarros consumidos diariamente (AXELL; HEDIN, 1982; LENANE; POWELL, 2000). Os sítios mais frequentes na cavidade oral são as mucosas labial e bucal, seguidos por gengiva, palato e língua (HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015).

Outras alterações melanocíticas múltiplas que afetam a mucosa bucal são as pigmentações associadas a doenças sistêmicas e síndromes, como a pigmentação associada a doença de Addison e a síndrome de Peutz-Jeghers. A doença de Addison é uma condição rara, com potencial fatal que ocorre pela destruição ou insuficiência da glândula adrenal, acarretando na produção deficiente de hormônios do córtex adrenal, levando a um aumento na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (ALAWI, 2013; SHAH; OH; COFFIN; YAN, 2005). Manifestações associadas a essa doença incluem mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação ou diarreia, perda de peso, hipotensão postural e em cavidade oral uma melanose geralmente difusa, podendo ser localizada, afetando lábios, gengiva, mucosa bucal, palato duro e língua (ALAWI, 2013; GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012; SHAH; OH; COFFIN; YAN, 2005). A síndrome de Peutz-Jeghers é uma alteração genética, caracterizada pelo desenvolvimento de pólipos intestinais com predisposição ao câncer. Máculas pigmentadas múltiplas periorais vistas ao nascimento são características dessa síndrome, e de forma menos frequente, também acometem a cavidade oral (LENANE; POWELL, 2000; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008).

As pigmentações melanocíticas focais mais frequentes são a mácula melanótica e os nevos (BUCHNER; MERRELL; CARPENTER, 2004; TAVARES; MEIRELLES; DE AGUIAR; CALDEIRA, 2018). A mácula melanótica oral é uma área de

hiperpigmentação (BUCHNER; HANSEN, 1979), que manifesta como máculas, pequenas, bem delimitadas, com a cor variando do marrom ao preto. Os sítios mais afetados são os lábios, gengiva, palato e a mucosa bucal (BUCHNER; MERRELL; CARPENTER, 2004). Já os nevos melanocíticos, são tumores benignos raros em cavidade oral, derivados de células névicas que surgem de forma congênita ou adquirida (HATCH, 2005). Sua etiologia é desconhecida, no entanto, acredita-se que estas células frequentemente abrigam alguma mutação oncogênica dos genes que codificam os componentes das vias de sinalização *Ras* (GRAY-SCHOPFER; CHEONG; CHONG; CHOW *et al.*, 2006; MELETI; MOOI; CASPARIE; VAN DER WAAL, 2007; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). Os nevos apresentam subtipos de acordo com a localização das células névicas na mucosa oral, sendo classificados em juncionais quando as células se concentram na junção do epitélio com o tecido conjuntivo, intradérmicos ou intramucosos, quando as células estão restritas a lâmina própria, ou composto quando a proliferação das células névicas ocorre tanto no tecido conjuntivo, quanto no epitélio (BUCHNER; HANSEN, 1987). O subtipo intramucoso é o mais frequente. Nevo azul é um outro tipo de nevos, sendo o segundo mais frequente em cavidade oral. É caracterizado pela proliferação de células fusiformes localizadas no tecido conjuntivo. Ocorre com maior frequência no palato e a idade média de excisão é de 35 anos (EISEN, 2000; KAUZMAN; PAVONE; BLANAS; BRADLEY, 2004). Outros subtipos menos frequentes de nevos incluem o nevo combinado, que é resultado da combinação de dois tipos distintos de nevos e o nevo epitelióide, uma variante do nevo azul (PINTO; RAGHAVENDRA; LEE; DEROSI *et al.*, 2003). Destacam-se ainda, os nevos displásicos, nevos congênitos e nevos de Spitz, que representam lesões melanocíticas benignas, mas que guardam semelhanças histopatológicas ao melanoma (EISEN, 2000; LEOPOLD; RICHARDS, 1968; PINTO; RAGHAVENDRA; LEE; DEROSI *et al.*, 2003).

Pigmentações focais melanocíticas mais raras incluem o melanoacantoma, uma lesão mista com proliferação de melanócitos e queratinócitos. Acredita-se que esta seja uma lesão reativa que apresenta o potencial de aumentar e diminuir de tamanho (GOODE; CRAWFORD; CALLIHAN; NEVILLE, 1983; WHITT; JENNINGS; ARENDT; VINTON, 1988) e o melanoma oral, o neoplasma maligno melanocítico. Melanoma é um tumor raro em cavidade oral, representando menos de 1% de todas as malignidades que afetam a mucosa bucal (HICKS; FLAITZ, 2000). Afeta principalmente indivíduos entre 50 e 80 anos, com predileção por sexo discutida na

literatura, sendo mais frequente em palato (40% de todos os casos) e gengiva (EISEN; VOORHEES, 1991; HICKS; FLAITSZ, 2000; TAKAGI; ISHIKAWA; MORI, 1974). Apesar de raro, o melanoma oral apresenta um prognóstico extremamente reservado, com uma taxa de sobrevivência em 5 anos que varia entre 15 e 20% (HATCH, 2005; HICKS; FLAITSZ, 2000; SMITH; BHATTACHARYYA; COHEN; ISLAM *et al.*, 2016). Além disso, frequentemente a suspeita de um possível melanoma pelo clínico ou paciente, frente a uma lesão pigmentada, é motivo de grande apreensão (HATCH, 2005). O conhecimento sobre características das lesões melanocíticas e não melanocíticas é extremamente útil nesta situação.

As pigmentações também podem ser de origem exógena, classificadas como lesões não melanocíticas. Estas podem ser decorrentes da contaminação por metais pesados, medicamentos ou corpos estranhos, resultando em lesões pigmentadas que variam em tamanho e intensidade, podendo acontecer em toda a cavidade oral (GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012). A tatuagem por amálgama representa a lesão mais comum desse grupo de alterações, e é uma das principais causas de pigmentações em cavidade oral (TAVARES; MEIRELLES; DE AGUIAR; CALDEIRA, 2018). A pigmentação por amálgama é decorrente da introdução indevida de fragmentos do material restaurador na mucosa resultando em uma mácula, assintomática, medindo menos 0,5 cm, variando do marrom acinzentado ao azulado, localizando-se principalmente em gengiva e mucosa alveolar, seguidos por mucosa jugal e soalho bucal (BUCHNER; HANSEN, 1980; MELETI; VESCOVI; MOOI; VAN DER WAAL, 2008). Em menos de 25% dos casos, é possível observar grânulos radiopacos no exame radiográfico que corresponde aos restos do amálgama, entretanto, vale ressaltar que a ausência dessa imagem não exclui a tatuagem como diagnóstico diferencial (BUCHNER; HANSEN, 1980; EISEN, 2000).

Uma vez que as lesões pigmentadas da mucosa bucal podem apresentar aspectos clínicos semelhantes entre si e até mesmo com lesões de outras naturezas, porém com condutas terapêuticas distintas, o diagnóstico diferencial é extremamente importante. Vale ressaltar que qualquer pigmentação em mucosa bucal deve ser cuidadosamente avaliada e diagnosticada, especialmente porque várias lesões indolentes podem mimetizar clinicamente um melanoma em fase inicial que, apesar de raro, apresenta prognóstico extremamente reservado (EISEN, 2000; GONDAK; DA SILVA-JORGE; JORGE; LOPES *et al.*, 2012; HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015; HATCH, 2005; KAUZMAN; PAVONE; BLANAS; BRADLEY, 2004).

Alguns estudos epidemiológicos sobre lesões pigmentadas orais em diferentes populações podem ser encontrados na literatura (BUCHNER; MERRELL; CARPENTER, 2004; FERREIRA; JHAM; ASSI; READINGER *et al.*, 2015; HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015; MELETI; MOOI; CASPARIE; VAN DER WAAL, 2007; OWENS; JOHNSON; SCHUMAN, 1992; TAVARES; MEIRELLES; DE AGUIAR; CALDEIRA, 2018). No entanto, há poucos estudos relatando a frequência e o perfil dos pacientes acometidos por essas alterações e os existentes tratam de relato de casos ou série de casos únicos, ou um subgrupo restrito das pigmentações (BUCHNER; HANSEN, 1979; 1980; 1987; BUCHNER; LEIDER; MERRELL; CARPENTER, 1990; BUCHNER; MERRELL; CARPENTER, 2004; FERREIRA; JHAM; ASSI; READINGER *et al.*, 2015; KAUGARS; HEISE; RILEY; ABBEY *et al.*, 1993; MELETI; MOOI; CASPARIE; VAN DER WAAL, 2007; OWENS; JOHNSON; SCHUMAN, 1992). De uma maneira geral, as lesões pigmentadas da mucosa bucal representam lesões incomuns, porém há poucos estudos relatando sua frequência e o perfil dos pacientes acometidos (HASSONA; SAWAIR; AL-KARADSHEH; SCULLY, 2015).

Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi determinar a frequência das lesões pigmentadas da cavidade oral submetidas a exame histopatológico em sete centros de Patologia Bucal distribuídos nas cinco regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), bem como comparar as características clínicas e demográficas entre as lesões melanocíticas e não melanocíticas. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo multicêntrico sobre lesões pigmentadas da mucosa oral na literatura inglesa e a maior amostra até o momento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar a frequência e comparar as características clínicas e demográficas das lesões pigmentadas da mucosa bucal - melanocíticas e não melanocíticas - submetidas a exame histopatológico.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar o levantamento dos casos das lesões pigmentadas no banco de dados dos Laboratórios de Patologia Bucal da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Universidade Federal de Goiás (UFG), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) e Universidade Federal de Pelotas (UFPel), classificando-as em melanocíticas e não melanocíticas;
- Identificar a frequência das lesões pigmentadas no universo estudado;
- Identificar a frequência de cada lesão pigmentada da boca;
- Identificar e comparar as características demográficas dos pacientes (sexo, idade e cor de pele) entre lesões melanocíticas e não melanocíticas;
- Identificar e comparar as características clínicas das lesões melanocíticas e não melanocíticas (lesão fundamental, tamanho, coloração, localização e sintomatologia).

3 METODOLOGIA EXPANDIDA

3.1 Aspectos éticos

Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFMG sob o parecer de nº 3.257.828 e CAAE 55119516.5.0000.5149 (Anexo), replicado aos Comitês de Ética em Pesquisas das demais instituições participantes. O acesso aos bancos de dados foi autorizado pelas coordenações dos Laboratórios participantes.

3.2 Desenho do estudo

Este foi um estudo multicêntrico, tipo transversal, retrospectivo.

3.3 População e seleção da amostra

A amostra constou de lesões diagnosticadas microscopicamente como uma pigmentação da mucosa bucal, arquivadas em sete centros de Patologia Bucal das 5 regiões territoriais do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) - Tabela 2:

Tabela 2 – Instituições participantes e período de busca das lesões pigmentadas da mucosa bucal

Instituição	Período de busca
Universidade Federal do Amazonas	1984 – 2018
Universidade Estadual da Paraíba	2011 – 2018
Universidade Federal de Goiás	1996 – 2018
Universidade Federal de Minas Gerais	1952 – 2018
Universidade Federal de Uberlândia	1978 – 2018
Universidade Federal de Pelotas	1959 – 2018
Pontifícia Universidade Católica do Paraná	1999 – 2018

Fonte: elaborada pela autora, 2020.

Os casos foram selecionados a partir do diagnóstico histopatológico de lesão pigmentada. Os seguintes termos foram buscados: mácula melanótica oral, mácula, melanoacantoma oral, melanoma oral, melnose associada ao fumo, nevo azul, nevo

melanocítico adquirido, pigmentação fisiológica/racial/étnica, pigmentação por metais pesados, pigmentação pós inflamatória, pigmentação relacionada à medicamentos, tumor neuroectodérmico melanocítico na infância/progonoma, pigmentação relacionada a doenças sistêmicas e síndromes (ex.: doença de Laugier-Hunziker, doença de Addison e síndrome Peutz-Jeghers), tatuagem por amálgama/argirose e pigmentações de origem exógena. Também foi realizada uma pesquisa usando termos gerais, como "pigmentação", "distúrbio de pigmentação" e "pigmentação oral".

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas lesões cujo diagnóstico histopatológico fosse de alguma lesão pigmentada da mucosa bucal. Os registros com diagnóstico histopatológico inconclusivo e lesões cutâneas foram excluídos.

3.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada de maneira independente em cada um dos centros participantes. Previamente à coleta, foi elaborado e enviado para cada centro, um formulário eletrônico padronizado para coleta dos dados.

Os seguintes dados foram coletados das fichas de biópsia: sexo, idade e cor de pele do paciente, localização da lesão, diagnóstico histopatológico, lesão fundamental, tamanho, coloração e sintomatologia. Cada centro devolveu o formulário de coleta de dados preenchido à UFMG, onde foi devidamente conferido.

3.6 Análise dos dados

Os dados coletados foram organizados, tabulados e codificados em um banco único na UFMG, usando o programa Excel® para Windows®. A análise estatística foi realizada através do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®), versão 19.0 (SPSS Inc., Armonk, NY, EUA). Modelos de regressão logística binária foram realizados para estimar a *Odds Ratio* - OR não ajustada e ajustada (IC 95%) para a associação do tipo de lesão (melanocíticas e não melanocíticas) e covariáveis. Cada covariável foi incluída separadamente no modelo de regressão, e a OR não ajustada (IC 95%) foi estimada. As covariáveis com valores de P inferiores a 0,25 foram incluídas no modelo logístico binário final, onde apenas as variáveis que apresentaram valores de P inferiores a 0,05 permaneceram. O teste de Hosmer e Lemeshow verificou a adequação do modelo final.

4 ARTIGO

Os resultados foram escritos em língua inglesa na forma de artigo científico. Artigo submetido ao periódico internacional: *Clinical Oral Investigations* (Qualis A1 - Fator de impacto: 2.453; em 2018).

Melanocytic and nonmelanocytic oral lesions: how can the clinician differentiate them?

Evidence from a multicenter study of 905 cases.

SHORT TITLE: Oral pigmented lesions

ABSTRACT

Objectives: To analyze the frequency, clinical and demographic features of oral melanocytic and nonmelanocytic pigmentations, and to determine which features are associated with each group.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted at seven Brazilian Oral Pathology services. Clinical and demographic data were collected from biopsy records. Binary logistic regression models were performed to estimate the unadjusted and adjusted Odds Ratio - OR (95% CI).

Results: A total of 905 (0.51%) oral pigmented lesions were retrieved, being 54.5% melanocytic and 45.5% nonmelanocytic. Nonwhite patients (OR=2.09 95% CI 1.26-3.47), a raised lesion (OR=4.44 95% CI 1.63-12.96), with brown color (OR=10.26 95% CI 4.84-21.76), located in lip (OR=43.62 95% CI 12.47-152.66), palate (OR=7.24 95% CI 3.65-14.33) and buccal mucosa (OR=1.98 95% CI 1.08-3.62) have more chance to be melanocytic than nonmelanocytic ($p < 0.05$). Individuals over 20 years-old has less chance (OR=0.13 and 0.14; 95% CI 0.05-0.36 and 0.05-0.44) to have melanocytic lesion than a nonmelanocytic ($p < 0.05$). Sex, symptoms, and size were not associated with type of lesion ($p > 0.05$).

Conclusions: Pigmented lesions are rare diagnoses in oral biopsy samples. The present study comprises the largest sample to date. Lesion location, color, fundamental lesion, skin-color, and age are features that can help the clinician differentiating between melanocytic and nonmelanocytic oral pigmentations.

Clinical relevance: Differentiating melanocytic and nonmelanocytic oral pigmentations may imply in the management of patients, as for most nonmelanocytic lesions a biopsy can be let off, whereas melanocytic lesions usually need to be confirmed by histopathological exam.

Keywords: pigmented lesions; amalgam tattoo; nevus; oral mucosa; melanocytic

INTRODUCTION

Oral pigmented lesions are essentially characterized by dark or brown colored alterations in the oral mucosa [1]. They appear as multifocal lesions, when affect more than one site in the oral cavity (e.g., physiologic pigmentation and smoker's melanosis) and focal, when there is only one lesion (e.g., melanotic macule and amalgam tattoo) [2, 3]. Oral pigmented lesions are a heterogeneous group with different etiopathogenesis, represented by physiologic alterations, reactive lesions, malignant neoplasms, systemic conditions, and idiopathic processes [4-12]. Lesions such as physiologic pigmentation and smoker's melanosis are relatively common in the oral cavity [6, 8, 13], whereas solitary melanocytic lesions are rare in the oral mucosa [2].

The pigmentation is classified as melanocytic or nonmelanocytic, according to its origin, endogenous or exogenous respectively. Melanocytic lesions occur due to excessive melanin production, or increased number of melanocytes or proliferation of nevus cells. Melanocytic oral lesions include racial pigmentation, smoker's melanosis, postinflammatory pigmentation, oral melanotic macule, oral nevi, melanoacanthoma, oral melanoma, melanotic neuroectodermal tumor of infancy, and pigmentation related to systemic disorders such as Peutz-Jeghers syndrome, Addison's disease, and Laugier-Hunziker syndrome [8, 10, 14].

Exogenous materials accidentally introduced into the oral mucosa originate nonmelanocytic lesions including amalgam tattoo, heavy metal pigmentation, and exogenous pigmentations. Drug-induced pigmentations can have either melanocytic or nonmelanocytic origin [9, 11, 14, 15].

Since these lesions may have quite similar clinical appearance, their diagnosis can be difficult. Microscopic examination is necessary in some cases, considering that treatment approaches vary [2, 13, 16]. Therefore, the causes of mucosal pigmentation and appropriate evaluation of the patient are the essential knowledge to establish the correct diagnosis [8]. Some epidemiological studies about oral pigmented lesions in different populations can be found in the literature [2, 6, 11, 13, 17-23]. However, most papers are focused on a single type of lesion or a specific subgroup of pigmented lesions, providing restrict demographic information [2, 13, 17-23].

Therefore, the aim of the current research was to analyze the frequency, clinical and demographic features of oral pigmentations, comparing melanocytic and nonmelanocytic lesions. The rationale was

to determine which features are associated with each group, thus helping clinicians differentiating between these lesions. This is relevant because a biopsy is usually necessary for the diagnosis of many melanocytic lesions, whereas the nonmelanocytic pigmentations may be confirmed based on clinical evaluation only. Moreover, the suspicion of an oral melanoma might cause great anxiety to the clinician and patient [7], and knowledge about the features of melanocytic and nonmelanocytic oral pigmentations is extremely relevant in this situation. Additionally, we compared the frequency of oral pigmented lesions amongst the five geographic regions of Brazil. To our knowledge, this is the first multicenter study regarding pigmented lesions of the oral mucosa in the English literature and the largest sample to date.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the Universidade Federal de Minas Gerais (protocol number: 3.257.828 and CAAE 55119516.5.1001.5149). Ethics Committees of all participants' institutions were notified about the approval.

A multicenter, cross-sectional study was conducted following STROBE guidelines. Samples were obtained from seven Oral Pathology services in the five geographical regions of Brazil (North, Northeast, Midwest, South, Southeast): *Universidade Federal do Amazonas* (UFAM), *Universidade Estadual da Paraíba* (UEPB), *Universidade Federal de Goiás* (UFG), *Universidade Federal de Minas Gerais* (UFMG), *Universidade Federal de Uberlândia* (UFU), *Pontifícia Universidade Católica do Paraná* (PUCPR), and *Universidade Federal de Pelotas* (UFPel).

Files were reviewed since the initial period of registration of all services, until December 2018. Cases with histopathological diagnosis of oral pigmented lesions were selected. Researchers from each center performed searches and data collection independently, using a previously standardized electronic table model. The following data were collected: demographic data (sex, skin color, and age), and lesion characteristics (symptoms, fundamental lesion, color, size, and affected site). The filled tables were sent to UFMG, where data were organized into a single dataset to perform statistical analysis.

The terms used for search were: amalgam tattoo, focal argiriosis, argiriosis, amalgam pigmentation, macule melanotic, macule, focal melanosis, nevus, junctional nevus, compound nevus, intramucosal nevus, blue nevus, nevi, subepithelial nevus, racial pigmentation, physiologic pigmentation, ethnic pigmentation, exogenous pigmentation, melanotic neuroectodermal tumor infancy, progonoma, melanoma, oral melanoma, melanoacanthoma, oral melanoacanthoma, smoker's melanosis, smoking-related melanosis, heavy metal pigmentation, postinflammatory pigmentation, drug-induced pigmentation, Addison's disease, Peutz-Jeghers syndrome, and pigmentation associated with systemic diseases. A search was also performed using general terms, such as "pigmentation", "pigmentation disorder", and "oral pigmentation." Cases with an inconclusive histopathological diagnosis and skin lesions were excluded.

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) software, version 19.0 for Windows (SPSS Inc., Armonk, NY, USA), was used for statistics. Binary logistic regression models were carried out to estimate the unadjusted and adjusted Odds Ratio - OR (95% CI) for the association of type of lesion and covariates. Each covariate was included separately in the regression model, and the unadjusted OR (95% CI) was estimated. Covariates with P values of less than 0.25 were included in the final binary logistic model, where only variables that had P values lower than 0.05 remained. Hosmer & Lemeshow test checked the goodness of fit of the final model.

RESULTS

A total of 905 oral pigmented lesions, including 493 (54.5%) melanocytic and 412 (45.5%) nonmelanocytic lesions, were retrieved among 177,356 accessed specimens, rendering a prevalence of 0.51%. The distribution of cases by center is presented in ESM 1 (Online Resource 1).

Lesions included in each group (melanocytic and nonmelanocytic) are shown in ESM 2 (Online Resource 1). The most frequent nonmelanocytic lesions were amalgam tattoo (n= 376; 91.3%) and exogenous pigmentation (n= 30; 7.3%). In the melanocytic group, the melanotic macule (n= 267, 54.1%) and nevus (n=168, 34.1%) were the most prevalent. For melanocytic group, mean age was 40.86 years (\pm 18.9; ranging from near birth (<1) to 90 years). For nonmelanocytic group, mean age was 49.05 \pm 14.5 years (range 6 to 82 years of age). Female: male ratio of 2.5:1 and 3:1 was found for melanocytic and nonmelanocytic lesions, respectively. Further demographic and clinical characteristics are shown in Table 1.

Table 2 shows the factors associated to type of lesion (melanocytic compared with nonmelanocytic). Age, skin color, fundamental lesion, color of lesion and anatomical location were associated with type of lesion ($p < 0.05$). Comparing with patients under 19, those in the age groups 20–59 (OR=0.13 95% CI 0.05-0.36) and older than 60 (OR=0.14 95% CI 0.05-0.44) were less likely to present melanocytic lesions in relation to nonmelanocytic. Nonwhite individuals were more than two times more likely to present melanocytic lesions compared with white ones (OR=2.09 95% CI 1.26-3.47). Raised lesions were more likely to represent melanocytic lesions than flat lesions (OR=4.44 95% CI 1.63-12.96). Brown (OR=10.26 95% CI 4.84-21.76) and pink (OR=7.35 95% CI 1.28-42.28) lesions were more likely to be melanocytic compared to dark ones. Lesions located in lip (OR=43.62 95% CI 12.47-152.66), palate (OR=7.24 95% CI 3.65-14.33) and buccal mucosa (OR=1.98 95% CI 1.08-3.62) were more likely to be melanocytic compared to those located in the gingiva. Contrarily, lesions in the floor of the mouth (0.17 95% CI 0.03-0.80) were less likely to be melanocytic, when compared to those located on the gingiva. Sex, presence of symptoms and size were not associated with type of lesion ($p > 0.05$). The Hosmer & Lemeshow test indicated adequate goodness of fit of the model ($p = 0.174$).

The distribution of cases in Brazilian territory is presented in Fig. 1. Southeast and South regions accounted for the majority of cases (n=733, 81.0%). Melanocytic lesions were more prevalent in North

(64.7%), Northeast (75.5%), and South (65.7%). Nonmelanocytic lesions were slightly more frequent in Southeast (50.5%) and Midwest (52.9%).

DISCUSSION

The diagnosis of pigmented lesions may be a dilemma for clinicians. Undoubtedly, knowledge of the frequency and clinical features of lesions are imperative for a correct diagnosis [4-12, 15]. Characterization of each lesion individually is beyond the aims of this study, though it was explored in a previous publication [11]. Anyways, differentiating melanocytic from nonmelanocytic lesions can be the first step in the diagnosis process. Of relevance, for most nonmelanocytic lesions a biopsy can be let off, whereas melanocytic lesions usually need to be confirmed by histopathological exam.

Type of lesion was associated with anatomical location. Notably, lesions in lip (43.62 times more chance) and palate (7 times more chance) had a great chance of being melanocytic than those located in the gingiva. Lesions in the buccal mucosa also had more chance of being melanocytic, though with a lower magnitude of association (OR=1.98). On the other hand, lesions located on the floor of the mouth are more likely to be nonmelanocytic. The intraoral location of the most frequent entities in each group justifies these associations, and the results are supportive of previous reports [2, 11, 13, 17-23].

Lesion color was also associated with type of lesion. Reasonably, brown lesions had more than 10 times more chance of being melanocytic than black discolorations [2, 6, 8, 11]. This reinforces the relevance of a meticulous clinical examination, with proper light, visual accuracy, and direct inspection of the oral mucosa, in order to correctly classify the pigmentation hue.

The association of fundamental lesion with type of lesion is in accordance with the literature, and showed that raised lesions had 4.44 more chances of being melanocytic than flat lesions [5, 6, 8, 11, 24]. This was an expected result as many melanocytic lesions are benign neoplastic or reactive in nature, and in some of them melanocytes and nevi cells do proliferate [18, 21, 22].

The association between the type of lesion and skin color showed that nonwhite individuals had two times more chance to have a melanocytic lesion than a nonmelanocytic, compared with white patients. Considering the etiopathogenesis of melanocytic lesions (activity and number of melanocytes), nonwhite individuals are expected to be more affected by melanocytic lesions, since group of nonmelanocytic disorders have exogenous causes for pigmentation [8, 10, 11, 14, 24, 25]. Prospective clinical studies are needed to further evaluate the prevalence of oral pigmentation related to skin color.

An association was observed between type of lesion and age. Patients older than 19 years were more likely to present nonmelanocytic lesions than melanocytic ones. Interestingly, the chance of having a nonmelanocytic over a melanocytic lesion is similar in the groups 20 to 59 years (OR=7.7) and older than 60 (OR=7.14). Considering that amalgam tattoo accounted for the vast majority of cases of nonmelanocytic lesions, it seems reasonable to find such association. Indeed, Owens (1992)[23] and Buchner (1980)[20] found 1.7% and 4.6% of amalgam tattoos occurring before 20 years and 13.6% and 18.0% in the elderly, respectively. Additionally, the frequency of benign melanocytic lesions as melanotic macule and nevus in patients under 20 years-old has been reported elsewhere [2, 13, 19].

Sex was not associate with type of lesion, and both, melanocytic and nonmelanocytic lesions, were more frequent in female patients, in accordance with previous reports [2, 11]. Therefore, it seems that the female predominance is more related to social and cultural differences (women seek health care services more than men) [23, 26] than to a prominent participation of estrogen in the pathogenesis of these entities [11]. Anyway, the role of estrogen in the pathogenesis of oral pigmentation needs further clarification.

Similarly, size and symptomatology were not associated with type of pigmentation. Melanocytic and nonmelanocytic lesions usually appeared as a small and asymptomatic alteration, as expected [5-8, 11, 24].

Differences in the relative frequency (percentage) of melanocytic and nonmelanocytic lesions between regions in Brazil were observed in the present research and this may be attributed to differences in the protocols for biopsy requirement among the services. Moreover, the great variability in the absolute frequency of lesions reflects the variability of Oral Pathology services' coverage over the country. Importantly, Brazil has great territorial proportions, being the largest country in South and Latin America, and the fifth largest country in the world [27]. Therefore, multicenter studies like the present one are important to describe a national panorama.

Finally, a low prevalence of oral pigmentations was found in the current research (0.51%), and prevalence of pigmented lesions of the oral mucosa varies greatly among studies (0.86% - 30.2%) [2, 6, 11]. These disparities can be explained by the differences in sample size, study design and lesions evaluated. Of note, higher indexes were reported by clinical studies [6].

Some limitations are attributable to the present study. The prevalence of oral pigmented lesions found here may be underestimated as some lesions are diagnosed clinically, exempting histopathological examination. Another limitation refers to the retrospective nature of the study, leading to some missing data. Finally, we could not retrieve the slides to confirm the diagnoses. Importantly, though the adjusted Odds Ratio performed herein helps diminishing the confounders included in the model, clinicians may keep in mind that other covariates may be acting in each given patient, and this is the reason why diagnosis is a dynamic, active, and knowledge-dependent process. Special attention should be driven to lesions with a suspicion of oral melanoma: individuals in the fourth to seventh decades of life [4, 28, 29], both sexes can be affected [2, 3, 30], lesions in palate and gingiva [4, 8, 28, 29], appearing as a slow-growing, asymptomatic, brown or black macule, with asymmetric or irregular borders [2, 8, 24, 30]. Although rare, oral melanoma has an extremely poor prognosis, with 5-year survival rate between 15 and 20% [7, 28, 30].

CONCLUSION

This multicenter study showed that oral pigmented lesions represent rare diagnosis in Oral Pathology services. Comprising the largest sample to date, this research identified that skin color, age, fundamental lesion, lesion color, and anatomical location are associated with the type of lesion, *i.e.* melanocytic and nonmelanocytic, with variable magnitudes of association. On the other hand, sex, symptoms, and lesion size were not associated with type of lesion. Differences in relative and absolute frequencies over Brazilian territory may reflect regional variations in service coverage and protocols. The knowledge about associated features of melanocytic and nonmelanocytic lesion helps the clinician in the differential diagnosis and drives the correct management, since for most nonmelanocytic lesions a biopsy can be let off, whereas melanocytic lesions usually need to be confirmed by histopathological exam.

DECLARATIONS

ETHICS APPROVAL: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of University Federal de Minas Gerais (May, 22nd, 2019/No. 3.257.828 and CAAE 55119516.5.1001.5149). Ethics Committees of all participants' institutions were notified about the approval.

REFERENCES

1. Laskaris G (2006) Pocket atlas of oral diseases. 2nd ed. pp 81
2. Buchner A, Merrell PW, Carpenter WM (2004) Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 33(9):550-557. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00238.x.
3. Müller S (2010) Melanin-associated Pigmented Lesions of the Oral Mucosa: Presentation, Differential Diagnosis, and Treatment. *Dermatologic therapy* 23(3):220-229 doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01319.x.
4. Eisen D, Voorhees JJ (1991) Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 24(4):527-537.
5. Gondak RO, da Silva-Jorge R, Jorge J, Lopes MA, Vargas PA (2012) Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 17(6):e919-924. doi: 10.4317/medoral.17679.
6. Hassona Y, Sawair F, Al-Karadsheh O, Scully C (2015) Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. *Int J Dermatol* 55(9):1005-1013. doi: 10.1111/ijd.13133.
7. Hatch CL (2005) Pigmented lesions of the oral cavity. *Dent Clin North Am* 49(1):185-201, ix-x. doi: 10.1016/j.cden.2004.07.013.
8. Kauzman A, Pavone M, Blanas N, Bradley G (2004) Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. *J Can Dent Assoc* 70(10):682-683.
9. Lenane P, Powell FC (2000) Oral pigmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14(6):448-465. doi: 10.1046/j.1468-3083.2000.00143.x.
10. Meleti M, Vescovi P, Mooi WJ, van der Waal I (2008) 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* 105(5):606-616. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.07.047.
11. Tavares TS, Meirelles DP, de Aguiar MCF, Caldeira PC (2018) Pigmented lesions of the oral mucosa: A cross-sectional study of 458 histopathological specimens. *Oral Dis* 24(8):1484-1491.
12. Tosios KI, Kalogirou EM, Sklavounou A (2018) Drug-associated hyperpigmentation of the oral mucosa: report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 125(3):e54-e66. doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.006.
13. Kaugars GE, Heise AP, Riley WT, Abbey LM, Svirsky JA (1993) Oral melanotic macules. A review of 353 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76(1):59-61.
14. Gaeta GM, Satriano RA, Baroni A (2002) Oral pigmented lesions. *Clin Dermatol* 20(3):286-288. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00225-0.
15. Alawi F (2013) Pigmented lesions of the oral cavity: an update. *Dent Clin North Am* 57(4):699-710. doi: 10.1016/j.cden.2013.07.006.
16. Sun S, Huang X, Gao L, Zhang Y, Luo J, Zhang S, et al (2017) Long-term treatment outcomes and prognosis of mucosal melanoma of the head and neck: 161 cases from a single institution. *Oral Oncol* 74:115-122. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.09.020.

17. Meleti M, Mooi WJ, Casparie MK, van der Waal I (2007) Melanocytic nevi of the oral mucosa - no evidence of increased risk for oral malignant melanoma: an analysis of 119 cases. *Oral Oncol* 43(10):976-981. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.013.
18. Ferreira L, Jham B, Assi R, Readinger A, Kessler HP (2015) Oral melanocytic nevi: a clinicopathologic study of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120(3):358-367. doi: 10.1016/j.oooo.2015.05.008.
19. Buchner A, Hansen LS (1979) Melanotic macule of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 105 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 48(3):244-249.
20. Buchner A, Hansen LS (1980) Amalgam pigmentation (amalgam tattoo) of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 268 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49(2):139-147.
21. Buchner A, Hansen LS (1987) Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part II: Analysis of 191 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 63(6):676-682.
22. Buchner A, Leider AS, Merrell PW, Carpenter WM (1990) Melanocytic nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 130 cases from northern California. *J Oral Pathol Med* 19(5):197-201.
23. Owens BM, Johnson WW, Schuman NJ (1992) Oral amalgam pigmentations (tattoos): a retrospective study. *Quintessence Int* 23(12):805-810.
24. Eisen D (2000) Disorders of pigmentation in the oral cavity. *Clin Dermatol* 18(5):579-587.
25. Feller L, Masilana A, Khammissa RA, Altini M, Jadwat Y, Lemmer J (2014) Melanin: the biophysiology of oral melanocytes and physiological oral pigmentation. *Head Face Med* 10(1):8. doi: 10.1186/1746-160x-10-8.
26. Belon AP, Lima, MG, Barros, M (2014) Gender differences in healthy life expectancy among Brazilian elderly. *Health Qual Life Outcomes* 12(1):88.
27. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: O Brasil no Mundo (2020) <https://cnae.ibge.gov.br/en/component/content/article/94-7a12/7a12-vamos-conhecer-o-brasil/nosso-territorio/1461-o-brasil-no-mundo.html>. Accessed May 31st, 2020.
28. Hicks MJ, Flaitz CM (2000) Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 36(2):152-169.
29. Takagi M, Ishikawa G, Mori W (1974) Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 34(2):358-370.
30. Smith MH, Bhattacharyya I, Cohen D, Islam NM, Fitzpatrick SG, Montague LJ, et al (2016) Melanoma of the Oral Cavity: An Analysis of 46 New Cases With Emphasis on Clinical and Histopathologic Characteristics. *Head and neck pathology* 10(3):298-305 doi: 10.1007/s12105-016-0693-x.

Table 1 – Demographic and clinical characteristics of 905 cases of the oral pigmented lesions, Brazil, 1952 to 2018.

Variables	Frequency (n= 905)	
	n	%
Sex		
Female	660	72.9
Male	242	26.7
Missing	3	0.3
Skin color		
White	491	44.3
Nonwhite	279	30.8
Missing	135	14.9
Age		
0 - 19	74	8.2
20 - 59	569	62.9
≥ 60	189	20.9
Missing	73	8.1
Symptoms		
No	666	73.6
Yes	18	2.0
Missing	221	24.4
Fundamental lesion		
Flat ^a	541	59.8
Raised ^b	74	8.2
Other	20	2.2
Missing	270	29.8
Lesion size (mm)		
< 5 mm	417	46.1
6 - 10 mm	194	21.4
11 - 15 mm	35	3.9
>16	43	4.8
Missing	216	23.9
Color		
Dark ^c	470	51.9
Brown	170	18.8
Red ^d	119	13.1
Pink ^e	39	4.3
Missing	107	11.8
Anatomical location		
Tongue	21	2.3
Floor of the mouth	34	3.8
Gingiva ^f	341	37.7
Lip	167	18.5
Palate	141	15.6
Buccal mucosa ^g	162	17.9
Other	13	1.4
Missing	26	2.9

^a Flat: includes macule and plaque

^b Raised: includes papule and nodule

^c Dark: includes black, gray, and blue

^d Red: includes red and purple

^e Pink: includes pink and white

^f Gingiva: includes gingiva, alveolar mucosa, alveolar ridge, tuber and retromolar trigon

^g Buccal mucosa: includes buccal mucosa and vestibule

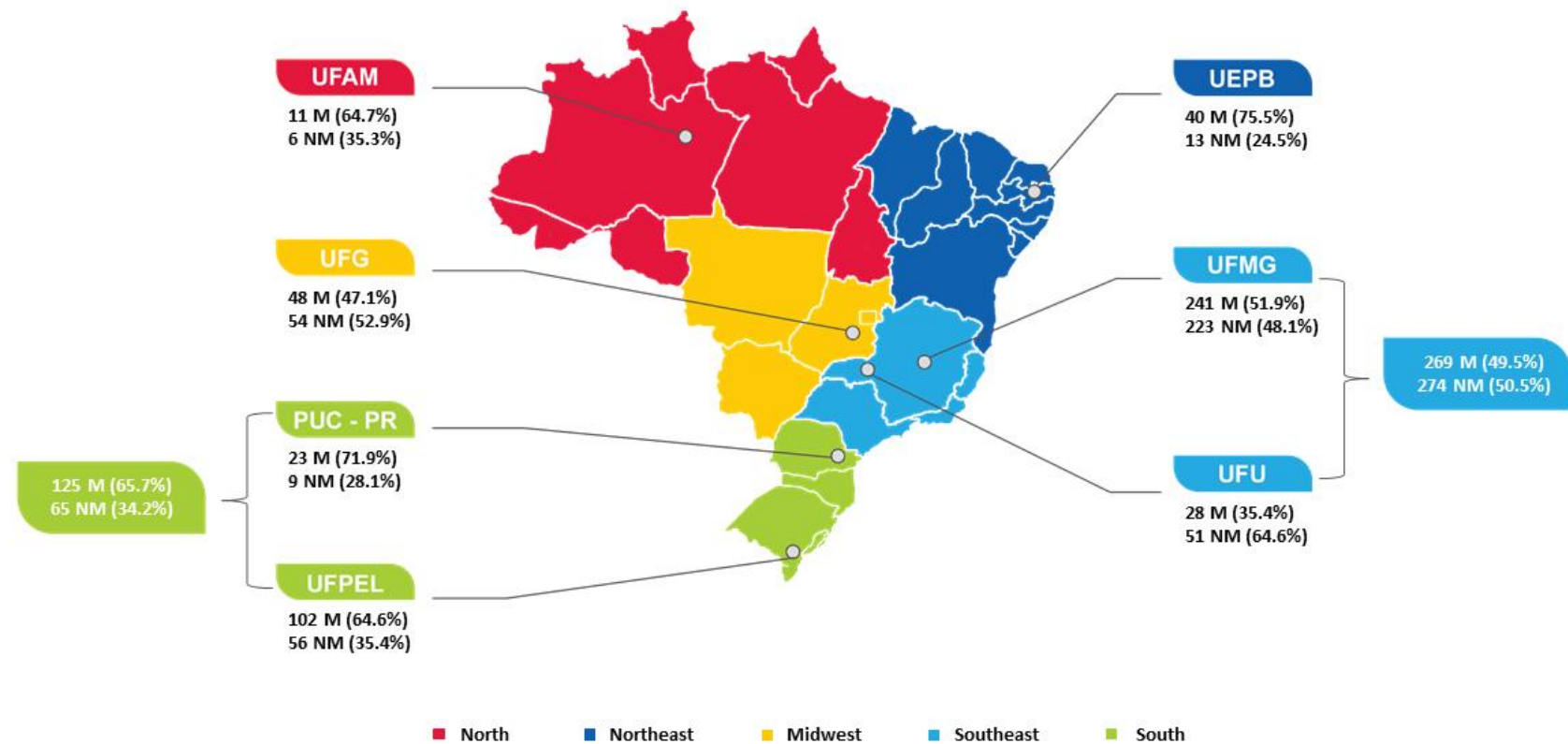
Table 2 – Factors associated to type of lesions experience, Brazil, 1952-2018.

Variables	Frequency of melanocytic lesion	Unadjusted OR (CI 95%)	P-value*	Adjusted OR (CI 95%)	P-value*
Sex					
Female	53.2%	1	0.212	1	
Male	57.9%	1.21 (0.90-1.63)			
Skin color					
White	48.1%	1	<0.001	2.09 (1.26-3.47)	0.004
Nonwhite	65.6%	2.06 (1.52-2.79)			
Age					
0 - 19	87.8%	1	<0.001	0.13 (0.05-0.36)	<0.001
20 - 59	53.4%	0.16 (0.08-0.33)			
≥ 60	46.0%	0.12 (0.06-0.25)			
Symptoms					
No	54.1%	1	0.422		
Yes	44.4%	0.68 (0.27-1.74)			
Fundamental lesion					
Flat	49.5%	1	<0.001	4.44 (1.63-12.96)	0.004
Raised	83.8%	5.26 (2.77-9.99)			
Other	65.0%	1.89 (0.74-4.82)			
Lesion size (mm)					
		1.01 (0.99-1.04)	0.245		
Color					
Dark	42.8%	1	<0.001	10.26 (4.84-21.76)	<0.001
Brown	84.1%	7.09 (4.52-11.12)			
Red	46.2%	1.15 (0.77-1.72)			
Pink	79.5%	5.19 (2.33-11.52)			
Anatomical location					
Gingiva	29.9%	1	0.431	0.99 (0.26-3.87)	0.992
Tongue	38.1%	1.44 (0.58-3.59)			
Floor of the mouth	14.7%	0.40 (0.15-1.07)	0.069	0.17 (0.03-0.80)	0.026
Lip	95.8%	53.56 (24.27-118.19)	<0.001	43.62 (12.47-152.66)	<0.001
Palate	79.4%	9.05 (5.66-14.47)	<0.001	7.24 (3.65-14.33)	<0.001
Buccal mucosa	50.0%	2.34 (1.59-3.45)	<0.001	1.98 (1.08-3.62)	0.027
Other	46.2%	2.00 (0.66-6.12)	0.220	3.94 (0.25-63.35)	0.334

Missing data were not considered in this table

*P-value statistically significant ($p < 0.05$)

FIG. 1 Distribution of the 905 cases of melanocytic and nonmelanocytic oral lesions in the Brazilian territory. *M* melanocytic; *NM* nonmelanocytic; *UFAM* Universidade Federal do Amazonas; *UEPB* Universidade Estadual da Paraíba; *UFG* Universidade Federal de Goiás; *UFMG* Universidade Federal de Minas Gerais; *UFU* Universidade Federal de Uberlândia; *PUCPR* Pontifícia Universidade Católica do Paraná; *UFPEL* Universidade Federal de Pelotas



SUPPLEMENTARY MATERIAL

ESM 1 - Distribution of the cases

Institution	State	Years	Total biopsies	Oral pigmented lesions	
				n (%) ^a	% ^b
UFAM	Amazonas	1984 - 2018	76402	17 (1.9%)	0.02%
UEPB	Paraíba	2011 - 2018	3598	53 (5.9%)	1.47%
UFG	Goiás	1996 - 2018	11891	102 (11.3%)	0.86%
UFMG	Minas Gerais	1952 - 2018	38744	464 (51.3%)	1.20%
UFU	Minas Gerais	1978 - 2018	18036	79 (8.7%)	0.44%
PUCPR	Paraná	1999 - 2018	2836	32 (3.5%)	1.13%
UFPel	Rio Grande do Sul	1959 - 2018	25849	158 (17.4%)	0.61%
Total	-	1952 - 2018	177,356	905 (100.0%)	0.51%

^a Percentage in relation to 905 cases of pigmented oral lesions

^b Percentage of cases of oral pigmented lesions in relation to the total sample in each center

ESM 2 – Histopathological diagnoses included in the group of melanocytic and nonmelanocytic lesion

Diagnoses	N (%)
Melanocytic lesions	493 (54.5)
Melanotic macule	267 (54.2)
Nevus	168 (34.1)
Intramucosal	76 (15.4)
Compound	27 (5.5)
Junctional	10 (2.0)
Blue nevus	36 (7.3)
Not Specified	19 (3.9)
Smoker's melanosis	15 (3.0)
Racial pigmentation	8 (1.6)
Melanoacanthoma	8 (1.6)
Melanotic neuroectodermal tumor of infancy	11 (2.2)
Melanoma	8 (1.6)
Postinflammatory pigmentation	4 (0.8)
Addison's disease	3 (0.6)
Peutz-Jeghers Syndrome	1 (0.2)
Nonmelanocytic lesions	412 (45.5)
Amalgam tattoo	376 (91.3)
Exogenous pigmentation	30 (7.3)
Drug-induced pigmentation ^a	5 (1.2)
Heavy metal pigmentation	1 (0.2)
Total	905 (100)

^a Can have either nonmelanocytic or melanocytic origin

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo multicêntrico brasileiro, 905 casos de lesões pigmentadas da mucosa bucal foram incluídos. Portanto, as lesões pigmentadas são alterações raras (0,51%) na rotina de Patologia Bucal. Observou-se lesões melanocíticas sendo mais frequentes que as não melanocíticas. Mácula melanótica e nevo oral foram as lesões mais frequentes do grupo de lesões melanocíticas. Tatuagem por amálgama e pigmentação exógena foram as entidades mais encontradas nas lesões não melanocíticas. Associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foi encontrada entre o tipo de lesão e idade, cor da pele, lesão fundamental, coloração e sítio anatômico afetado. Indivíduos menores de 19 anos, não brancos, com lesão elevada e de cor marrom apresentam maiores chances de apresentarem uma lesão melanocítica do que uma não melanocítica. Lesões no lábio, palato e mucosa bucal têm mais chances de serem melanocíticas do que não melanocíticas, enquanto aquelas em soalho bucal apresentam mais chances de serem não melanocíticas. Sexo, sintomas ou tamanho não foram associados ao tipo de lesão ($p > 0,05$).

Os resultados apresentados estão de acordo com a literatura, porém, até onde sabemos, este é o único estudo que aborda as características relevantes para a diferenciação entre lesões melanocíticas e não melanocíticas. Além disso, este estudo apresenta a maior amostra até o momento, portanto com resultados representativos, ainda que os dados sejam de base institucional. Lesões não melanocíticas, como tatuagem por amálgama, não necessitam de tratamento e podem ser diagnosticadas clinicamente, enquanto alterações melanocíticas usualmente apresentam a necessidade de uma biópsia para confirmação do diagnóstico. Ressalta-se, assim, a importância do conhecimento da apresentação clínica correta entre os grupos com consequente diferença de conduta. Localização da lesão, coloração, lesão fundamental, cor da pele e idade são características que ajudam no diagnóstico diferencial entre as lesões melanocíticas e não melanocíticas.

Houve variação na frequência de tipos de pigmentação entre as regiões estudadas. As lesões melanocíticas foram mais prevalentes no Norte, Nordeste e Sul, enquanto as lesões não melanocíticas foram discretamente mais frequentes no Sudeste e Centro-Oeste. Considerando que o Brasil é um país de grandes proporções

territoriais, com amplas diferenças regionais, estudos como este ajudam a traçar um panorama nacional.

Uma limitação deste estudo é sua natureza retrospectiva, cuja fonte de dados permitiu incluir apenas lesões submetidas a exame histopatológico. Considerando que algumas lesões pigmentadas podem ser diagnosticadas apenas clinicamente, não necessitando a realização de uma biópsia, a frequência apurada neste estudo pode estar subestimada. Outra dificuldade encontrada foi que algumas lesões apresentam aspectos histopatológicos idênticos (ex.: mácula melanótica, melanose do fumante e doença de Addison), e dados clínicos são necessários para a diferenciação e um diagnóstico preciso. No entanto, é impossível saber se os dentistas registraram com precisão todos os dados clínicos nas fichas de biópsia. Estudos prospectivos em outros centros mostram-se necessários para corroborarem com estes resultados, e se possível, estudos de base populacional.

REFERÊNCIAS

- ALAWI, F. Pigmented lesions of the oral cavity: an update. **Dent Clin North Am**, 57, n. 4, p. 699-710, Oct 2013.
- AXELL, T.; HEDIN, C. A. Epidemiologic study of excessive oral melanin pigmentation with special reference to the influence of tobacco habits. **Scand J Dent Res**, 90, n. 6, p. 434-442, Dec 1982.
- BUCHNER, A.; HANSEN, L. S. Melanotic macule of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 105 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 48, n. 3, p. 244-249, Sep 1979.
- BUCHNER, A.; HANSEN, L. S. Amalgam pigmentation (amalgam tattoo) of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 268 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 49, n. 2, p. 139-147, Feb 1980.
- BUCHNER, A.; HANSEN, L. S. Pigmented nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 36 new cases and review of 155 cases from the literature. Part II: Analysis of 191 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 63, n. 6, p. 676-682, Jun 1987.
- BUCHNER, A.; LEIDER, A. S.; MERRELL, P. W.; CARPENTER, W. M. Melanocytic nevi of the oral mucosa: a clinicopathologic study of 130 cases from northern California. **J Oral Pathol Med**, 19, n. 5, p. 197-201, May 1990.
- BUCHNER, A.; MERRELL, P. W.; CARPENTER, W. M. Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa. **J Oral Pathol Med**, 33, n. 9, p. 550-557, Oct 2004.
- EISEN, D. Disorders of pigmentation in the oral cavity. **Clin Dermatol**, 18, n. 5, p. 579-587, Sep-Oct 2000.
- EISEN, D.; VOORHEES, J. J. Oral melanoma and other pigmented lesions of the oral cavity. **J Am Acad Dermatol**, 24, n. 4, p. 527-537, Apr 1991.
- FERREIRA, L.; JHAM, B.; ASSI, R.; READINGER, A. *et al.* Oral melanocytic nevi: a clinicopathologic study of 100 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, 120, n. 3, p. 358-367, Sep 2015.

GAETA, G. M.; SATRIANO, R. A.; BARONI, A. Oral pigmented lesions. **Clin Dermatol**, 20, n. 3, p. 286-288, 2002 May-Jun 2002.

GONDAK, R. O.; DA SILVA-JORGE, R.; JORGE, J.; LOPES, M. A. *et al.* Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 17, n. 6, p. e919-924, Nov 2012.

GOODE, R. K.; CRAWFORD, B. E.; CALLIHAN, M. D.; NEVILLE, B. W. Oral melanoacanthoma. Review of the literature and report of ten cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 56, n. 6, p. 622-628, Dec 1983.

GRAY-SCHOPFER, V. C.; CHEONG, S. C.; CHONG, H.; CHOW, J. *et al.* Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? **Br J Cancer**, 95, n. 4, p. 496-505, Aug 21 2006.

HASSONA, Y.; SAWAIR, F.; AL-KARADSHEH, O.; SCULLY, C. Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. **Int J Dermatol**, v. 55, n. 9, p. 1005-1013, Dec 2015.

HATCH, C. L. Pigmented lesions of the oral cavity. **Dent Clin North Am**, 49, n. 1, p. 185-201, Jan 2005.

HICKS, M. J.; FLAITZ, C. M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. **Oral Oncol**, 36, n. 2, p. 152-169, Mar 2000.

KAUGARS, G. E.; HEISE, A. P.; RILEY, W. T.; ABBEY, L. M. *et al.* Oral melanotic macules. A review of 353 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 76, n. 1, p. 59-61, Jul 1993.

KAUZMAN, A.; PAVONE, M.; BLANAS, N.; BRADLEY, G. Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations. **J Can Dent Assoc**, 70, n. 10, p. 682-683, Nov 2004.

LENANE, P.; POWELL, F. C. Oral pigmentation. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 14, n. 6, p. 448-465, Nov 2000.

LEOPOLD, J. G.; RICHARDS, D. B. The interrelationship of blue and common naevi. **J Pathol Bacteriol**, 95, n. 1, p. 37-46, Jan 1968.

MELETI, M.; MOOI, W. J.; CASPARIE, M. K.; VAN DER WAAL, I. Melanocytic nevi of the oral mucosa - no evidence of increased risk for oral malignant melanoma: an analysis of 119 cases. **Oral Oncol**, 43, n. 10, p. 976-981, Nov 2007.

MELETI, M.; VESCOVI, P.; MOOI, W. J.; 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**, 105, n. 5, p. 606-616, May 2008.

OWENS, B. M.; JOHNSON, W. W.; SCHUMAN, N. J. Oral amalgam pigmentations (tattoos): a retrospective study. **Quintessence Int**, 23, n. 12, p. 805-810, Dec 1992.

PINTO, A.; RAGHAVENDRA, S.; LEE, R.; DEROSI, S. *et al.* Epithelioid blue nevus of the oral mucosa: a rare histologic variant. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 96, n. 4, p. 429-436, Oct 2003.

SHAH, S. S.; OH, C. H.; COFFIN, S. E.; YAN, A. C. Addisonian pigmentation of the oral mucosa. **Cutis**, 76, n. 2, p. 97-99, Aug 2005.

SMITH, M. H.; BHATTACHARYYA, I.; COHEN, D.; ISLAM, N. M. *et al.* Melanoma of the Oral Cavity: An Analysis of 46 New Cases With Emphasis on Clinical and Histopathologic Characteristics. **Head and neck pathology**, 10, n. 3, p. 298-305, Sep 2016.

TAKAGI, M.; ISHIKAWA, G.; MORI, W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. **Cancer**, 34, n. 2, p. 358-370, Aug 1974.

TAVARES, T. S.; MEIRELLES, D. P.; DE AGUIAR, M. C. F.; CALDEIRA, P. C. Pigmented lesions of the oral mucosa: A cross-sectional study of 458 histopathological specimens. **Oral Dis**, 24, n. 8, p. 1484-1491, 2018/06 2018.

WHITT, J. C.; JENNINGS, D. R.; ARENDT, D. M.; VINTON, J. R. Rapidly expanding pigmented lesion of the buccal mucosa. **J Am Dent Assoc**, 117, n. 5, p. 620-622, Oct 1988.

ANEXO – Aprovação do comitê de ética em pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS DAS LESÕES PIGMENTADAS DA MUCOSA BUCAL - ESTUDO MULTICÊNTRICO NO BRASIL

Pesquisador: Patrícia Carlos Caldeira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55118516.5.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.340.488

Apresentação do Projeto:

Trata-se de versão do protocolo de pesquisa que responde diligências apontadas em parecer de número 3.257.828.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme formulário de informações básicas atual:

Objetivo Primário: Realizar um estudo retrospectivo multicêntrico no Brasil sobre as características clínicas e demográficas das lesões pigmentadas da mucosa bucal.

Objetivo Secundário: a. Elaborar uma lista de diagnósticos das lesões pigmentadas da mucosa bucal a serem investigadas no estudo; b. Realizar o levantamento dos casos das lesões pigmentadas no banco de dados dos Laboratórios de Patologia das Faculdades de Odontologia das seguintes instituições: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal de Uberlândia (UFU), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Universidade Federal de Goiás (UFG), Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR); c. Identificar a prevalência das lesões pigmentadas na amostra estudada; d. Identificar a prevalência de cada lesão pigmentada da boca; e. Identificar e analisar as características clínicas e demográficas dos pacientes (sexo, idade, cor de pele, hábitos nocivos, comorbidades) diagnosticados com lesão pigmentada na boca; f. Comparar as características das lesões pigmentadas da cavidade bucal entre as cidades e regiões estudadas, traçando um panorama

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

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.340.488

nacional; g. Identificar e analisar as características clínicas das lesões (lesão fundamental, formato, tamanho, coloração, localização, sintomatologia, diagnóstico clínico); h. Analisar a correspondência dos diagnósticos clínicos com o diagnóstico histopatológico das lesões pigmentadas da boca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Inalterados em relação à última versão do projeto aprovado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Diligências apontadas no parecer de número 3.257.828 devidamente atendidas, conforme documentos anexados com data de 29/04/2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprova-se a emenda ao projeto de pesquisa, pois as pendências do parecer de número 3.257.828 foram atendidas de maneira satisfatória.

Considerações Finais a critério do CEP:

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

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_130052_0_E1.pdf	29/04/2019 16:25:27		Aceito
Outros	TCUD_Thalita_Cep_UFMG_COMPLETO_ASSINADO.pdf	29/04/2019 16:23:07	Patrícia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	Carta_resposta_COEP_Thalita.docx	29/04/2019	Patrícia Carlos	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 31 2005
 Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
 UF: MG Município: BELO HORIZONTE
 Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.340.488

Outros	Carta_resposta_COEP_Thalita.docx	16:22:41	Caldeira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pigmentadas_Multicentrico_Mes- trado_Thalita_Tavares_R1_COEP_UFM- G.docx	29/04/2019 16:21:49	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoThalitaMulticentrico.pdf	18/02/2019 15:04:28	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	AutorizacaoUFU.pdf	18/02/2019 14:54:32	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	Autorizacao_UFPel.pdf	18/02/2019 14:54:15	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	AutorizaUFG.pdf	18/02/2019 14:54:02	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	Autorizacao_LesoesPigmentadas_UEPB .pdf	18/02/2019 14:53:35	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	AutorizaPUCPR.pdf	18/02/2019 14:52:41	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA_DE_TCLE.docx	18/02/2019 14:52:29	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Outros	Parecer_consubienciado.jpg	08/04/2016 18:10:19	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso.jpg	08/04/2016 18:09:10	Patricia Carlos Caldeira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Autorizacao_lab.jpg	08/04/2016 18:08:29	Patricia Carlos Caldeira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 22 de Maio de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad 01 2005
Bairro: Unidade Administrativa II CEP: 31.270-901
UF: MG Município: BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 E-mail: coep@prpq.ufmg.br