

## LESÕES PIGMENTADAS NA MUCOSA ORAL EM PACIENTES SINDRÔMICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

LUÍSE DOS SANTOS FERREIRA<sup>1</sup>; CAMILA BARCELLOS CALDERIPE<sup>2</sup>; JULIANNE  
BARTZ MAASS<sup>3</sup>; ADRIANA ETGES<sup>4</sup>; ANA CAROLINA UCHOA VASCONCELOS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – luiseferreira1@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – camilabcalderipe@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – juliannemaass@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – adrianaetges@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – carolinauv@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

A hiperpigmentação na cavidade oral pode estar associada a fatores exógenos ou endógenos, podendo estar relacionada a condições fisiológicas ou patológicas (SIPONEN, 2003). Entre os fatores endógenos, o pigmento pode se originar de derivados da hemoglobina ou por alterações melânicas (MULLER, 2010). O último ocorre por aumento ora do número de melanócitos, ora da melanogênese (MELETI, 2008).

Quando relacionada a distúrbios sistêmicos a pigmentação em mucosa oral apresenta-se mais frequentemente em padrão difuso/multifocal (HASSONA, 2015). Em termos de localização anatômica, tamanho, formato e intensidade, clinicamente, as manchas podem variar de indivíduo para indivíduo, mesmo dentro de uma condição dada (EISEN, 2000). Em caso de mudança de cor em cavidade oral, quando necessário, deve-se associá-lá às características clínicas gerais e solicitação de exames complementares - considerando a possibilidade de diagnóstico de condições sistêmicas com importante repercussões clínicas.

Poucos relatos associando a presença de hiperpigmentação intraoral em portadores de condições sindrômicas foram publicados na literatura inglesa. Uma vez que a hiperpigmentação da mucosa pode representar um sinal precoce de uma doença sistêmica subjacente, sua identificação é essencial. (SIPONEN, 2003). O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática de lesões hiperpigmentadas em indivíduos portadores de condições sindrômicas.

### 2. METODOLOGIA

A presente pesquisa foi elaborada de acordo com as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement* (PRISMA) (SHAMSEER, 2015). Foi elaborado um protocolo - e o registro realizado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número ID 127851. As pesquisas eletrônicas foram realizadas em março de 2019 nos seguintes bancos de dados: *PubMed (National Library of Medicine)*, *Web of Science (Thomson Reuters)* e *Scopus (Elsevier)*, sem restrição de data de publicação. Inglês, espanhol e português foram as línguas selecionadas. Empregou-se a seguinte chave de busca: (*Hyperpigmentation OR Hypermelanosis OR Hypermelanoses*) AND (*Mouth OR Oral Cavity OR Cavitas Oris OR Vestibule of the Mouth OR Vestibule Oris OR Oral Cavity Proper OR Mouth Cavity Proper OR Cavitas oris própria*). As referências selecionadas foram exportadas para o *software EndNote (Thompson Reuters, Nova York, NY, EUA)* e as duplicatas removidas.

Os artigos descrevendo relatos de casos ou séries de casos de hiperpigmentação na mucosa oral associados a síndromes com informações clínicas suficientes para confirmar o diagnóstico foram incluídos. Artigos de revisão, estudos

experimentais e *in vitro*, cartas ao editor e casos nos quais o paciente referia uso de medicação sabidamente associada ao desenvolvimento de pigmentações em mucosa oral ou eram tabagistas, foram excluídos. Os títulos/resumos de todas as referências recuperadas através das pesquisas eletrônicas foram lidos independentemente por três autores da revisão (L.S.F., J.B.M. e C.B.C.). Artigos completos oriundos de títulos/resumos com informações insuficientes foram obtidos. Após avaliação, foram incluídas ainda, de forma manual, referências que atendiam aos critérios inclusão. Opiniões diferentes entre L.S.F., J.B.M. e C.C. foram resolvidos após discussão com um professor de Patologia Básica e Oral da Universidade Federal de Pelotas. Os dados foram extraídos em uma planilha padrão. Para cada referência incluiu-se: autor e ano de publicação, país de origem, número de casos relatados, idade, sexo, cor da pele, síndrome, número de lesões, cor, localização anatômica e duração da(s) lesão(ões).

A avaliação crítica dos artigos incluídos foi realizada através do *Joanna Briggs Institute*, ferramenta da Universidade de Adelaide para relatórios ou séries de casos (GAGNIER, 2013), obedecendo os seguintes parâmetros: descrição clara das características demográficas do paciente, histórico médico, condição clínica atual, descrição clara da propedêutica, tratamento, condição clínica pós-intervenção, eventos adversos e lições fornecidas pelo caso. Para cada parâmetro, o artigo incluído foi classificado como "sim" ou "não", "não aplicado" ou "desconhecido".

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma da Fig. 1 apresenta a pesquisa e o processo de seleção. Foram selecionados 121 casos de hiperpigmentação da mucosa oral associada a síndromes. No continente Europeu foram publicados o maior número de casos 49 (40,50%), seguido pela Ásia com 31 (25,62%), América do Norte com 27 (22,31%), América do Sul com nove (7,44%), África com quatro (3,31%) casos e Oceania com um (0,83%). A idade variou de cinco a 80 anos, com uma média de diagnóstico de 38,70 anos. O sexo feminino foi observado em 80 (66,12%) casos e o masculino em 41 (33,88%). Quanto a cor da pele, 59 (48,76%) pacientes foram declarados como brancos, dez (8,26%) como não brancos e em 52 (42,98%) casos não houve informação. Para o número de lesões, 100 (82,64%) casos foram classificados como múltiplas/multifocais, 16 (13,22%) casos como única e em 5 (4,13%) casos não foi relatado. Quanto a cor da lesão, 69 (57,02%) foram descritas como acastanhadas, 23 (19,01%) como escurecida/preta e 29 (23,97%) não foram descritas. O local das lesões, quando únicas, foram: gengiva (n=3/18,75%), lábio inferior (n=2/12,50%), lábio (n=3/18,75%), língua (n=2/12,50%), mucosa jugal (n=5 /31,25%) e palato duro (n=1/6,25%). A duração da lesão foi em média 8,39 anos (Tabela 1). A síndrome Laugier-Hunziker (SLH) compreendeu a 67 (55,37%) casos, seguida da síndrome Peutz-Jeghers (SPJ) com 22 (18,18%), doença de Addison com onze (9,09%), HIV com nove (7,44%) casos relatados e polipose intestinal com 3 (2,48%) casos. As demais síndromes (síndrome Leopardo, síndrome de Albright, acantose nigricans, nevo de Becker, complexo de esclerose tuberosa associado à discromatose universal hereditária, doença de Addison associada ao HIV, síndrome de Nelson, discromatose universal hereditária e anemia de Fanconi), representaram um caso cada (Tabela 2).

A SLH é uma condição que tende a ser adquirida no início ou na metade da vida adulta. Este dado pode justificar a idade média observada na quarta década de vida. A maioria dos casos relatados da referida síndrome parecem acometer indivíduos brancos com uma leve predileção por mulheres, lesões intraorais múltiplas, de cor variando do acastanhado ao preto (FISHER, 2004; LALOSEVIC, 2015;

MAKHOUL, 2003; GUTIERREZ, 2003) - de acordo com os resultados encontrados neste estudo. A literatura aponta que as pigmentações difusas/multifocais representaram 75,2% das pigmentações encontradas em pacientes com SLH - (HASSONA, 2015), fato que vai ao encontro com informações presentes nesta pesquisa.

Tabela 1. Características clínicas e demográficas dos casos de hiperpigmentação da mucosa oral associada a síndromes.

Variável	N	%	Média (anos)
PAÍS			
África	4	3,31	-
América do Norte	27	22,31	-
América do Sul	9	7,44	-
Ásia	31	25,62	-
Europa	49	40,50	-
Oceania	1	0,83	-
IDADE	-	-	38,70
SEXO			
Feminino	80	66,12	-
Masculino	41	33,88	-
COR DA PELE			
Branco	59	48,76	-
Não branco	10	8,26	-
Não relatado	52	42,98	-
NÚMERO DE LESÕES			
Múltiplas	100	82,64	-
Única	16	13,22	-
			-
Gengiva	3	18,75	-
Lábio inferior	2	12,50	-
Lábio	3	18,75	-
Língua	2	12,50	-
Mucosa jugal	5	31,25	-
Palato duro	1	6,25	-
			-
Não Relatada	5	4,13	-
COR DA LESÃO			
Acastanhada	69	57,02	-
Escuro/Preta	23	19,01	-
Não Relatada	29	23,97	-
DURAÇÃO DA LESÃO	-	-	8,45
<b>TOTAL DE CASOS</b>	<b>121</b>		

N= frequência absoluta, %= a frequência relativa.

Tabela 2. Frequência das síndromes associadas à hiperpigmentação na mucosa oral.

Síndromes	N	%
Síndrome Laugier-Hunziker	67	55,37
Síndrome Peutz-Jeghers	22	18,18
Polipose Intestinal	3	2,48
Doença de Addison	11	9,09
Síndrome Leopard	1	0,83
Síndrome de Albright	1	0,83
HIV	9	7,44
Acantose Nigricans	1	0,83
Nevo de Becker	1	0,83
Complexo de esclerose tuberosa associado à discromatose universal hereditária	1	0,83
doença de Addison associada ao HIV	1	0,83
Síndrome de Nelson	1	0,83
Discromatose universal hereditária	1	0,83
Anemia de Fanconi	1	0,83
<b>Total</b>	<b>121</b>	

N= frequência absoluta, % = frequência relativa.

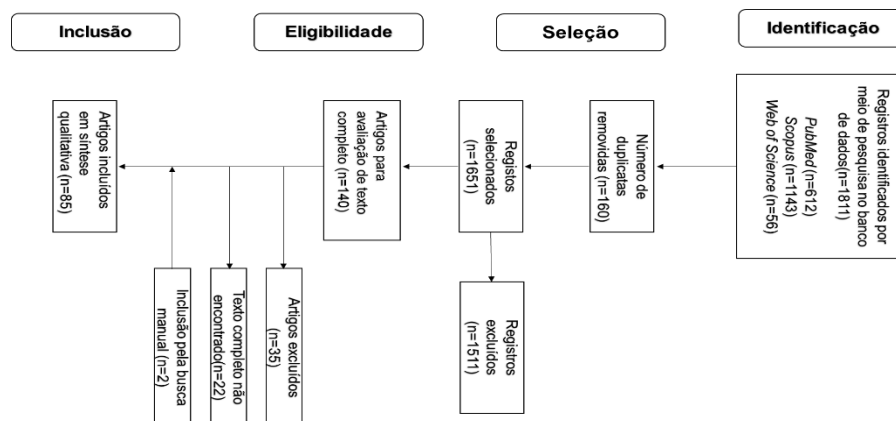


Figura 1. Fluxograma mostrando os resultados do processo de busca.

#### 4. CONCLUSÕES

O reconhecimento das principais características clínicas e demográficas de pacientes sindrômicos portadores de pigmentações em cavidade oral faz-se necessário pelo cirurgião dentista uma vez que as manifestações intra-orais podem representar o primeiro sinal da condição que poderá ser sistêmica.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SHAMSEER, L. Preferred reporting items for systematic review and. **The BMJ**, UK, 2015.
- MÜLLER, S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. **Dermatologic Therapy**, United States, v. 23, p. 220–229, 2010.
- MELETI, M.; VESCOVI, P.; MOOI, W.J.; WAAL, I.V.D. 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**, Amsterdam, v. 105, n. 5, 2008.
- EISEN, D. Disorders of Pigmentation in the Oral Cavity. **Clinics in Dermatology**, New York, v. 18, p. 579 – 587, 2000.
- SIPONEN, M.; SALO, T. Idiopathic lenticular mucocutaneous pigmentation (Laugier-Hunziker syndrome): A report of a case. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Finland, v. 96, n. 3, p. 288 – 292, 2003.
- HASSONA, Y.; SAWAIR, F.; AL-KARADSHEH, O.; SCULLY, C. Prevalence and clinical features of pigmented oral lesions. **International Journal of Dermatology**, Jordan, 2015.
- GAGNIER, JJ; KIENLE, G; ALTMAN, DG; MOHER, D; SOX, H; RILEY, D; ET AL. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. **Journal of Dietary Supplements**, USA, v.10, n.4, p. 381–390, 2013.
- FISHER, D; FIELD, EA; WELSH, S. Laugier-Hunziker Syndrome. **Clinical and Experimental Dermatology**, United Kingdom, v. 29, n.3, p. 312-313, 2004.
- LALOSEVIC, J; ZIVANOVIC, D; SKILJEVIC, D; MEDENICA, L. Laugier-Hunziker syndrome - Case report. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Serbia, v. 90, p. 223–225, 2015.
- MAKHOUL, MD; AYOUB, MD; HELOU, MD; ABADJIAN, MD. Familial Laugier-Hunziker syndrome. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Lebanon, v. 49, n. 2, p. 143–145, 2003.
- GUTIERREZ, J; ROMERO, A; MARTINEZ, G; TORRERO, MV; LOPEZ DE JUAN, M. Hyperpigmentation mimicking Laugier syndrome, levodopa therapy and Addison's disease. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, Spain, v. 17, n. 3, p. 324–327, 2003.