

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Nayara Conceição Marcos Santana

**IMPACTO DA ANEMIA DE FANCONI NA QUALIDADE DE VIDA
RELACIONADA À SAÚDE BUCAL**

Belo Horizonte
2024

Nayara Conceição Marcos Santana

**IMPACTO DA ANEMIA DE FANCONI NA QUALIDADE DE VIDA
RELACIONADA À SAÚDE BUCAL**

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia – área de concentração em Estomatologia

Orientadora: Prof (a). Dra. Tarcília Aparecida da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu

Belo Horizonte
2024

Ficha Catalográfica

S232i Santana, Nayara Conceição Marcos.
2024 Impacto da anemia de Fanconi na qualidade de vida
T relacionada à saúde bucal / Nayara Conceição Marcos Santana.
-- 2024.

72 f. : il.

Orientadora: Tarcília Aparecida da Silva.
Coorientador: Lucas Guimarães Abreu.

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

1. Anemia de Fanconi. 2. Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço. 3. Qualidade de vida. 4. Mucosa bucal. 5. Saúde bucal. I. Silva, Tarcília Aparecida da. II. Abreu, Lucas Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

IMPACTO DA ANEMIA DE FANCONI NA QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE BUCAL

NAYARA CONCEIÇÃO MARCOS SANTANA

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

Aprovada em 23 de julho de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Lucas Guimarães Abreu - Coorientador
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Gerhilde Callou Sampaio
Universidade de Pernambuco - UPE

Prof. Saul Martins de Paiva
Faculdade de Odontologia da UFMG

Belo Horizonte, 23 de julho de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Saul Martins de Paiva, Professor do Magistério Superior**, em 23/07/2024, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gerhilde Callou Sampaio, Usuário Externo**, em 23/07/2024, às 15:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Guimaraes Abreu, Professor do Magistério Superior**, em 23/07/2024, às 16:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3263304** e o código CRC **DAEB4A22**.

Dedico este trabalho aos meus pais que sempre me apoiaram e se esforçaram para tornar esse sonho possível.

AGRADECIMENTO

Agradeço a **Deus** por me abençoar com vida e saúde nessa trajetória.

Aos meus pais, **Celio** e **Irenilda**, por todo amor, apoio e dedicação. Vocês são a minha base! Ao meu irmão, **Tarcizio**, por ser uma grande inspiração e me ensinar a seguir meus sonhos. À minha avó, **Terezinha**, que com sua fé sempre me fez sentir abençoada.

Ao **Gustavo Oliveira**, por ter me apoiado desde o início e ter compartilhado cada sentimento comigo. Não tenho palavras para agradecer todo companheirismo, apoio, amor e paciência.

À professora **Tarcília**, por ser muito mais do que uma orientadora. Obrigada por me acolher, pelas oportunidades e pelos ensinamentos. Você me inspira todos os dias e sou muito grata por ter você como orientadora.

Ao professor **Lucas Guimarães**, meu co-orientador, que assumiu tão bem esse papel e me ajudou muito ao longo do mestrado.

Ao professor **Cassius Torres-Pereira** e toda sua equipe do **Hospital de Clínicas da UFPR**, que colaboraram de maneira brilhante nessa pesquisa e me acolheram tão bem em Curitiba.

Aos professores da **Estomatologia/Patologia oral da UFMG**, muito obrigada por cada aula e por serem tão importantes no meu processo de formação. Um agradecimento especial aos professores **Ricardo Mesquita** e **Felipe Paiva**, que foram sempre muito solícitos.

Aos meus colegas de turma, **Gustavo Martins**, **Ana Cristina**, **Thais Gomes** e **Paula Alves**, obrigada pela oportunidade de compartilharmos conhecimento e tantos momentos de alegria juntos.

À **Paula Alves**, minha dupla de pesquisa, que foi a melhor escolha possível de Deus e da Tarcília. Sou eternamente grata por termos compartilhado essa pesquisa e todos os sentimentos juntas.

Aos meus colegas do mestrado/doutorado, que me ajudaram em tantos momentos e foram muito importantes nessa trajetória. **Natália Barcelos**, **Sicília**, **Adriana**, **José Alcides**, **Ana Carolina Pondé** e **Juan**, muito obrigada por tornarem essa jornada mais leve e feliz. Um agradecimento especial ao **Rubens**, que desde o primeiro dia me ajudou de maneira imensurável e se tornou um grande amigo.

À aluna de iniciação científica, **Thais Pimenta**, por me ajudar tantas vezes e

por ser tão dedicada.

Aos residentes e funcionários do **Hospital das Clínicas da UFMG**, por tanta experiência profissional e formadora.

Aos técnicos do laboratório de patologia da FAO-UFMG, **Domênico, Mara e Daniella**, que são fundamentais para o funcionamento do laboratório e de todas as pesquisas.

À **Faculdade de Odontologia** e ao colegiado de **Pós-graduação da FAO-UFMG** pela formação.

Ao professor **Júlio Tanos**, que foi minha maior inspiração para a área acadêmica e estomatologia. Sou muito grata por todas as oportunidades, especialmente pelo **Hospital Odilon Behrens**, onde aprendi e continuo aprendendo tanto.

À **Renata Resende**, que me incentivou e foi fundamental para que eu pudesse entrar no mestrado.

Aos pets, **Raul e Snow**, que me fizeram companhia e sempre alegravam meus dias.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (**FAPEMIG**) pelo apoio financeiro.

Aos meus familiares e amigos, muito obrigada.

“Tudo depende do tipo de lente que você utiliza para ver as coisas.”

Jostein Gaarder

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo avaliar a qualidade de vida relacionada a saúde bucal (QVRSB) de indivíduos com Anemia de Fanconi (AF) e sua associação com alterações bucais. O estudo avaliou de forma transversal 35 indivíduos diagnosticados com AF em dois centros de referência no Brasil: HC-UFMG ($n=13$) e HC-UFPR ($n=22$). Os participantes foram submetidos a exame completo dentário, periodontal e da mucosa oral, além de avaliação do fluxo salivar não estimulado. A versão curta do questionário *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14) foi aplicada. A média de idade dos indivíduos foi 18 anos (variação: 7-42 anos) e 57,1% eram do sexo masculino. A maior parte dos pacientes (68,6%) foram submetidos ao transplante hematopoiético de células tronco (THCT) e apresentavam alterações esqueléticas unilateral em membros superiores (60%). Em cavidade bucal, as principais alterações foram desordens orais potencialmente malignas (DOPM) (51,4%), dentes cariados (57,2%), gengivite (37,1%) e higiene bucal precária. A mediana da pontuação geral do OHIP-14 foi de 6,0 (variação: 0–47), com pontuações mais altas observadas nos domínios dor física e desconforto psicológico. Indivíduos do sexo feminino apresentaram uma pontuação geral no OHIP-14 1,95 vezes maior, embora não significativamente estatístico, em comparação aos indivíduos do sexo masculino (IC 95%: 0,99–3,84; $p=0,05$). Indivíduos com DOPM apresentaram uma pontuação geral no OHIP-14 1,83 vezes maior do que aqueles sem DOPM (IC 95%: 1,02–3,28; $p=0,04$), enquanto o menor fluxo salivar foi associado com maiores pontuações gerais no OHIP-14 (IC 95%: 0,14–0,84; $p=0,01$). Em conjunto, os dados deste trabalho apontam a necessidade de vigilância rigorosa de pacientes com AF, mesmo na ausência de DOPM, para detecção precoce de CCEO e redução da mortalidade, além da importância de priorizar a qualidade de vida dos pacientes na implementação de protocolos clínicos de tratamento na população com AF.

Palavras-chave: anemia de Fanconi; carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; qualidade de vida; mucosa bucal.

ABSTRACT

Impact of Fanconi anemia on quality of life related to oral health

The present study aims to evaluate the oral health-related quality of life (OHRQoL) of individuals with Fanconi Anemia (FA) and its association with oral changes. The study cross-sectionally evaluated 35 individuals diagnosed with FA in two referral centers in Brazil: HC-UFG (n=13) and HC-UFPR (n=22). Participants underwent a complete dental, periodontal and oral mucosa examination, in addition to evaluation of unstimulated salivary flow. The short version of the Oral Health Impact Profile questionnaire (OHIP-14) was administered. The average age of the individuals was 18 years (range: 7-42 years) and 57.1% were male. Most patients (68.6%) underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and presented unilateral skeletal changes in the upper limbs (60%). In the oral cavity, the main changes were malignant environmental oral disorders (OPMD) (51.4%), decayed teeth (57.2%), gingivitis (37.1%) and poor oral hygiene. The median overall OHIP-14 rating was 6.0 (range: 0–47), with higher scores observed in the domains of physical pain and psychological discomfort. Individuals without oral loss presented as OPMD were 0.54 times more likely to have obtained lower overall scores on the OHIP-14 (95% CI: 0.30–0.97; $p=0.04$). Individuals with low salivary flow had higher overall OHIP-14 results (95% CI: 0.14–0.84; $p=0.01$). Female individuals with OPMD and reduced salivary flow were more likely to experience a negative impact on OHRQoL. Furthermore, these individuals had high rates of oral changes and poor oral hygiene. Taken together, the data from this work point to the need for rigorous surveillance of patients with FA, even in the absence of OPMD, for early detection of OSCC and reduction of mortality, in addition to the importance of prioritizing patients' quality of life when implementing protocols treatment clinics in the FA population.

Keywords: Fanconi anemia; head and neck squamous cell carcinoma; quality of life; oral mucosa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Principais fenótipos na Anemia de Fanconi.	17
Figura 2 – Padrões de cromossomos no sangue tratados com agentes reticulantes de DNA.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
AF	Anemia de Fanconi
CCEO	Carcinoma de Células Escamosas Oral
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DEB	Diepoxibutano
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DOPM	Desordem Oral Potencialmente Maligna
FA/BRCA	Fanconi Anemia/Breast Cancer Gene
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HC-UFPR	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
IP	Índice de Placa
IS	Índice de Sangramento
LO	Leucoplasia Oral
MMC	Mitomicina C
NIC	Nível de Inserção Clínica
OHIP-14	Oral Health Impact Profile
PHENOS	skin P igmentation, small H ead, small E yes, N ervous system, O tology, S hort stature
PS	Profundidade de Sondagem
QVRSB	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde Bucal
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFPR	Universidade Federal do Paraná
VACTERL-H	V ertebral, A nal, C ardiac, T racheo-esophageal fistula, E sophageal atresia, R enal, upper L imb and H ydrocephalus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	Anemia de Fanconi.....	16
2.2	Alterações em cavidade bucal.....	18
2.3	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde Bucal (QVRSB)	19
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo geral	21
3.2	Objetivos específicos.....	21
4	METODOLOGIA EXPANDIDA	22
4.1	Aspectos éticos	22
4.2	Delineamento do estudo.....	22
4.3	Participantes, seleção da amostra e critérios de inclusão	22
4.4	Coleta de dados	22
4.5	Avaliação clínica dental e periodontal.....	23
4.6	Avaliação das mucosas	24
4.7	Coleta de saliva	24
4.8	Avaliação da qualidade de vida	25
4.9	Análise de dados	25
5	ARTIGO	26
5.1	Estudo transversal intitulado “ <i>Impact of Fanconi anemia on oral health-related quality of life: a collaborative cross-sectional study</i> ” publicado no periódico Supportive Care in Cancer (fator de impacto: 3.1; ISSN: 1433-7339; estrato A2).....	26
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58

REFERÊNCIAS.....	59
APÊNDICE A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	64
APÊNDICE B – Ficha padronizada para coleta da dados	66
APÊNDICE C – Oral Health Impact Profile (OHIP14)	71

1 INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por hipersensibilidade a agentes de ligação cruzada do DNA e com padrões genéticos e fenotípicos heterogêneos (Altintas *et al.*, 2022; Kutler *et al.*, 2016). Guido Fanconi relatou os primeiros casos dessa condição em 1927 em três irmãos com microcefalia, baixa estatura, hiperpigmentação cutânea, anemia macrocítica dentre outras (Fanconi, 1927). Atualmente, a incidência de AF é de um em 136.000 nascidos vivos (Mamrak; Shimamura; Howlett, 2017) e a proporção de casos entre homens e mulheres é de 1,2:1 (Shimamura; Alter, 2010).

Indivíduos com AF comumente manifestam anomalias congênitas específicas, insuficiência progressiva da medula óssea e predisposição ao câncer, particularmente leucemia mieloide aguda e tumores sólidos de cabeça e pescoço (Altintas *et al.*, 2022), sendo o mais comum o carcinoma de células escamosas oral (CCEO) (Kutler *et al.*, 2016). Nestes indivíduos, o CCEO surge numa idade precoce (aproximadamente 26 anos), mesmo na ausência de fatores já conhecidos, como tabaco e/ou álcool (Furquim *et al.*, 2018; Kutler *et al.*, 2003; Kutler *et al.*, 2016; Santana *et al.*, 2024). Além disso, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a cura potencial disponível para os distúrbios hematológicos dos pacientes com AF e aumenta a expectativa de vida, no entanto, o TCTH contribui para o aumento do risco de CCEO (Deeg *et al.*, 1996; Furquim *et al.*, 2018; Peffault-De-Latour *et al.*, 2013; Masserot *et al.*, 2008).

Episódios repetidos de hospitalização, condicionamento pré-transplante e imunossupressão contribuem para uma maior dificuldade de higienização bucal, aumentando o risco de cárie (Lucas; Roberts; Beighton, 1998). Além desses fatores, aproximadamente 70% dos indivíduos com AF apresentam malformações esqueléticas no polegar, braços e/ou mãos, dificultando a realização de movimentos de higiene bucal (Lyko *et al.*, 2016; Wallner *et al.*, 2022). O baixo fluxo salivar, que está diretamente relacionado ao maior acúmulo de biofilme e conseqüentemente ao maior índice de cárie dentária (Ravuru *et al.*, 2023), também é um fator relevante nesse grupo, uma vez que indivíduos com AF apresentam baixo nível de saliva quando comparados a indivíduos sem AF (Mattioli *et al.*, 2010). Conseqüentemente, uma higiene bucal precária também contribui para o aumento da chance de doenças periodontais, como gengivite e periodontite (Murakami *et al.*, 2018).

O baixo fluxo salivar e as doenças orais, incluindo cárie dentária, doenças periodontais, CCEO e DOPM causam um impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos afetados (Haag *et al.*, 2017; Tadakamadla *et al.*, 2017). Embora uma atenção significativa tenha sido direcionada ao risco de câncer em indivíduos com AF (Altintas *et al.* 2022; Santana *et al.*, 2024), a literatura relacionada ao impacto de outras doenças e condições orais neste grupo permanece escassa (Araujo *et al.*, 2007; Lyko *et al.*, 2016; Santana *et al.*, 2024). Desta forma, o entendimento das manifestações orais associadas à AF e como estas afetam a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) merece investigação. A QVRSB representa um construto multidimensional que delinea a influência da saúde bucal no bem-estar geral de um indivíduo (Sischo; Broder, 2011; Slade, 1997). Ela abrange diferentes dimensões, incluindo aspectos funcionais, psicológicos, sociais e de dor/desconforto relacionados a desfechos em saúde bucal (Slade, 1997).

Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar, pela primeira vez na literatura, a QVRSB e sua possível associação com variáveis clínicas e demográficas em indivíduos com AF de dois centros de referência para atendimento dessa população no Brasil.

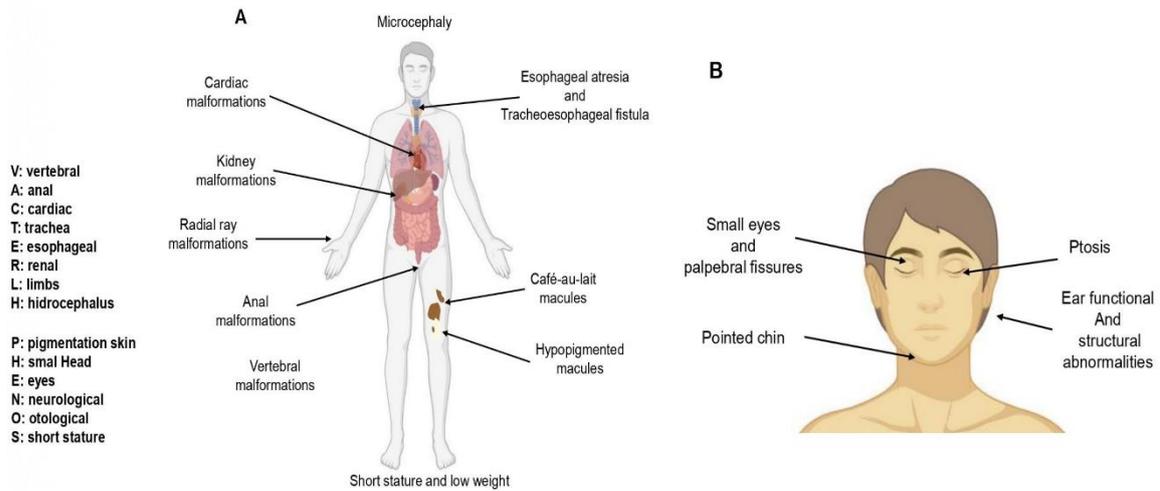
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anemia de Fanconi

A anemia de Fanconi foi descrita pela primeira vez em 1927 por Guido Fanconi, após observar 3 irmãos com uma série de anomalias físicas, anemia macrocítica e baixa estatura (Fanconi, 1927). A doença rara e predominantemente autossômica apresenta padrões genéticos e fenótipos variados. Atualmente, pelo menos 22 genes foram identificados na via de reparo do DNA FA/BRCA (Altintas *et al.*, 2022). Esses genes atuam na detecção e reparo de ligações cruzadas entre cadeias e quebras de fita dupla de DNA. Em indivíduos com AF, essa maquinaria molecular é defeituosa, levando a um acúmulo de ligações cruzadas entre cadeias e a uma instabilidade genômica (Ceccaldi; Sarangi; D'andrea, 2016; Eunike-Velleuer *et al.*, 2023).

Os indivíduos com AF tendem a apresentar anormalidades congênitas específicas, insuficiência da medula óssea e alto risco de desenvolver câncer (Altintas *et al.*, 2022). Em geral, as características físicas em indivíduos com AF pode afetar múltiplos sistemas (Fiesco-Roa *et al.*, 2019). As associações *VACTERL-H* (*Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheo-esophageal fistula, Esophageal atresia, Renal, upper Limb and Hydrocephalus*) *association*) e *PHENOS* (*skin Pigmentation, small Head, small Eyes, Nervous system, Otology, Short stature*) incluem algumas das anomalias congênitas em AF (Alter; Giri, 2016; Alter; Rosenberg, 2013). Porém, aproximadamente 40% dos pacientes com AF não apresentam nenhuma alteração física (Fiesco-Roa *et al.*, 2019). As principais alterações fenótípicas estão elucidadas na Figura 1.

Figura 1 – Principais fenótipos na Anemia de Fanconi

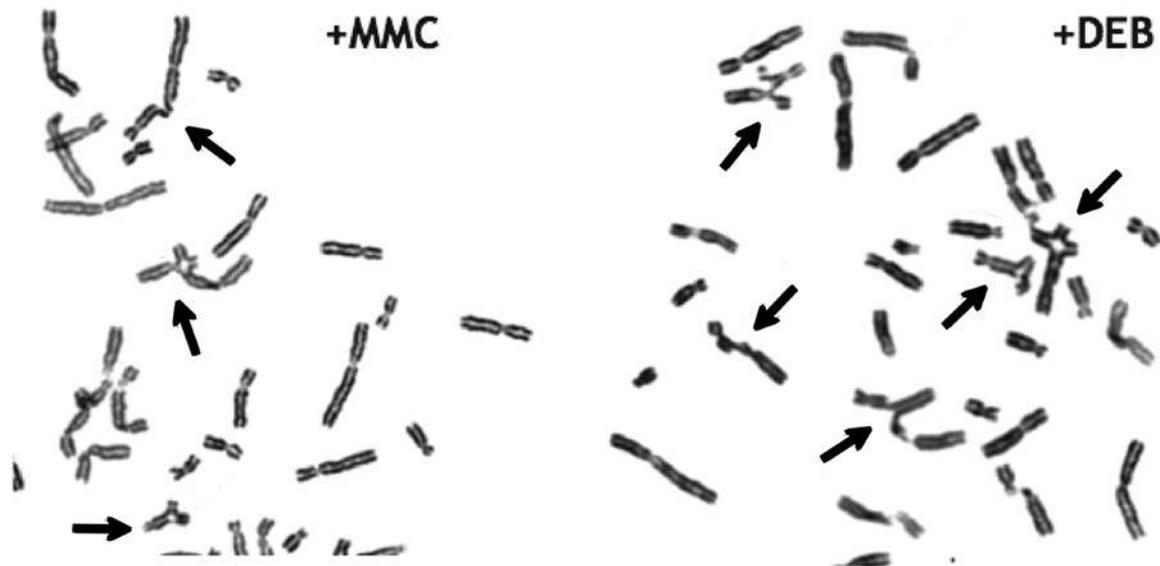


Legenda: Fenótipo físico na AF. A – Alterações físicas gerais de indivíduos com AF. B – Principais alterações faciais de indivíduos com AF, que inclui fácies típicas de AF.

Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

A frequência estimada de AF é de 1 em 136 mil nascidos vivos em todo o mundo (Mamrak; Shimamura; Howlett, 2017). Não existem relatos na literatura sobre a incidência de AF na população brasileira. A proporção de casos entre homens e mulheres é de 1,2:1 e a idade média de diagnóstico é aproximadamente aos 7 anos (Shimamura; Alter, 2010). O teste de quebra cromossômica utilizando agentes clastogênicos como o Diepoxibutano (DEB) e a Mitomicina C (MMC) são padrão ouro no diagnóstico de AF (FIGURA 2). Após a confirmação do diagnóstico, é aconselhado ao paciente a realização de testes moleculares para identificar a mutação genética (Auerbach, 2009, 2015).

Figura 2 – Padrões de cromossomos no sangue tratados com agentes reticulantes de DNA



Legenda: Esquerda mitomicina C (MMC), as setas mostram figuras radiais. Direita diepoxibutano (DEB), as setas mostram quebras, lacunas e figuras de rearranjo.

Fonte: SHIMAMURA; ALTER, 2010, p.34.

2.2 Alterações em cavidade bucal

A investigação de alterações bucais em indivíduos com AF ainda é pouco relatada na literatura. A higiene bucal precária nesse grupo é um achado frequente (Açikgöz *et al.*, 2005; Araujo *et al.*, 2007; Lyko *et al.*, 2016; Tekcicek *et al.*, 2007). Lyko *et al.* (2016) comparou indivíduos com e sem AF em relação a cárie dentária e higiene bucal. Apesar de o grupo com AF apresentar índices mais elevados para ambas análises, o resultado não foi estatisticamente significativo. Essa diferença entre indivíduos com AF e o grupo controle pode ser devido aos episódios repetidos de hospitalização, condicionamento pré-transplante e imunossupressão que esses pacientes enfrentam. Tais fatores podem influenciar a higiene bucal e aumentar o risco para cárie (Lucas; Roberts; Beighton, 1998). Além disso, aproximadamente 70% dos indivíduos com AF apresentam malformações esqueléticas no polegar, braços e/ou mãos, o que pode dificultar a realização de movimentos de higiene bucal (Lyko *et al.*, 2016; Wallner *et al.*, 2022). Outro fator contribuinte poderia ser a redução dos níveis de saliva em indivíduos com AF em comparação com aqueles sem a doença (Mattioli *et al.*, 2010). O baixo fluxo salivar está diretamente associado ao aumento do acúmulo de biofilme e, conseqüentemente, à maior incidência de cárie dentária (Ravuru *et al.*,

2023).

Em outro estudo brasileiro, Araújo e colaboradores (2007) avaliaram a cavidade oral de 33 indivíduos com AF. O principal achado oral foi o sangramento gengival sem associação com plaquetopenia em quase 50% dos pacientes. Práticas inadequadas de saúde bucal aumentam o risco de doenças periodontais, como gengivite e periodontite (Murakami *et al.*, 2018). Assim como a cárie e higiene bucal deficiente, a periodontite também é um achado comum neste grupo (Açikgöz *et al.*, 2005; Araujo *et al.*, 2007; Lyko *et al.*, 2016; Tekcicek *et al.*, 2007).

2.3 Qualidade de Vida Relacionada a Saúde Bucal (QVRSB)

Ao receber o diagnóstico de AF, cada família se depara com desafios multifacetados, que vão desde lidar com o sofrimento emocional induzido pela notícia até assumir a intrincada tarefa de orquestrar o cuidado do filho (Zierhut; Bartels, 2012). O impacto da AF nas famílias varia dependendo do estágio de desenvolvimento do paciente e da trajetória única de progressão do transtorno do indivíduo (Hutson; Alter, 2007).

Compreender como as doenças bucais afetam a QVRSB requer investigação. A mensuração da QVRSB visa explorar informações subjetivas relativas aos aspectos físicos e psicológicos dos indivíduos (Sischo; Broder, 2011). A integração da informação clínica com a perspectiva do paciente facilita uma compreensão mais abrangente dos indivíduos, o que, por sua vez, pode ser útil durante os processos de monitorização e tratamento (Haag *et al.*, 2017).

É reconhecido que o baixo fluxo salivar e as doenças orais, incluindo a cárie dentária, a doença periodontal, as DOPM e o câncer oral possuem um impacto prejudicial na qualidade de vida dos indivíduos (Ghorbani *et al.*, 2023; Stolze *et al.*, 2021; Tadakamadla; Kumar; Johnson, 2015). As doenças bucais podem causar dor aguda ou crônica, sangramento e infecções. Se não forem tratados, esses problemas podem afetar diversos aspectos da vida, incluindo atividades da vida diária, sono, fala, alimentação, relações sociais e autoestima (Ferreira *et al.*, 2017; Haag *et al.*, 2017).

Rana, Gellrich e Rana, (2014) compararam a qualidade de vida de indivíduos com DOPM, CCEO e aqueles que apresentaram recorrência de CCEO. Os resultados revelaram que os indivíduos com DOPM apresentaram uma percepção de qualidade de vida pior do que aqueles com CCEO e recorrência de CCEO devido às maiores

taxas de ansiedade e medo que podem ocorrer em pacientes com DOPM. Isto está alinhado com os resultados de pesquisas qualitativas anteriores, que destacaram que os efeitos das DOPM transcendem meras limitações físicas, estendendo-se a múltiplas facetas da vida diária, impactando particularmente o bem-estar psicológico e social entre as pessoas afetadas (Tadakamadla *et al.*, 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal e sua possível associação com variáveis clínicas e demográficas em indivíduos com anemia de Fanconi.

3.2 Objetivos específicos

- Compreender as principais alterações em cavidade bucal de indivíduos com AF;
- Avaliar a qualidade de vida dos pacientes com AF no contexto relacionado à saúde bucal por meio do questionário de perfil de impacto na saúde bucal (OHIP-14);
- Descrever dados médicos detalhados e informações clínicas sobre o status bucal, dental e periodontal de pacientes com AF.

4 METODOLOGIA EXPANDIDA

4.1 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-UFMG (Odontologia); ao Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Universidade Federal do Paraná (UFPR) como também à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e aprovado sob o número de parecer: 6.254.512 e CAAE: 66312622.4.1001.5149 (APÊNDICE A), conforme a Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012. Os participantes e/ou seus responsáveis foram instruídos a ler e, em caso de concordância, a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, realizado entre os anos de 2022 e 2023 em dois centros de referência no atendimento odontológico de pacientes com Anemia de Fanconi: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). O reporte do estudo seguiu as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational studies* (STROBE) (Von-Elm *et al.*, 2008).

4.3 Participantes, seleção da amostra e critérios de inclusão

Foram selecionados indivíduos em acompanhamento pelo setor de Odontologia do HC-UFMG e HC-UFPR com diagnóstico de Anemia de Fanconi. O único critério de exclusão foi a recusa do paciente e/ou responsável.

4.4 Coleta de dados

Inicialmente foram coletados dados de prontuário médico e odontológico dos pacientes. Os seguintes dados foram coletados: idade do paciente, idade do diagnóstico de AF, histórico de TCTH, histórico de DECH oral, medicação contínua em uso e endereço de residência. Para calcular a distância até o centro de referência

(HC-UFMG ou HC-UFPR), foi utilizado um programa de localização (Google Maps).

Em segunda etapa, os participantes foram agendados para uma consulta no setor de Odontologia dos hospitais. As informações foram coletadas em uma ficha padronizada (APÊNDICE B). Todas as necessidades odontológicas dos pacientes foram atendidas durante a consulta.

4.5 Avaliação clínica dental e periodontal

O exame clínico intra-bucal foi realizado inicialmente com auxílio de material clínico esterilizado por um examinador previamente treinado e calibrado.

O odontograma foi utilizado para avaliar a condição dental do paciente e foi preenchido de forma descritiva conforme a identificação de alterações morfológicas e/ou presença de lesões cariosas durante a avaliação clínica. Os dados foram registrados na ficha clínica (APÊNDICE B).

O estado periodontal foi avaliado utilizando uma sonda periodontal (*PCP 15, Hu-Friedy, Carolina do Norte, Chicago, IL, EUA*). Parâmetros incluindo profundidade de sondagem (PS), nível de inserção clínica (NIC) e índice de sangramento à sondagem (IS) foram registrados. As mensurações foram realizadas nas superfícies mesial (M), distal (D), lingual (L) e vestibular (V) dos todos os dentes. Para avaliar a confiabilidade intra e interexaminadores, os exames periodontais foram realizados em 10 indivíduos consecutivos. O teste Kappa ponderado e o coeficiente de correlação intraclasse foram usados, com valores dicotomizados para profundidade de sondagem ($< e \geq 4$ mm) e nível de inserção clínica (NIC) ($< e \geq 3$ mm). Os valores Kappa para profundidade de sondagem e NIC foram maiores que 0,87, e os valores do coeficiente de correlação intraclasse foram maiores que 0,85. A classificação da doença periodontal (saúde periodontal, gengivite e periodontite) foi determinada por dois periodontistas. A gengivite foi caracterizada por locais com profundidade de sondagem ≤ 3 mm, $\geq 10\%$ dos locais com IS e ausência de perda de inserção e perda óssea radiográfica (Chapple *et al.*, 2018). Os pacientes foram considerados com periodontite se atendessem a um dos seguintes critérios: (i) NIC interdental detectável em dois ou mais dentes não adjacentes, ou (ii) NIC bucal ou oral detectável de ≥ 3 mm com bolsas superiores a 3 mm em dois ou mais dentes, desde que o NIC observado não possa ser atribuído a causas não periodontais, como recessão gengival por trauma, cárie dentária que se estende até a área cervical do dente, NIC na face distal

de um segundo molar associado ao mau posicionamento ou extração de um terceiro molar, uma lesão endodôntica drenando através do periodonto marginal ou uma fratura radicular vertical (Tonetti; Greenwell; Kornman, 2018) (APÊNDICE B).

O nível de higiene bucal foi avaliado por meio do índice de placa (IP) descrito por Silness e Løe, (1964) no qual:

0- Ausência de placa.

1- Corresponde à placa aderida na gengiva marginal livre e em áreas adjacentes, porém visível com corante de placa ou na ponta da sonda exploradora quando esta é colocada sobre a superfície dental.

2- Depósito moderado de placa visível a olho nu sobre a superfície dental.

3- Grande acúmulo de placa sobre a superfície dental.

Os escores para cada sextante foram somados e o resultado obtido em porcentagem (%). Posteriormente, foi atribuído um significado para cada valor em % (excelente = 0 a 16%, bom = 17 a 33%, ruim = 34 a 66% e pobre = 67 a 100%). (APÊNDICE B).

4.6 Avaliação das mucosas

As mucosas foram avaliadas e informações das lesões como: tipo, tamanho, coloração, localização, sintomatologia e tempo de evolução foram coletadas. Em caso de lesões, como medida de diagnóstico, foram realizadas biópsias sob anestesia local no próprio ambulatório de odontologia. Como padronização e melhor conforto ao paciente, foi utilizado o *punch* de 3,5 mm (MedBlades.com, Technicality Medical Supplies) para realizar as biópsias. As amostras foram armazenadas em formol 10% e encaminhadas ao Laboratório de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da UFMG onde foram incluídas e analisadas por um Patologista Bucal.

4.7 Coleta de saliva

Para coleta de saliva os pacientes foram instruídos a não comer ou beber líquidos 30 minutos antes do procedimento. Toda saliva não estimulada durante 10 minutos foi coletada em um tubo estéril milimetrado tipo Falcon, sempre no período da manhã. Imediatamente, o fluxo salivar foi avaliado (mL/minuto). A hipossalivação foi considerada presente quando o fluxo salivar não estimulado foi $\leq 0,10$ mL/minuto.

4.8 Avaliação da qualidade de vida

A avaliação da QVRSB dos participantes foi avaliada por meio da versão curta do questionário OHIP-14 (Slade, 1997), previamente validado no Brasil (Oliveira; Nadanovsky, 2005) (APÊNDICE C). Os 14 itens do OHIP-14 estão distribuídos em sete subescalas: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e deficiência. Cada domínio possui dois itens, cada um com cinco opções de resposta: 0 = 'nunca', 1 = 'quase nunca', 2 = 'ocasionalmente', 3 = 'razoavelmente' e 4 = 'muito frequentemente'. A pontuação geral do OHIP-14 varia de 0 a 56. Uma pontuação mais alta indica uma percepção mais negativa do participante em relação à sua QVRSB. Também são possíveis pontuações para as sete subescalas (Oliveira; Nadanovsky, 2005).

4.9 Análise de dados

O software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (IBM SPSS Statistics for Windows, versão 25.0, Armonk, EUA: IBM Corp.) foi utilizado para análise estatística dos dados. Foi realizada análise descritiva das características clínico-demográficas da amostra, bem como das subescalas e do escore geral do OHIP-14. Para variáveis categóricas, os resultados foram expressos em frequências e porcentagens. Para variáveis contínuas foram fornecidos média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. Foram realizadas análises bivariadas para avaliar a associação entre características clínico-demográficas e escores do OHIP-14. Para variáveis clínicodemográficas categóricas foram utilizados o teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal Wallis. Os resultados foram fornecidos em mediana, mínimo e máximo. Para variáveis clínico-demográficas contínuas foi utilizada regressão univariada. Os resultados foram expressos em coeficiente β e erro padrão (EP). A análise de Poisson foi utilizada para avaliar a associação entre o escore geral do OHIP-14 e as variáveis clínicas e demográficas com $p < 0,20$ nas análises bivariadas. Os resultados da regressão de Poisson foram fornecidos em razão de prevalência (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

5 ARTIGO

- 5.1 Estudo transversal intitulado “*Impact of Fanconi anemia on oral health-related quality of life: a collaborative cross-sectional study*” publicado no periódico Supportive Care in Cancer (fator de impacto: 3.1; ISSN: 1433-7339; estrato A2)

Santana NCM, Rocha PADS, de Arruda JAA, Pascoal TP, Prado HV, Costa ACM, Costa FO, Torres-Pereira CC, Abreu LG, Fournier BPJ, Silva TA. Oral health-related quality of life in Fanconi anemia: a cross-sectional study. Support Care Cancer. 2024 Aug 6;32(9):571. doi: 10.1007/s00520-024-08777-9.

Oral health-related quality of life in Fanconi anemia: a cross-sectional study

Nayara Conceição Marcos **Santana**¹, Paula Alves da Silva **Rocha**¹, José Alcides Almeida de **Arruda**², Thaís Pimenta **Pascoal**¹, Heloisa Vieira **Prado**¹, Adriana Conceição Moreira **Costa**¹, Fernando Oliveira **Costa**¹, Cassius Carvalho **Torres-Pereira**^{3,4}, Lucas Guimarães **Abreu**⁵, Benjamin P. J. **Fournier**^{6,7,8}, Tarcília Aparecida **Silva**^{1,6,7,9}

¹Department of Oral Surgery, Pathology and Clinical Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

²Department of Oral Diagnosis and Pathology, School of Dentistry, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

³Department of Stomatology, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

⁴Multiprofessional Residency Program in Oncology and Hematology, Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

⁵Departament of Child and Adolescent Oral Health, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁶Department of Oral Biology, Dental Faculty, Université de Paris, Paris, France.

⁷Centre de Recherche des Cordeliers, Université de Paris, Sorbonne Université, Inserm, Laboratory of Molecular Oral Pathophysiology, Paris, France.

⁸AP-HP, Reference Center for Dental Rare Diseases, Rothschild Hospital (ORARES), Paris, France.

⁹Multiprofessional Integrated Residency in Health, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding author: Tarcília Aparecida Silva. Department of Oral Surgery, Pathology and Clinical Dentistry, School of Dentistry, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, room 3204, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. CEP: 31.270-910. E-mail: silva.tarcilia@gmail.com; tarcilia@ufmg.br

Resumo

Objetivo: Avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) de indivíduos diagnosticados com Anemia de Fanconi (AF).

Métodos: Um estudo transversal foi conduzido com pacientes com AF de dois centros de referência brasileiros. Os participantes foram submetidos a um exame completo dentário, periodontal e da mucosa oral, bem como à avaliação do fluxo salivar em repouso. Foi administrado a versão curta do questionário Oral Health Impact Profile (OHIP-14). Foram realizadas análises descritivas e bivariadas, seguidas de análise multivariada para examinar o impacto das variáveis independentes na QVRSB.

Resultados: O estudo incluiu 20 (57,1%) homens e 15 (42,9%) mulheres, com idade média de 18,9 anos. Leucoplasia oral (LO) foi encontrada em 18 indivíduos. A pontuação geral do OHIP-14 foi de $9,9 \pm 10,5$. Indivíduos com idade ≥ 16 anos apresentaram maiores pontuações no OHIP-14, indicando pior QVRSB para dor física ($p=0,007$), desconforto psicológico ($p=0,001$), incapacidade física ($p=0,03$), incapacidade psicológica ($p=0,001$), incapacidade geral ($p=0,004$) e pontuação geral ($p=0,007$). Mulheres relataram uma QVRSB mais negativa quando comparada com homens para dor física ($p=0,02$), desconforto psicológico ($p=0,03$), incapacidade psicológica ($p=0,009$) e pontuação geral ($p=0,02$). Indivíduos com LO apresentaram uma pontuação geral no OHIP-14 1,83 vezes maior do que entre aqueles sem LO (IC 95%: 1,02–3,28; $p=0,04$). Menor fluxo salivar correlacionou-se com maiores pontuações gerais no OHIP-14 (IC 95%: 0,14–0,84; $p=0,01$).

Conclusão: Este estudo representa a primeira tentativa de avaliar a QVRSB em indivíduos com AF. A presença de LO e fluxo salivar reduzido foram identificados como preditores de um impacto negativo na QVRSB. É imperativo integrar a qualidade de vida dos pacientes nos protocolos de tratamento clínico para a população com AF.

Palavras-chave: anemia de Fanconi; carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço; qualidade de vida relacionada à saúde bucal; mucosa oral; qualidade de vida

Introdução

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva rara [1, 2] com uma incidência de 1 em 136.000 nascidos vivos [1]. Ao receber um diagnóstico de AF, cada família se depara com desafios multifacetados que vão desde lidar com o sofrimento emocional induzido pela notícia até assumir a tarefa intrincada de orquestrar o cuidado infantil [3]. O impacto da AF nas famílias varia de acordo com o estágio de desenvolvimento do paciente e a trajetória única da progressão da doença do indivíduo [4]. Indivíduos com AF comumente manifestam anormalidades congênitas específicas, insuficiência progressiva da medula óssea e uma predisposição ao câncer, particularmente leucemia mieloide aguda e carcinoma espinocelular oral (CEO) [2, 5].

Embora uma atenção significativa tenha sido direcionada ao risco de câncer [2, 5], a literatura sobre outras doenças orais vivenciadas por indivíduos com AF permanece escassa [5-7]. Explorar como as manifestações orais associadas à AF afetam a qualidade de vida relacionada à saúde bucal (QVRSB) requer mais investigação. A QVRSB representa um construto multidimensional que delinea a influência da saúde bucal no bem-estar geral de um indivíduo [8, 9]. Ela abrange diferentes dimensões, incluindo aspectos funcionais, psicológicos, sociais e de dor/desconforto relacionados à saúde bucal [8]. Ao avaliar o impacto das condições e tratamentos de saúde bucal nas atividades diárias, bem-estar emocional, interações sociais e satisfação geral com a vida, a QVRSB surge como uma métrica crítica para entender a saúde bucal além dos parâmetros clínicos. Isso ressalta a importância do atendimento centrado no paciente na odontologia [10]. A integração de dados clínicos com a perspectiva do paciente promove uma compreensão abrangente dos indivíduos, aumentando assim a eficácia dos processos de monitoramento e tratamento [11].

É reconhecido que o baixo fluxo salivar e doenças orais, incluindo cáries dentárias, doenças periodontais, CEC e desordens orais potencialmente malignas (DOPM) apresentam um impacto prejudicial na qualidade de vida dos indivíduos afetados [12, 13]. A DOPM mais frequente, leucoplasia oral (LO), apresenta risco de transformação para CEC e se manifesta sem sintomas em aproximadamente 60% dos casos relatados, sendo frequentemente detectada durante exames de rotina [14]. No entanto, outras doenças orais, como cáries dentárias e periodontite, podem induzir dor aguda ou crônica, sangramento e desconforto. Se não forem tratadas, essas

condições podem afetar diferentes aspectos da vida, incluindo atividades da vida diária, sono, fala, alimentação, relações sociais e autoestima [12].

O objetivo do presente estudo foi avaliar a QVRSB de indivíduos com AF e sua associação com doenças orais. Foi levantada a hipótese de que as repercussões prejudiciais da AF e das doenças orais ultrapassam meros sintomas e limitações funcionais, potencialmente impactando também o bem-estar emocional e social.

Métodos

Desenho do estudo, participantes e questões éticas

Um estudo transversal foi conduzido entre agosto de 2022 e dezembro de 2023. Indivíduos diagnosticados com AF, de acordo com os critérios descritos nas Diretrizes de Cuidados Clínicos de Anemia de Fanconi de 2020 [15], foram incluídos. O diagnóstico envolveu testes de quebra cromossômica em linfócitos do sangue periférico usando agentes de reticulação de DNA, principalmente diepoxibutano ou mitomicina C. Os pacientes foram recrutados de dois serviços públicos de referência apoiados pelo Sistema Único de Saúde Brasileiro — Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em Belo Horizonte, e Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba. Os critérios de inclusão abrangeram indivíduos de todas as idades e ambos os sexos. O estudo aderiu à declaração *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) [16]. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional (nº 66312622.4.1001.5149) e foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

Coleta de dados

As informações foram coletadas durante consultas clínicas e/ou de prontuários médicos. As características demográficas incluíram sexo e idade. Os dados relacionados à AF compreenderam idade no diagnóstico, status de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), tempo pós-TCTH e alterações esqueléticas (ou seja, alteração unilateral ou bilateral em membros superiores/mãos). A distância da residência até o centro de referência também foi registrada.

Avaliação da condição bucal

A mucosa oral foi avaliada por dois dentistas treinados (N.C.M.S. e P.A.S.R.), com o diagnóstico final estabelecido por um consultor em medicina oral e patologia oral (T.A.S.). Esta avaliação teve como objetivo identificar e quantificar lesões consistentes com DOPM [17]. DOPM compreende um grupo diverso de condições (por exemplo, LO, eritroplasia, líquen plano oral, entre outras), que são caracterizadas por aparências clínicas anormais da mucosa oral. Essas lesões podem se apresentar como placas brancas ou vermelhas, úlceras ou outras alterações da mucosa [17]. Especificamente, os critérios de inclusão para casos de LO compreenderam lesões homogêneas (placas brancas finas, planas e uniformes com pelo menos uma área bem demarcada, com ou sem fissura) e lesões não homogêneas (lesões predominantemente brancas ou branco-avermelhadas com superfície irregular, nodular ou exofítica) [18]. Uma biópsia incisional foi realizada em todas as lesões identificadas, e a displasia epitelial oral (leve, moderada ou severa) foi classificada [19] pelo mesmo consultor (T.A.S.).

O número de dentes cariados, perdidos e obturados (CPOD) foi registrado de acordo com as diretrizes estabelecidas [20].

Os exames periodontais foram conduzidos por dois clínicos treinados (N.C.M.S. e P.A.S.R.). Para avaliar a confiabilidade intra e interexaminadores, os exames periodontais foram realizados em 10 indivíduos consecutivos. O teste Kappa ponderado e o coeficiente de correlação intraclass foram usados, com valores dicotomizados para profundidade de sondagem ($<$ e ≥ 4 mm) e nível de inserção clínica (NIC) ($<$ e ≥ 3 mm). Os valores Kappa para profundidade de sondagem e NIC foram maiores que 0,87, e os valores do coeficiente de correlação intraclass foram maiores que 0,85. O estado periodontal foi avaliado usando uma sonda periodontal (PCP 15, Hu-Friedy, Carolina do Norte, Chicago, IL, EUA). Parâmetros incluindo índice de placa [21], profundidade de sondagem, NIC e sangramento na sondagem (SS) foram registrados. Cada dente foi sondado em quatro locais: bucal, mesial, distal e lingual/palatino. A classificação da doença periodontal (saudável, gengivite e periodontite) foi determinada por dois periodontistas (F.O.C. e A.C.M.C.). A gengivite foi caracterizada por locais com profundidade de sondagem ≤ 3 mm, $\geq 10\%$ dos locais com SS e ausência de perda de inserção e perda óssea radiográfica [22]. Os pacientes foram considerados portadores de periodontite se atendessem a um dos seguintes critérios: (i) NIC interdental detectável em dois ou mais dentes não adjacentes, ou (ii) NIC bucal ou oral detectável de ≥ 3 mm com bolsas excedendo 3

mm em dois ou mais dentes, desde que o NIC observado não pudesse ser atribuído a causas não periodontais, como recessão gengival por trauma, cárie dentária estendendo-se para a área cervical do dente, NIC no aspecto distal de um segundo molar associado à má posição ou extração de um terceiro molar, uma lesão endodôntica drenando através do periodonto marginal ou uma fratura vertical da raiz. A periodontite foi classificada de acordo com seus estágios e graus [23].

Amostras de saliva foram coletadas no início da manhã usando sialometria não estimulada. Os participantes foram instruídos a se abster de comer, beber e escovar os dentes por pelo menos 30 a 60 minutos antes da avaliação. Posteriormente, os participantes foram solicitados a expelir a saliva acumulada ao longo de um período de 10 minutos [24]. A hipossalivação foi definida como fluxo salivar não estimulado $\leq 0,10$ mL/minuto [25].

Ferramenta de avaliação de QVRSB

A QVRSB dos participantes foi avaliada usando a versão curta do questionário *Oral Health Impact Profile* (OHIP-14) [8], previamente validado para uso no Brasil [11]. Cópias impressas do questionário foram distribuídas aos participantes ou aos pais/responsáveis das crianças pelo mesmo pesquisador (N.C.M.S.) e coletadas após a conclusão. O OHIP-14 compreende 14 itens que abrangem limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, incapacidade física, incapacidade psicológica, incapacidade social e incapacidade geral. Cada item oferece cinco opções de resposta: 0 = nunca, 1 = raramente, 2 = ocasionalmente, 3 = constantemente e 4 = sempre. A pontuação total do OHIP-14 varia de 0 a 56, com pontuações individuais derivadas para cada um dos sete itens. Uma pontuação mais alta indica um maior impacto negativo na QVRSB dos participantes.

Análise estatística

O *Statistical Package for the Social Sciences*–SPSS (IBM, 22.0; Armonk, NY, EUA) foi usado para análise. Foi conduzida uma análise estatística descritiva. O teste de Mann-Whitney e o teste de Kruskal-Wallis foram empregados para associar variáveis independentes com a variável dependente (pontuações do OHIP-14). O teste qui-quadrado foi usado para comparar as condições orais e as alterações esqueléticas. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$. A regressão de Poisson foi conduzida para determinar o impacto de cada variável na pontuação geral do OHIP-14. As variáveis independentes foram incluídas no modelo de regressão com

base em seu nível de significância ($p < 0,20$). Dentro deste modelo final, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Características dos participantes

Dos 41 indivíduos potencialmente elegíveis, 36 responderam ao questionário, e 35 indivíduos foram incluídos, compreendendo 22 de Curitiba e 13 de Belo Horizonte. Um participante foi excluído da análise devido a dados incompletos. A idade média dos participantes foi de $18,9 \pm 8,5$ anos, com uma variação de sete a 42 anos. A idade no momento do diagnóstico da AF foi de $7,5 \pm 5,4$ anos. Vinte (57,1%) indivíduos eram do sexo masculino e 15 (42,9%) do sexo feminino. Vinte e quatro (68,6%) pacientes foram submetidos ao TCTH em um tempo médio pós-transplante de $7,9 \pm 6,2$ anos. Vinte e um (60%) participantes apresentaram alterações esqueléticas unilaterais em seus membros superiores/mãos, com ocorrências bilaterais observadas em 18 (51,4%) casos. Dezesesseis (45,7%) indivíduos estavam usando medicação contínua no momento do exame e seis (37,5%) usavam dois ou mais medicamentos. Os medicamentos incluíram hormônios ($n=5$), vitaminas ($n=5$) e medicamentos ansiolíticos ($n=4$), antidepressivos ($n=3$), antipsicóticos ($n=2$), anticonvulsivantes ($n=1$) e anti-hipertensivos ($n=1$). Um paciente havia sido submetido a radioterapia. A distância média percorrida pelos indivíduos do local de residência até o centro de referência foi de 1156 ± 1202 quilômetros (Tabela 1).

Condições orais

Todos os casos de DOPM ($n=18/51,4\%$) foram diagnosticados como LO. A análise histopatológica revelou que 15 casos apresentaram displasia epitelial leve, enquanto três casos apresentaram displasia epitelial moderada. Em oito (22,8%) e cinco (14,3%) indivíduos, essas lesões afetaram dois e três locais, respectivamente. Dois indivíduos apresentaram histórico prévio de CEC e malignidade extraoral. Um histórico anterior de doença do enxerto versus hospedeiro oral (DECH) foi positivo em cinco (14,3%) participantes (Tabela 2).

Entre 31 indivíduos, 20 (57,2%) apresentaram dentes cariados e seis (19,3%) tinham dentes ausentes. Para a maioria dos participantes (65,7%), a higiene oral foi classificada como pobre ou ruim. Treze (37,1%) indivíduos apresentaram gengivite, seis (17,1%) tinham periodontite, enquanto oito (22,9%) exibiam saúde periodontal.

Destes, quatro (66,6%) indivíduos apresentaram periodontite estágio I, enquanto um (16,7%) apresentou estágio II e outro indivíduo (16,7%) apresentou estágio III. O grau de todos os casos foi classificado como A (Tabela 2).

O fluxo salivar não estimulado mediano de indivíduos com AF foi de 0,45 mL/minuto (Tabela 2). Três (8,5%) participantes apresentaram hipossalivação (fluxo salivar não estimulado $\leq 0,10$ mL/minuto). Entre os 16 indivíduos que usaram medicamentos, dois apresentaram hipossalivação, incluindo aqueles prescritos com hormônios ($n=2$), um ansiolítico ($n=1$) e um antidepressivo ($n=1$). Além disso, o único indivíduo que passou por radioterapia apresentou hipossalivação. Nenhum dos três indivíduos com hipossalivação tinha histórico de DECH crônica ou aguda. O fluxo salivar médio de indivíduos com histórico de DECH ($0,69 \pm 0,50$ mL/minuto) foi comparável ao daqueles sem histórico de DECH ($0,39 \pm 0,19$ mL/minuto) ($p=0,19$).

Alterações esqueléticas nos membros superiores e/ou mãos foram significativamente associadas ao controle comprometido da placa. Especificamente, pacientes com alterações esqueléticas unilaterais ($p=0,02$) ou alterações esqueléticas bilaterais ($p=0,02$) exibiram controle de placa mais precário (Tabela Suplementar 1).

Domínios do OHIP-14 e escore geral versus variáveis clínicodemográficas

A mediana da pontuação geral do OHIP-14 foi de 6,0 (média: $9,9 \pm 10,5$), com pontuações mais altas observadas nas categorias de dor física e desconforto psicológico (Tabela 3).

Indivíduos do sexo feminino relataram uma percepção mais negativa da QVRSB em comparação aos homens nas subescalas de dor física ($p=0,02$), desconforto psicológico ($p=0,03$), incapacidade psicológica ($p=0,009$) e na pontuação geral do OHIP-14 ($p=0,02$). Houve uma correlação positiva entre a idade e as pontuações para dor física ($p=0,007$), desconforto psicológico ($p=0,001$), incapacidade física ($p=0,03$), incapacidade psicológica ($p=0,001$), incapacidade geral ($p=0,004$) e a pontuação geral do OHIP-14 ($p=0,007$). Indivíduos com 16 anos ou mais apresentaram pontuações mais altas, indicando uma pior percepção da QVRSB nessas categorias. Além disso, uma associação positiva foi observada entre a idade no diagnóstico de AF e os escores de dor física ($p=0,01$). Em contraste, uma associação negativa foi observada entre a idade no diagnóstico de AF e a incapacidade social ($p=0,04$), sugerindo que os pacientes diagnosticados com AF em uma idade mais jovem apresentaram um impacto pior neste aspecto em comparação

com aqueles diagnosticados em uma idade mais avançada (Tabela Suplementar 2).

Indivíduos com AF que exibiram LO relataram uma percepção mais negativa em relação à limitação funcional ($p=0,01$) e incapacidade social ($p=0,04$) em comparação com aqueles sem lesões orais. Consistentemente, um número maior de locais de LO foi significativamente associado a uma percepção mais negativa de limitação funcional ($p=0,01$), incapacidade física ($p=0,03$) e incapacidade geral ($p=0,03$) (Tabela Suplementar 2).

Embora o diagnóstico de doença periodontal não tenha impactado os resultados do OHIP-14, o SS foi significativamente associado a uma percepção mais negativa de dor física ($p=0,002$), desconforto psicológico ($p=0,04$), incapacidade física ($p=0,03$), incapacidade psicológica ($p=0,001$), incapacidade geral ($p=0,008$) e a pontuação geral do OHIP-14 ($p=0,006$). Além disso, um valor menor de fluxo salivar foi significativamente associado a uma percepção mais negativa de incapacidade psicológica ($p=0,02$). Outras variáveis analisadas, incluindo TCTH, histórico de DECH oral, dentes cariados e ausentes, índice de placa, alterações esqueléticas e distância percorrida pelos pacientes até o centro de referência, não afetaram significativamente os resultados do OHIP-14 (Tabela Suplementar 2).

A Tabela 4 exibe os resultados do modelo de regressão. As variáveis sexo, idade, SS, presença de LO e fluxo salivar foram testadas como potenciais preditores de uma percepção negativa da QVRSB. Indivíduos do sexo feminino exibiram uma pontuação geral do OHIP-14 1,95 vezes maior, embora não estatisticamente significativo, em comparação com indivíduos do sexo masculino (IC 95%: 0,99–3,84; $p=0,05$). Indivíduos com LO tiveram uma pontuação geral do OHIP-14 1,83 vezes maior (indicando uma percepção mais negativa da QVRSB) em comparação com aqueles sem LO (IC 95%: 1,02–3,28; $p=0,04$). Os resultados também demonstraram uma associação entre o fluxo salivar e a pontuação geral do OHIP-14. Quanto menor o fluxo salivar, maior a pontuação geral do OHIP-14 (IC 95%: 0,14–0,84; $p=0,01$).

Discussão

A AF é um exemplo de uma doença rara que apresenta desafios de saúde desde a infância [3, 4]. A avaliação da QVRSB em indivíduos com doenças raras tem ganhado importância crescente, pois pode contribuir para a melhoria da assistência médica [26]. Este estudo representa a primeira tentativa de avaliar a QVRSB em indivíduos com AF. Nossas descobertas ressaltam que indivíduos com LO e fluxo

salivar reduzido são mais propensos a experimentar um impacto negativo na QVRSB. Esses resultados sugerem que condições orais insatisfatórias nessa população podem afetar adversamente sua qualidade de vida. Além disso, embora as alterações esqueléticas nos membros superiores e/ou mãos não tenham afetado diretamente a QVRSB ou os parâmetros dentários/periodontais, elas foram associadas a um controle precário da placa dentária, sugerindo vulnerabilidade desses indivíduos no autocuidado com a higiene oral.

As pontuações gerais do OHIP-14 observadas em nossa amostra foram comparáveis às relatadas em pacientes alemães afetados por doenças raras [27]. Consistentemente, um estudo recente do nosso grupo de pesquisa em pacientes com mucosite oral induzida por quimioterapia também mostrou pontuações gerais semelhantes no OHIP-14, como encontrado na presente investigação [28]. No entanto, as pontuações do OHIP-14 entre indivíduos com doenças raras podem variar significativamente; por exemplo, um estudo relatou pontuações médias variando de 15,1 a 19,9 dependendo de diferentes combinações de sintomas [26]. Aqui, as mulheres relataram uma percepção mais negativa da QVRSB. Possíveis explicações para essa diferença de sexo podem incluir carga psicológica elevada documentada entre mulheres [29] e influências socioculturais [30]. Uma hipótese alternativa postula que os homens podem exibir maior resiliência em relação a doenças e desconfortos orais, potencialmente influenciados pelas expectativas sociais de masculinidade [31]. Embora a idade não tenha mostrado um impacto significativo quando analisada juntamente com outras variáveis, ela se mostrou importante em várias categorias do OHIP-14 na análise bivariada. Indivíduos mais velhos perceberam pior QVRSB, refletindo fatores relacionados à idade que influenciam a percepção da saúde bucal, o surgimento de doenças crônicas e o acesso a programas de saúde [32]. Na AF, o avanço da idade está correlacionado com o aumento do risco de desenvolver CEC (aproximadamente 20% aos 40 anos), possivelmente contribuindo para uma pior QVRSB, especialmente entre aqueles que foram submetidos ao TCTH [1].

Os dados deste estudo demonstram que o diagnóstico de LO impacta negativamente a qualidade de vida. As condições sistêmicas inerentes a indivíduos com AF os predis põem a desenvolver múltiplas LO [5-7]. A associação entre a presença de LO e resultados de QVRSB mais pobres pode estar ligada tanto ao estigma associado a essas lesões quanto à seu potencial transformação em câncer oral. Isso é consistente com descobertas qualitativas anteriores que indicam que os

efeitos da LO se estendem além das limitações físicas para afetar o bem-estar psicológico e social [13]. Além disso, foi demonstrado que indivíduos com LO percebem sua qualidade de vida de forma mais negativa em comparação com aqueles com CEC ou recorrência de CEC, o que é atribuído a maiores taxas de ansiedade e medo [33].

Uma diminuição no fluxo salivar em repouso piorou significativamente a qualidade de vida de indivíduos com AF em nossa amostra. Pesquisas anteriores documentaram hipossalivação entre pacientes com AF [34]. A saliva desempenha funções críticas, como lubrificar tecidos orais, auxiliar na mastigação e deglutição, tamponar ácidos e proteger contra cáries dentárias e infecções orais [35]. O fluxo salivar reduzido observado nessa população pode ser atribuído à patogênese da doença, medicamentos, TCTH, radioterapia e comorbidades como DECH [5, 34-37]. Além disso, uma rotina estressante pode influenciar o fluxo salivar [35]. No presente estudo, entre os três indivíduos com hipossalivação, dois estavam usando medicamentos e um havia sido submetido à radioterapia. No entanto, um histórico de DECH não mostrou associação com hipossalivação em nossa amostra. A redução do fluxo salivar compromete várias funções essenciais, levando a dificuldades na mastigação, deglutição e fala, impactando negativamente a saúde bucal, o bem-estar geral e a qualidade de vida [36].

Doenças bucais como cárie dentária e periodontite podem causar desconforto e dor, prejudicando funções essenciais como fala, deglutição e mastigação, impactando assim a qualidade de vida geral [12]. Poucos estudos se concentraram na saúde bucal de indivíduos com AF [5-7]. Lyko *et al.* [7] relataram taxas semelhantes de dentes perdidos e cáries dentárias em indivíduos com AF em comparação com aqueles sem AF. Em nosso estudo, embora a QVRSB não tenha sido afetada por variáveis como dentes cariados ou perdidos e índice de placa, a higiene oral foi considerada precária, com mais de dois terços dos pacientes exibindo controle de placa pobre ou ruim. Curiosamente, observamos uma associação positiva entre higiene oral e a presença de alterações esqueléticas nos membros superiores e mãos. Dado que malformações esqueléticas que afetam o polegar, braços e/ou mãos são prevalentes em aproximadamente 70% dos pacientes com AF [38], é crucial considerar o impacto dessas anormalidades na saúde bucal ao planejar tratamentos odontológicos.

A AF é reconhecida como uma das doenças raras associadas a manifestações

periodontais, particularmente gengivite [39]. No entanto, o impacto preciso da AF no periodonto permanece incerto, com hemopoiese defeituosa sugerida como um potencial mecanismo subjacente [39]. Além das complicações específicas da doença, a medicação imunossupressora pode exacerbar os resultados periodontais em indivíduos afetados [40]. Entre as medidas periodontais empregadas neste estudo, apenas o SS influenciou significativamente a percepção da QVRSB. Isso ressalta a importância de fatores que são percebidos pelos indivíduos, como sangramento gengival, em oposição a fatores menos perceptíveis, como perda óssea e profundidade da bolsa periodontal. Essa descoberta é consistente com um estudo anterior no qual a autopercepção da saúde bucal de indivíduos com AF em relação à inflamação gengival foi associada ao seu índice de sangramento gengival [41].

O estudo atual destaca a necessidade frequente de os pacientes viajarem longas distâncias para acessar serviços de saúde. Esse fator não pareceu interferir diretamente na QVRSB; no entanto, levanta preocupações sobre o acesso consistente a centros de referência [42], o que é particularmente relevante para a detecção precoce de doenças orais, o monitoramento de DOPM e a prevenção do câncer. Esta observação está alinhada com pesquisas anteriores envolvendo indivíduos diagnosticados com anemia aplástica, cuja qualidade de vida não foi significativamente impactada pela distância dos serviços de referência [43]. Com base nisso, doenças raras representam desafios significativos para indivíduos afetados e suas famílias, frequentemente exacerbados por dificuldades no acesso a serviços de suporte devido a barreiras de infraestrutura. Este aspecto é particularmente pronunciado em áreas rurais, onde longas distâncias constituem um grande obstáculo [44].

As limitações do presente estudo incluem seu desenho transversal, que dificulta a inferência causal, e o potencial viés de memória associado ao uso de um questionário. Além disso, o estudo abrangeu uma ampla faixa etária e empregou um único instrumento, o OHIP-14, para medir a QVRSB em todas as faixas etárias. Embora o OHIP-14 tenha sido inicialmente validado em uma população adulta mais velha [8], sua aplicação entre a população pediátrica está documentada [45, 46]. No entanto, administrar o OHIP-14 em crianças e adolescentes apresenta desafios devido ao formato das opções de resposta em uma escala ordinal, em vez de um método mais simples que usa respostas dicotomizadas [45]. Outra deficiência é a falta de um grupo de controle sem AF, o que dificulta as análises comparativas. No entanto,

os pontos fortes incluíram uma amostra substancial de indivíduos com AF de dois serviços de referência na América Latina, um dos quais tem mais de 40 anos de experiência com TCTH para essa população [47]. Dado o pequeno tamanho da amostra atribuível à raridade da AF, deve-se ter cautela ao interpretar as associações entre preditores e QVRSB. No entanto, entender o impacto da AF na QVRSB é crucial, pois muitas vezes faltam medidas preventivas. Estudos futuros são encorajados a explorar a dinâmica familiar dessa população, abrangendo aspectos como bem-estar emocional, interações sociais e estabilidade financeira.

O presente estudo lança luz sobre as necessidades críticas de pacientes com AF, oferecendo insights valiosos para práticas de atendimento odontológico. Além da coorte de AF, essas descobertas fornecem orientação potencial para o gerenciamento de manifestações orais em outras doenças crônicas. O estudo ressalta a escassez de dados salivares na literatura sobre AF, destacando a importância de reconhecer o impacto do fluxo salivar reduzido na QVRSB. Além disso, embora pesquisas anteriores se concentrem na progressão de DOPM para CEC [5], ainda há uma lacuna notável na compreensão de como a presença de DOPM, particularmente LO, afeta a qualidade de vida de pacientes com AF. Sensibilidade e comunicação diferenciada são cruciais na divulgação de notícias sobre DOPM [48], reconhecendo as preocupações crescentes dos pacientes com AF em relação ao risco de CEC. Isso enfatiza a necessidade de abordagens personalizadas para garantir a tomada de decisões informadas sem exacerbar o medo ou comprometer a qualidade de vida.

Conclusão

Indivíduos com FA comumente apresentaram condições orais como dentes cariados e ausentes, higiene oral precária, gengivite e alterações no fluxo salivar. Entre eles, pacientes com LO ou com fluxo salivar diminuído experimentaram um maior impacto negativo na QVRSB. Tomados em conjunto, os resultados do presente estudo ressaltam a importância de cuidados de saúde abrangentes para indivíduos com AF, exigindo colaboração entre centros de referência. É necessário aumentar a conscientização dos profissionais de saúde sobre cuidados de saúde bucal.

Declarações

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter conflito de interesses.

Papel da fonte de financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de

Nível Superior (CAPES, Código Financeiro 001); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (#305544/2022-5).

Aprovação Ética: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais e da Universidade Federal do Paraná (nº 66312622.4.1001.5149).

Consentimento informado: O consentimento foi obtido de todos os participantes.

Consentimento para publicação: Os autores confirmam que os participantes da pesquisa humana forneceram consentimento informado para a publicação dos resultados.

Agradecimentos: Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brasil, Código Financeiro 001), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG/Brasil) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brasil). L.G.A. (#305544/2022-5) e T.A.S. são bolsistas de pesquisa do CNPq. J.A.A.A. é bolsista da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ/Brasil, E-26/200.331/2024). A Sra. E. Greene forneceu a edição em inglês do manuscrito.

Contribuições do autor: N.C.M.S. e P.A.S.R.: Conceitualização; aquisição de dados; análise formal; redação – rascunho original; redação – revisão e edição. J.A.A.A.: Análise formal; redação – rascunho original; redação – revisão e edição. T.P.P. e H.V.P.: Aquisição de dados; redação – revisão e edição. A.C.M.C., F.O.C. e C.C.T.P.: Análise de dados; redação – revisão e edição. L.G.A: Análise formal; curadoria de dados; redação – revisão e edição. B.P.J.F: Conceituação; redação – rascunho original; redação – revisão e edição. T.A.S: Conceitualização; análise formal; administração de projetos; redação – rascunho original; redação – revisão e edição. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Referências

1. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, Hanenberg H, Auerbach AD (2003) A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 101:1249-1256. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2170>
2. Altintas B, Giri N, McReynolds LJ, Best A, Alter BP (2023) Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica* 108:69-82. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279981>
3. Zierhut HA, Bartels DM (2012) Waiting for the next shoe to drop: the experience of parents of children with fanconi anemia. *J Genet Couns* 21:45-58. <https://doi.org/10.1007/s10897-011-9394-5>
4. Hutson SP, Alter BP (2007) Experiences of siblings of patients with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer* 48:72-79. <https://doi.org/10.1002/xbc.20913>
5. Santana NCM, de Sena ACVP, Rocha PADS et al (2024) Oral cancer and oral potentially malignant disorders in patients with Fanconi anemia - A systematic review. *Oral Oncol* 150:106699. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106699>
6. de Araujo MR, de Oliveira Ribas M, Koubik AC, Mattioli T, de Lima AA, França BH (2007) Fanconi's anemia: clinical and radiographic oral manifestations. *Oral Dis* 13:291-295. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01282.x>
7. Lyko K, Lemes AL, Bonfim C, Torres-Pereira CC, Amenábar JM (2016) Oral health status in children and adolescents with Fanconi anemia. *Spec Care Dentist* 36:71-74. <https://doi.org/10.1111/scd.12151>
8. Slade GD (1997) Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 25:284-290. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1997.tb00941.x>
9. Sischo L, Broder HL (2011) Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. *J Dent Res* 90:1264-1270. doi: 10.1177/0022034511399918
10. John MT, Omara M, Su N et al (2022) Recommendations for use and scoring of oral health impact profile versions. *J Evid Based Dent Pract* 22:101619. doi: 10.1016/j.jebdp.2021.101619
11. Oliveira BH, Nadanovsky P (2005) Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 33:307-314. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2005.00225.x>
12. Haag DG, Peres KG, Balasubramanian M, Brennan DS (2017) Oral conditions and health-related quality of life: a systematic review. *J Dent Res* 96:864-874. <https://doi.org/10.1177/0022034517709737>
13. Tadakamadla J, Kumar S, Lalloo R, Johnson NW (2017) Qualitative analysis of the

- impact of oral potentially malignant disorders on daily life activities. PLoS One 12:e0175531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175531>
14. Dogenski LC, de Figueiredo Ribeiro S, Gambin DJ et al (2021) Oral leukoplakia-epidemiological survey and histochemical analysis of 107 cases in Brazil. Clin Oral Investig 25:1859-1867. doi: 10.1007/s00784-020-03488-x
15. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines (2020) Fanconi Anemia Research Fund (5th ed.). https://www.fanconi.org/images/uploads/other/Fanconi_Anemia_Clinical_Care_Guidelines_5thEdition_web.pdf. Accessed 18 June 2024
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative (2008) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiol 61:344-349. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
17. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM et al (2021) Oral potentially malignant disorders: a consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Dis 27:1862-1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
18. Brouns ER, Evren I, Wils LJ et al (2023) Oral leukoplakia classification and staging system with incorporation of differentiated dysplasia. Oral Dis 29:2667-2676. <https://doi.org/10.1111/odi.14295>
19. Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, Sloan P (2021) Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. Oral Dis 27:1947-1976. <https://doi.org/10.1111/odi.13993>
20. Organization WHO (2013) Oral Health Surveys Basic Methods. 5th ed.
21. Silness J, Loe H (1964) Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontol Scand 22:121-135. <https://doi.org/10.3109/00016356408993968>
22. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE et al (2018) Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol 89:S74-S84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
23. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018) Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. J Periodontol 89:S159-S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
24. Shitsuka C, Ibuki FK, Nogueira FN, Mendes FM, Bönecker M (2018) Assessment of oxidative stress in saliva of children with dental erosion. Einstein (Sao Paulo) 16:eAO4203. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4203>

25. Navazesh M, Kumar SK (2008) Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Assoc* 139:35S-40S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>
26. Wiemann S, Frenzel Baudisch N, Jordan RA, Kleinheinz J, Hanisch M (2018) Oral symptoms and oral health-related quality of life in people with rare diseases in Germany: a cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* 15:1493. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071493>
27. Hanisch M, Wiemann S, Bohner L, Kleinheinz J, Jung S (2018) Association between oral health-related quality of life in people with rare diseases and their satisfaction with dental care in the health system of the Federal Republic of Germany. *Int J Environ Res Public Health* 15:1732. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081732>
28. de Arruda JAA, Heimlich FV, Oliveira SR et al (2024) Influence of anxiety/depression on chemotherapy-induced oral mucositis and related quality of life: a prospective cohort study. *J Psychosom Res* 177:111577. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111577>
29. Mason J, Pearce MS, Walls AW, Parker L, Steele JG (2006) How do factors at different stages of the lifecourse contribute to oral-health-related quality of life in middle age for men and women? *J Dent Res* 85:257-261. <https://doi.org/10.1177/154405910608500310>
30. Slade GD, Nuttall N, Sanders AE, Steele JG, Allen PF, Lahti S (2005) Impacts of oral disorders in the United Kingdom and Australia. *Br Dent J* 198(8):489-93; discussion 483. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4812252>
31. Courtenay WH (2000) Constructions of masculinity and their influence on men's well-being: a theory of gender and health. *Soc Sci Med* 50(10):1385-1401. [https://doi.org/10.1016/s0277-9536\(99\)00390-1](https://doi.org/10.1016/s0277-9536(99)00390-1)
32. Collins JR, Elías AR, Brache M et al (2019) Association between gingival parameters and oral health-related quality of life in Caribbean adults: a population-based cross-sectional study. *BMC Oral Health* 19(1):234. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0931-1>
33. Rana M, Gellrich NC, Rana M (2015) Comparison of health-related quality of life of patients with different precancer and oral cancer stages. *Clin Oral Investig* 19:481-488. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1265-7>
34. Mattioli TM, Koubik AC, de Oliveira Ribas M, França BH, Brancher JA, de Lima AA (2010) Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 32:46-49.
35. Uchida H, Ovitt CE (2021) Novel impacts of saliva with regard to oral health. *J Prosthet Dent* 127:383-391. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.05.009>
36. Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M (2017) Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res* 16;31:e14. <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0014>

37. Yalman N, Sepet E, Aren G, Mete Z, Külekçi G, Anak S (2001) The effect of bone marrow transplantation on systemic and oral health in Fanconi's aplastic anemia. *J Clin Pediatr Dent* 25:329-332.
38. Wallner C, Hurst J, Behr B, Rony MAT, Barabás A, Smith G (2022) Fanconi anemia: examining guidelines for testing all patients with hand Anomalies using a machine learning approach. *Children (Basel)* 9:85. <https://doi.org/10.3390/children9010085>
39. Hanisch M, Hoffmann T, Bohner L et al (2019) Rare diseases with periodontal manifestations. *Int J Environ Res Public Health* 16:867. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050867>
40. Açikgöz A, Ozden FO, Fisgin T et al (2005) Oral and dental findings in Fanconi's anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 22:531-539. <https://doi.org/10.1080/08880010591002413>
41. Perdoncini NN, Furquim CP, Bonfim CMS, Soares GMS, Torres-Pereira CC (2021) Self-perception of periodontal health status among individuals with Fanconi anemia. *Hematol Transfus Cell Ther* 43:453-458. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.07.009>
42. Debossan SAT, Deps TD, Prado HV, de Abreu MHNG, Borges-Oliveira AC (2022) Access to oral health care services for individuals with rare genetic diseases affecting skeletal development. *Spec Care Dentist* 42:32-40. <https://doi.org/10.1111/scd.12639>
43. Liu T, Pan Y, Ye M, Sun Q, Ding X, Xu M (2023) Experience of life quality from patients with aplastic anemia: a descriptive qualitative study. *Orphanet J Rare Dis* 18:393. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02993-y>
44. Witt S, Schuett K, Wiegand-Grefe S, Boettcher J, Quitmann J (2023) Living with a rare disease - experiences and needs in pediatric patients and their parents. *Orphanet J Rare Dis* 18:242. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02837-9>
45. Ravaghi V, Ardakan MM, Shahriari S, Mokhtari N, Underwood M (2011) Comparison of the COHIP and OHIP- 14 as measures of the oral health-related quality of life of adolescents. *Community Dent Health* 28:82-8.
46. Ribas-Pérez D, Sevillano Garcés D, Rodriguez Menacho D, Hernandez-Franch PV, Barbero Navarro I, Castaño Séiquer A (2023) cross-sectional study on oral health-related quality of life using OHIP-14 in migrants children in Melilla (Spain). *Children (Basel)* 10:1168. <https://doi.org/10.3390/children10071168>
47. Bonfim C, Nichele S, Loth G et al (2022). Transplantation for Fanconi anaemia: lessons learned from Brazil. *Lancet Haematol* 9:e228-e236. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00032-1)
48. Arboleda LPA, Pereira TCE, Epstein JB et al (2023) Clinical and psychosocial impact of communication about oral potentially malignant disorders: a scoping review. *Dent J (Basel)* 11:209. <https://doi.org/10.3390/dj11090209>

Tabela 1. Análise clínicodemográfica de indivíduos com anemia de Fanconi (AF) (*n* =35)

Variáveis	<i>n</i> (%)
Sexo	
Masculino	20 (57,1)
Feminino	15 (42,9)
Idade (mediana, média ± DP e variação)	16; 18,9±8,5; 7–42
Idade no diagnóstico de AF	7; 7,5±5,4; 1–33
TCTH	
Sim	24 (68,6)
Não	11 (31,4)
Tempo pós-TCTH (anos) (mediana, média ± DP e intervalo)	6,5; 7,9 ±6,2; 0–20
Alterações esqueléticas	
Alteração de membro superior/mão (unilateral)	
Presente	21 (60)
Ausente	14 (40)
Alteração de membro superior/mão (bilateral)	
Presente	18 (51,4)
Ausente	17 (48,6)
Distância ao centro de referência em km (mediana, média ± DP e intervalo) *	516; 1.156±1.202; 1,4–3472

Nota: TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; DP, desvio padrão.

* Distância da residência do paciente até o centro de referência onde o indivíduo faz acompanhamento.

Tabela 2. Manifestações bucais de indivíduos com anemia de Fanconi ($n = 35$)

Variáveis	<i>n</i> (%)
Leucoplasia Oral	
Presente	18 (51,4)
Ausente	17 (48,6)
Leucoplasia Oral (número de sítios orais)	
Nenhum	17 (48,6)
1 sítio	4 (11,4)
2 sítios	8 (22,8)
3 sítios	5 (14,3)
4 sítios	1 (2,9)
Histórico de doença do enxerto contra hospedeiro oral crônica	
Sim	5 (14,3)
Não	23 (65,7)
ND	7 (20)
Número de dentes cariados (mediana, média \pm DP e intervalo)	1; 1,8 \pm 2,2; 0–8
Número de dentes perdidos (mediana, média \pm DP e variação)	0,0; 0,4 \pm 1,4; 0–6
Índice de placa	
Pobre	7 (20)
Ruim	16 (45,7)
Bom	5 (14,3)
Excelente	3 (8,6)
ND	4 (11,4)
Medições periodontais	
Profundidade de sondagem (mm)	2,7 \pm 1,1; 1,4–6,2
Nível de inserção clínica (mm)	2,8 \pm 1,2; 1,5–6,4

Índice de sangramento à sondagem (%)	19±17,6; 0–74
Status periodontal	
Saúde periodontal	8 (22,9)
Gengivite	13 (37,1)
Periodontite	6 (17,1)
ND	8 (22,9)
Doença periodontal	
Periodontite estágio IA	4 (66,6)
Periodontite estágio IIA	1 (16,7)
Periodontite estágio IIIA	1 (16,7)
Fluxo salivar em repouso (mL/minuto)	0,45; 0,5±0,3; 0,1 – 1,5

Nota: ND, não disponível; DP, desvio padrão.

Tabela 3. Análise descritiva dos escores de qualidade de vida relacionada à saúde bucal (OHIP-14) entre indivíduos com anemia de Fanconi ($n = 35$)

Domínios	Mediana; média \pm DP; faixa
Limitação funcional	0,0; 0,8 \pm 1,5; 0–6
Dor física	2,0; 2,3 \pm 1,8; 0–7
Desconforto psicológico	1,0; 2,4 \pm 2,8; 0–8
Incapacidade física	1,0; 1,5 \pm 2,6; 0–7
Incapacidade psicológica	1,0; 1,3 \pm 1,8; 0–8
Incapacidade social	0,0; 0,8 \pm 1,7; 0–8
Incapacidade geral	0,0; 0,4 \pm 1,2; 0–5
Pontuação geral	6,0; 9,9 \pm 10,5; 0–47

Nota: DP, desvio padrão.

Tabela 4. Regressão de Poisson explicando a relação da pontuação geral da qualidade de vida relacionada à saúde bucal (OHIP-14) entre indivíduos com anemia de Fanconi ($n=35$)

	Variável dependente OHIP-14 (pontuação geral)			
	Bruto		Ajustado	
	PR (95% CI)	<i>p</i> value	PR (95% CI)	<i>p</i> value
Sexo				
Masculino	1		1	
Feminino	2.28 (1.20–4.31)	0.01	1.95 (0.99–3.84)	0.05
Idade (anos)	1.04 (1.01–1.07)	0.01	1.01 (0.95–1.06)	0.71
Sangramento a sondagem (%)	1.01 (1.00–1.02)	0.01	1.01 (0.98–1.03)	0.36
Leucoplasia oral				
Ausente	1		1	
Presente	1.87 (1.03–3.42)	0.03	1.83 (1.02–3.28)	0.04
Fluxo salivar (mL/min)	0.39 (0.11–1.30)	0.12	0.34 (0.14–0.84)	0.01

Nota: CI, intervalo de confiança; PR, razão de prevalência. Negrito indica significância estatística em $p<0,05$.

Tabela Suplementar 1. Distribuição das condições bucais segundo prevalência de alterações esqueléticas entre indivíduos com anemia de Fanconi ($n = 35$)

Condições orais	Alterações esqueléticas							
	Alteração de membro superior/mão (unilateral)				Alteração de membro superior/mão (bilateral)			
	Presente, n (%)	Ausente, n (%)	Total, n (%)	valor p	Presente, n (%)	Ausente, n (%)	Total, n (%)	valor p
Dentes cariados								
Presente	13 (68,4)	7 (58,3)	20 (64,5)	0,70 ^a	10 (62,5)	10 (66,7)	20 (64,5)	1,00 ^a
Ausente	6 (31,6)	5 (41,7)	11 (35,5)		6 (37,5)	5 (33,3)	11 (35,5)	
Dentes ausentes								
Presente	3 (15,8)	3 (25,0)	6 (19,4)	0,65 ^b	2 (12,5)	4 (26,7)	6 (19,4)	0,39 ^b
Ausente	16 (84,2)	9 (75,0)	25 (80,6)		14 (87,5)	11 (73,3)	25 (80,6)	
Índice de placa								
Pobre	2 (11,1)	5 (38,5)	7 (22,6)	0,02 ^b	1 (6,7)	6 (37,5)	7 (22,6)	0,02 ^b
Ruim	12 (66,7)	4 (30,8)	16 (51,6)		10 (66,7)	6 (37,5)	16 (51,6)	
Bom	4 (22,2)	1 (7,7)	5 (16,1)		4 (26,7)	1 (6,3)	5 (16,1)	
Excelente	0 (0,0)	3 (23,1)	3 (23,1)		0 (0,0)	3 (18,8)	3 (9,7)	
Doença periodontal								

Saúde								
Periodontal	6 (33,3)	2 (22,2)	8 (29,6)		5 (33,3)	3 (25,0)	8 (29,6)	
Gengivite	9 (50,0)	4 (44,4)	13 (48,1)	0,66 ^b	7 (46,7)	6 (50,0)	13 (48,1)	1,00 ^b
Periodontite	3 (16,7)	3 (33,3)	6 (22,2)		3 (20,0)	3 (25,0)	6 (22,2)	

Nota: ^a Teste qui-quadrado.

^b Teste de Fisher.

Negrito indica significância estatística em $p < 0,05$.

Tabela Suplementar 2. Scores de qualidade de vida relacionada à saúde bucal (OHIP-14) e variáveis clínicodemográficas de indivíduos com anemia de Fanconi ($n = 35$)

Variáveis	Limitação Funcional	Dor física	Desconforto psicológico	Deficiência física	Deficiência psicológica	Deficiência social	Incapacidade geral	Geral
	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 8	Pontuação máxima: 56
Sexo								
Masculino (mediana e intervalo)	0 (0–6)	1 (0–4)	0 (0–5)	0 (0–6)	0 (0–3)	0 (0–5)	0 (0–2)	3 (0–30)
Feminino (mediana e intervalo)	0 (0–4)	3,50 (0–7)	4 (0–8)	1 (0–7)	2 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	12 (0–47)
valor p^a	0,70	0,02	0,03	0,20	0,009	0,18	0,33	0,02
Idade (anos)								
Coeficiente β (SE)	0,03 (0,03)	0,03 (0,01)	0,05 (0,01)	0,04 (0,02)	0,05 (0,01)	0,02 (0,04)	0,10 (0,03)	0,04 (0,01)
valor p^b	0,23	0,007	0,001	0,03	0,001	0,62	0,004	0,007
Idade (anos) no diagnóstico de AF								
Coeficiente β (SE)	0 (0,03)	0,03 (0,01)	0,01 (0,01)	0 (0,02)	0,03 (0,01)	-0,22 (0,10)	-0,01 (0,08)	0,01 (0,01)
valor p^b	0,90	0,01	0,31	0,71	0,06	0,04	0,84	0,40

TCTH								
Sim (mediana, intervalo)	0 (0–6)	2 (0–7)	2 (0–8)	1 (0–7)	1 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	6 (0–47)
Não (mediana, intervalo)	0 (0–0)	2 (0–4)	0 (0–1)	0 (0–1)	2 (0–2)	0 (0–5)	0 (0–0)	4 (0–13)
valor p^a	0,76	0,28	0,94	0,99	0,99	0,63	0,88	0,35
Tempo pós-TCTH (anos)								
Coeficiente β (SE)	-0,07 (0,04)	-0,01 (0,02)	0,01 (0,03)	-0,02 (0,03)	-0 (0,04)	-0 (0,04)	0,01 (0,04)	-0 (0,03)
valor p^b	0,09	0,68	0,65	0,45	0,85	0,86	0,74	0,77
Alterações esqueléticas								
Alteração de membro superior/mão (unilateral)								
Sim (mediana, intervalo)	0 (0–6)	2 (0–7)	2 (0–8)	1 (0–7)	1 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	7 (0–47)
Não (mediana, intervalo)	0 (0–3)	1 (0–6)	1 (0–6)	1 (0–4)	1 (0–4)	0 (0–2)	0 (0–1)	4,5 (0–23)

valor p^a	0,20	0,14	0,38	0,53	0,93	0,73	0,15	0,26
Alteração de membro superior/mão (bilateral)								
Sim (mediana, intervalo)	0 (0–6)	2 (0–7)	1,50 (0–8)	1 (0–7)	1 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	6,50 (0–47)
Não (mediana, intervalo)	0 (0–3)	1 (0–6)	1 (0–8)	1 (0–4)	1 (0–5)	0 (0–2)	0 (0–1)	5 (0–23)
valor p^a	0,37	0,39	0,83	0,84	0,85	0,80	0,06	0,49
Distância ao centro de referência (km) *								
Coeficiente β (SE)	0 (0)	-4,76 (0,01)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-0 (0)	-8,7 (0)
valor p^b	0,36	0,67	0,45	0,39	0,51	0,21	0,21	0,57
Leucoplasia oral								
Presente (mediana, intervalo)	1 (0–6)	2 (0–7)	1 (0–8)	1 (0–7)	1 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	6 (0–47)
Ausente (mediana, intervalo)	0 (0–0)	2 (0–6)	1 (0–8)	0 (0–4)	0 (0–4)	0 (0–5)	0 (0–0)	4 (0–17)

valor p^a	0,01	0,68	0,45	0,09	0,27	0,04	0,06	0,30
Leucoplasia oral (número/sítios)								
Coeficiente β (SE)	0,46 (0,19)	0,04 (0,10)	0,21 (0,12)	0,31 (0,15)	0,15 (0,12)	0,23 (0,22)	0,65 (0,31)	0,20 (0,10)
valor p^b	0,01	0,65	0,08	0,03	0,21	0,29	0,03	0,06
Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro oral								
Sim (median, intervalo)	0,50 (0–1)	1,50 (0–3)	3 (0–4)	0,50 (0–1)	0,50 (0–1)	0 (0–1)	0,50 (0–2)	7,50 (0–11)
Não (median, intervalo)	0 (0–6)	2 (0–7)	1 (0–8)	1 (0–7)	1,50 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	4,50 (0–47)
valor p^a	1,00	0,74	0,94	0,96	0,50	0,68	0,15	0,42
Dentes cariados								
Coeficiente β (SE)	-0,15 (0,10)	0,05 (0,40)	0,01 (0,06)	-0,04 (0,08)	0,02 (0,06)	0,10 (0,12)	-0,22 (0,19)	0 (0,05)
valor p^b	0,14	0,15	0,84	0,62	0,75	0,38	0,24	0,95
Dentes ausentes								
Coeficiente β (SE)	-0,32 (0,31)	0,11 (0,10)	-0 (0,10)	-0,04 (0,17)	0,10 (0,17)	-0,07 (0,28)	0,27 (0,17)	0,02 (0,10)
valor p^b	0,30	0,25	0,96	0,81	0,52	0,79	0,11	0,78

Índice de placa

Pobre (mediana, intervalo)	0 (0–4)	4 (1–7)	4 (0–8)	2 (0–7)	4 (0–8)	1 (0–8)	0 (0–5)	16 (3–47)
Ruim (meediana, intervalo)	0 (0–6)	1,5 (0–5)	0,5 (0–8)	0 (0–6)	0 (0–3)	0 (0–5)	0 (0–2)	5 (0–30)
Bom (mediana, intervalo)	0 (0–1)	2 (0–4)	0 (0–4)	1 (0–1)	1 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–1)	5 (0–11)
Excelente (mediana, intervalo)	1 (0–2)	2,5 (1–4)	3,5 (1–6)	2,5 (1–4)	2 (0–4)	1 (0–2)	0,5 (0–1)	13 (3–23)
valor p^c	0,93	0,63	0,37	0,77	0,16	0,18	0,86	0,48

Doença periodontal

Saúde Periodontal (mediana, intervalo)	0 (0–2)	3 (1–5)	1 (0–8)	1 (0–4)	1 (0–4)	0 (0–5)	0 (0–1)	11 (3–23)
Gengivite (mediana, intervalo)	0,50 (0–4)	1 (0–7)	0,50 (0–8)	0 (0–7)	1 (0–8)	0 (0–8)	0 (0–5)	4,5 (0–47)
Periodontite (mediana, intervalo)	0 (0–6)	2 (0–6)	2 (0–5)	0 (0–6)	0 (0–4)	0 (0–5)	0 (0–2)	6 (0–30)
valor p^c	0,50	0,53	0,93	0,83	0,82	0,77	0,93	0,96

Profundidade de

sondagem (mm)								
Coeficiente β (SE)	0,08 (0,25)	0,01 (0,14)	0,03 (0,17)	-0 (0,24)	0,08 (0,22)	0,28 (0,26)	0,16 (0,32)	0,05 (0,19)
valor p^b	0,73	0,90	0,86	0,99	0,69	0,29	0,60	0,78
Nível de inserção clínica (mm)								
Coeficiente β (SE)	0,13 (0,23)	0,06 (0,14)	0,08 (0,16)	0,08 (0,23)	0,16 (0,21)	0,36 (0,27)	0,30 (0,30)	0,12 (0,19)
valor p^b	0,56	0,67	0,61	0,71	0,46	0,18	0,31	0,53
Sangramento à sondagem (%)								
Coeficiente β (SE)	0 (0,01)	0,01 (0)	0,01 (0)	0,01 (0)	0,01 (0)	0 (0,01)	0,03 (0,01)	0,01 (0)
valor p^b	0,53	0,002	0,04	0,03	0,001	0,77	0,008	0,006
Fluxo salivar em repouso								
Coeficiente β (SE)	-1,16 (0,82)	-0,64 (0,46)	-0,46 (0,54)	-0,91 (0,77)	-1,92 (0,88)	-0,94 (1,62)	-0,81 (1,66)	-0,93 (0,61)
valor p^b	0,16	0,17	0,38	0,23	0,02	0,56	0,62	0,12

Nota: AF, anemia de Fanconi; TCTH, transplante de células-tronco hematopoiéticas; SE, erro padrão.
 * Distância da residência do paciente até o centro de referência onde o indivíduo faz acompanhamento.
^a Teste Mann -Whitney.
^b Modelo linear generalizado.
^c Teste Kruskal -Wallis.
 Negrito indica significância estatística em $p < 0,05$.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os presentes reforçam a necessidade de monitorar a cavidade bucal de pacientes com AF. Estudos anteriores mostraram que esses indivíduos, juntamente com seu grupo familiar, enfrentam desafios desde o momento do diagnóstico, e a correção dos distúrbios hematológicos com o TCTH não é garantia de melhora na qualidade de vida. O nosso estudo revelou que a saúde bucal influenciou diretamente a qualidade de vida. O extenso histórico de hospitalizações, distância do centro de referência e alterações físicas em membros superiores são pontos importantes para que esses indivíduos apresentem condições como dentes cariados, perdidos, higiene bucal precária e gengivite, como apresentado nos resultados. Apesar de não apresentarem significância estatística, essas alterações são mais frequentes nesse grupo quando comparados com a população em geral. O fluxo salivar diminuído, além de impactar negativamente na QVRSB, também é um fator que contribui para o surgimento de lesões cáries. Por fim, as lesões em cavidade bucal compatíveis com DOPM influenciam negativamente a qualidade de vida devido ao risco aumentado para CCEO nessa população, especialmente após o TCTH, sendo um motivo de grande preocupação para os indivíduos e seu grupo familiar. Em resumo, mulheres com DOPM e fluxo salivar diminuído experimentaram maior impacto negativo na QVRSB. Em conjunto, o presente estudo ressalta a importância da atenção integral à saúde dos indivíduos com AF, necessitando de colaboração entre centros de referência e maior conscientização dos profissionais de saúde sobre os cuidados com a saúde bucal. Além disso, estudos relacionados a QVRSB em indivíduos com doenças raras são necessários para compreender as necessidades específicas desses grupos, de forma a contribuir na melhora da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- AÇIKGÖZ, A. *et al.* Oral and Dental Findings In Fanconi's Anemia. **Pediatric Hematology and Oncology**, Ancara, v. 22, n. 6, p. 531–539, Jan. 2005.
- ALTER, B. P.; GIRI, N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. **American Journal of Medical Genetics Part A**, Rockville, v. 170, n. 6, p. 1520–1524, Mar. 2016.
- ALTER, B. P. Radiosensitivity in Fanconi's anemia patients. **Radiotherapy and Oncology**, Rockville, v. 62, n. 3, p. 345–347, Mar. 2002.
- ALTER, B. P.; ROSENBERG, P. S. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. **Molecular Syndromology**, Rockville, v. 4, n. 1-2, p. 87-93, Dez, 2012.
- ALTINTAS, B. *et al.* Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: The National Cancer Institute cohort. **Haematologica**, Maryland v. 108, n; 1, p. 69-82, Abr. 2022.
- AMENÁBAR, J. M. *et al.* Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia. **Cancer**, Curitiba, v. 125, n. 22, p. 3936–3946, Ago. 2019.
- ARCHIBALD, H. *et al.* Oral Premalignant and Malignant Lesions in Fanconi Anemia Patients. **The Laryngoscope**, Minneapolis, v. 133, n. 7, p. 1745–1748, Jul. 2023.
- AUERBACH, A. D. Diagnosis of Fanconi Anemia by Diepoxybutane Analysis. **Current protocols in human genetics**, New York, v. 85, p. 871–877, Abr. 2015.
- AUERBACH, A. D. Fanconi anemia and its diagnosis. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, New York, v. 668, n. 1-2, p. 4–10, Jul. 2009.
- CECCALDI, R.; SARANGI, P.; D'ANDREA, A. D. The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, Boston, v. 17, n. 6, p. 337–349, Jun. 2016.
- CHAPPLE, I. L. C. *et al.* Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. **Journal of Periodontology**, Birmingham, v. 89, n. S1, p. S74–S84, Jun. 2018.
- ARAUJO M. R. *et al.* Fanconi's anemia: clinical and radiographic oral manifestations. **Oral Dis**, Curitiba, v. 13, n. 3, p.,. 291-5. Mai. 2007.
- DEEG, H. J. *et al.* Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. **Blood**, Seattle, v. 87, n. 1, p. 386–392, Jan. 1996.

EUNIKE VELLEUER *et al.* Concepts of multi-level dynamical modelling: understanding mechanisms of squamous cell carcinoma development in Fanconi anemia. **Frontiers in Genetics**, Düsseldorf, v. 14, p. 1-15, Nov. 2023.

FANCONI G. Familiäre infantile perniziosaartige Anämie (perniziöses Blutbild und Konstitution). **Jahrbuch Kinder**, Viena, v. 117, p. 257-280, 1927.

FERREIRA, M. C. *et al.* Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. **Journal of Periodontal Research**, São Luís, v. 52, n. 4, p. 651–665, Ago. 2017.

FIESCO-ROA, M. O. *et al.* Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review. **Blood Reviews**, Rockville, v. 37, p. 100589, Jul. 2019.

FURQUIM, C. P. *et al.* Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Curitiba, v. 125, p. 35–40, Mai. 2018.

GAGNIER, J. J. *et al.* The CARE Guidelines: Consensus-Based Clinical Case Reporting Guideline Development. **Headache: The Journal of Head and Face Pain**, Ann Arbor, v. 53, n. 10, p. 1541–1547, Nov. 2013.

GHORBANI, Z. *et al.* Oral health-related quality of life in patients with oral squamous cell carcinoma: A case–control study. **Dental Research Journal**, Teerã, v. 20, p. 36, Mar. 2023.

HAAG, D. G. *et al.* Oral Conditions and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review. **Journal of Dental Research**, Adelaide, v. 96, n. 8, p. 864–874, Jun. 2017.

HUTSON, S. P.; ALTER, B. P. Experiences of siblings of patients with Fanconi anemia. **Pediatric Blood & Cancer**, Johnson City, v. 48, n. 1, p. 72–79, Jan. 2007.

IOCCA, O. *et al.* Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. **Head & Neck**, Milão, v. 42, n. 3, p. 539–555, Mar. 2020.

JANOWIAK-MAJERANOWSKA, A. *et al.* Secondary Oral Cancer after Systemic Treatment of Hematological Malignancies and Oral GVHD: A Systematic Review. **Cancers**, Gdansk, v. 14, n. 9, p. 2175, Abr. 2022.

KUTLER, D. I. *et al.* A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). **Blood**, New York, v. 101, n. 4, p. 1249–1256, Fev. 2003.

KUTLER, D. I. *et al.* Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. **The Laryngoscope**, New York, v. 126, n. 4, p. 870–879, Abr. 2016.

LUCAS, V.; ROBERTS, G.; BEIGHTON, D. Oral health of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Londres, v.

22, n. 8, p. 801–808, Out. 1998.

LYKO, K. *et al.* Oral health status in children and adolescents with Fanconi anemia. **Special Care in Dentistry**, Curitiba, v. 36, n. 2, p. 71–74, Mar. 2016.

MAMRAK, N. E.; SHIMAMURA, A.; HOWLETT, N. G. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. **Blood reviews**, Kingston, v. 31, n. 3, p. 93–99, Mai. 2017.

MASSEROT, C. *et al.* Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer**, Paris, v. 113, n. 12, p. 3315–22, Dez. 2008.

MATTIOLI, T. M. F. *et al.* Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in fanconi anemia. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, Curitiba, v. 32, n. 2, p. e46-49, Mar. 2010.

MELLO, F. W. *et al.* Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, Santa Catarina, v. 47, n. 7, p. 633–640, Jun. 2018.

MUNN, Z. *et al.* Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. **JBI Evid Synth**, Adelaide, v. 18, n. 10, p. 2127-2133, Out. 2020.

MURAKAMI, S. *et al.* Dental plaque-induced gingival conditions. **Journal of Periodontology**, Osaka, v. 89, n. S1, p. S17–S27, Jun. 2018.

NAVAZESH, M.; KUMAR, S. K. S. Measuring salivary flow. **Journal of the American Dental Association (1939)**, v. 139, p. 35S-40S, May. 2008.

ODELL, E. *et al.* Oral epithelial dysplasia: Recognition, grading and clinical significance. **Oral Diseases**, Londres, v. 27, n. 8, p. 1947–1976, Set. 2021.

OLIVEIRA, B. H.; NADANOVSKY, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 4, p. 307–314, Ago. 2005.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. **British Medical Journal**, Melbourne, v. 372, n. 71, Mar. 2021.

PEFFAULT-DE-LATOUR, R. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. **Blood**, Paris, v. 122, n. 26, p. 4279-86, Dez. 2013.

RANA, M.; GELLRICH, N.C.; RANA, M. Comparison of health-related quality of life of patients with different precancer and oral cancer stages. **Clinical Oral Investigations**, Hanôver v. 19, n. 2, p. 481–488, Mai. 2014.

- RAVURU, N. *et al.* Relationship between dental fluorosis, dental caries and salivary levels of *Streptococcus mutans*. **Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP**, Nellore, v. 27, n. 3, p. 603, Jul. 2023.
- ROSENBERG, P. S. *et al.* Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. **Blood**, Rockville, v. 105, n. 1, p. 67–73, Jan. 2005.
- SANTANA, N. C. M. *et al.* Oral cancer and oral potentially malignant disorders in patients with Fanconi anemia – A systematic review. **Oral Oncology**, Belo Horizonte, v. 150, p. 106699, Mar. 2024.
- SHIMAMURA, A.; ALTER, B. P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. **Blood Reviews**, Seattle, v. 24, n. 3, p. 101–122, Mai. 2010.
- SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. **Acta Odontologica Scandinavica**, Bergen, v. 22, n. 1, p. 121–135, Jan. 1964.
- SISCHO, L.; BRODER, H.L. Oral health-related quality of life: what, why, how, and future implications. **J Dent Res**, New York, v. 90, n. 11, p. 1264-1270, Nov. 2011.
- SLADE, G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. **Community Dentistry and Oral Epidemiology**, Carolina do Norte, v. 25, n. 4, p. 284–290, Ago. 1997.
- STOLZE, J. *et al.* Oral health–related quality of life of patients with oral chronic graft-versus-host disease. **Supportive Care in Cancer**, Amesterdã v. 29, n. 11, p. 6353–6360, Abr. 2021.
- TADAKAMADLA, J. *et al.* Development and validation of a quality-of-life questionnaire for patients with oral potentially malignant disorders. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, Gold Coast, v. 123, n. 3, p. 338–349, Mar. 2017.
- TADAKAMADLA, J.; KUMAR, S.; JOHNSON, N. W. Quality of life in patients with oral potentially malignant disorders: a systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, Gold Coast, v. 119, n. 6, p. 644–655, Jun. 2015.
- TEKCICEK, M. *et al.* Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. **Pediatric Dentistry**, Ancara, v. 29, n. 3, p. 248–252, Mai. 2007.
- TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **Journal of Periodontology**, Hong Kong, v. 89, n. 1, p. S159–S172, Jun. 2018.

VON-ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of clinical epidemiology**, Berna, v. 61, n. 4, p. 344–9, Abr. 2008.

WALLNER, C. *et al.* Fanconi Anemia: Examining Guidelines for Testing All Patients with Hand Anomalies Using a Machine Learning Approach. **Children**, Londres, v. 9, n. 1, p. 85, Jan. 2022.

WARNAKULASURIYA, S. *et al.* Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. **Oral Diseases**, Londres, v.27, n. 8, p. 1862-1880, Nov. 2020.

ZIERHUT, H.A.; BARTELS D.M. Waiting for the next shoe to drop: the experience of parents of children with fanconi anemia. **J Genet Couns**, Minneapolis, v. 21, n. 1, p. 45-58, Fev. 2012

APÊNDICE A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO CLÍNICA, MICROSCÓPICA E MOLECULAR DAS LESÕES ORAIS MALIGNAS E POTENCIALMENTE MALIGNAS NOS PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI - UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

Pesquisador: Tarcília Aparecida da Silva

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);
(Haverá armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;);

Versão: 3

CAAE: 66312622.4.1001.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.254.512

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas sobre o Projeto de Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2033791.pdf de 08/06/2023) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF) é um distúrbio de instabilidade genômica hereditária, caracterizada por anemia aplásica, pancitopenia progressiva e anomalias congênitas. Guido Fanconi relatou os primeiros casos dessa condição em 1927 em três irmãos com microcefalia, baixa estatura, hiperpigmentação cutânea, anemia macrocítica dentre outras. Atualmente a AF apresenta uma incidência de 1 em 300.000 nascidos vivos e uma prevalência de 1-9 por milhão. A proporção de casos entre homens e mulheres é de 1,2:1. Apesar do genótipo e fenótipo da AF estarem bem caracterizados, tendo sido pelo menos 22 genes identificados na via de reparo de DNA FA/BRCA,

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040

UF: DF **Município:** BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 6.254.512

Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE12a17anosv3.pdf	11:18:43	da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetov3.pdf	08/06/2023 11:18:19	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Outros	Respostaparecer.pdf	24/02/2023 16:39:05	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	24/02/2023 16:37:42	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉmaiores18anos.pdf	24/02/2023 16:37:31	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉpaisresponsaveis.pdf	24/02/2023 16:37:16	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Outros	Termo_de_Constituicao_de_Biorrepositorio_vf.pdf	18/12/2022 16:46:00	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoaffinal.pdf	18/12/2022 16:41:12	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Outros	anuenciahc.pdf	18/12/2022 16:40:53	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinadadiretoria.pdf	15/10/2022 08:43:52	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito
Declaração de concordância	Pareceraprovadocpc.pdf	15/10/2022 08:42:59	Tarcília Aparecida da Silva	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 29 de Agosto de 2023

Assinado por:
Lais Alves de Souza Bonilha
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte CEP: 70.719-040
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3315-5877 E-mail: conep@saude.gov.br

APÊNDICE B – Ficha padronizada para coleta de dados

FICHA CLÍNICA

Nome Completo: _____

Nº do Prontuário: _____ Nº Ficha: _____

Idade: _____ Gênero: _____ Cor: _____

Altura/ Peso: _____

Idade do Diagnóstico: _____

Método Diagnóstico: _____

Pais Consanguíneos: _____

Algum outro membro da família é portador de AF? _____

Vacinação completa? _____

Vacina HPV: _____ Histórico de infecção por HPV? _____

Histórico TMO

Data: _____

Método/ Doador (a) é membro familiar? _____

Intercorrências durante o TMO? _____

Queixas pós TMO: _____

Histórico de GVHD: Sim () Não ()

Especifique: _____

Alterações em Pele:

Caso haja alteração em pele, especifique: _____

Hemograma Recente:

Avaliar histórico ou presença de:
Equimoses: Sim () Não ()
Hematomas: Sim () Não ()
Petéquias: Sim () Não ()
Infecções: Sim () Não ()
Linfadenopatias: Sim () Não ()

Histórico de Transusão? Sim () Não ()

Caso haja histórico de transfusão, especifique: _____

Medicamentos em Uso:

Alteração em membros superiores? Sim () Não ()

Caso haja alteração, especifique: (Descrever se a alteração presente é bilateral e/ou simétrica).

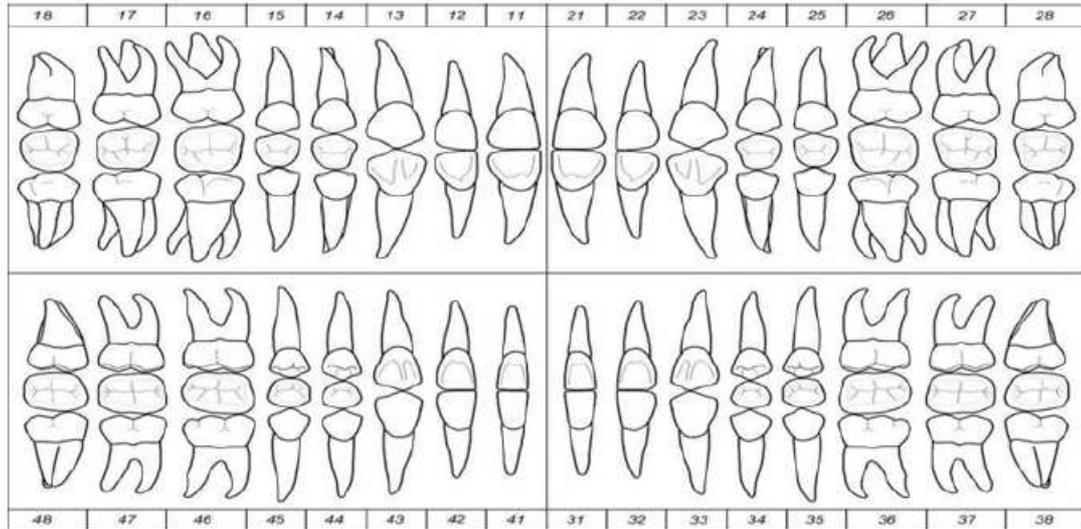
Alterações na Face

Exame Físico Regional
Face triangular: Sim () Não ()
Orelhas em abano: Sim () Não ()
Assimetria – Deformidade : Sim () Não ()
Desvio dos olhos: Sim () Não ()
Alteração do tamanho dos olhos: Sim () Não ()
Lesão de Pele: Sim () Não ()
Outros:

Caso haja alteração, especifique: _____

Envolvimento Ganglionar

Descrição Clínica de Gânglios
Cadeia: não palpável () Submandibular () Cervical () Submentoniano () Outros () (especifique)
Consistência: Normal () Fibroelástico () Ósseo-pétreo () Mole () Flutuante () Cístico ()
Sensibilidade: Normal () Dolorido () Discretamente dolorido ()
Tamanho: Largura/Diâmetro/ Altura x x cm
Lateralidade: Direito () Esquerdo () Bilateral () Mediano ()
Número: Único () Múltiplo () Generalizado ()
Aderência: Móvel () Semifixo () Fixo ()
Superfície: Liso () Irregular ()

Exame Clínico intra – oral**Odontograma:****Índice de Placa Silness & Løe**

0- Ausência de doença

1- Presença de placa supra gengival, estendendo-se até 1/3 da superfície exposta do dente.

2- Presença de placa bacteriana supra gengival, cobrindo mais de 1/3 e menos de 2/3 da superfície exposta.

3- Presença de placa supra gengival, cobrindo mais de 2/3 da superfície exposta do dente.

Significados:

1- ÓTIMO = 0 A 16%

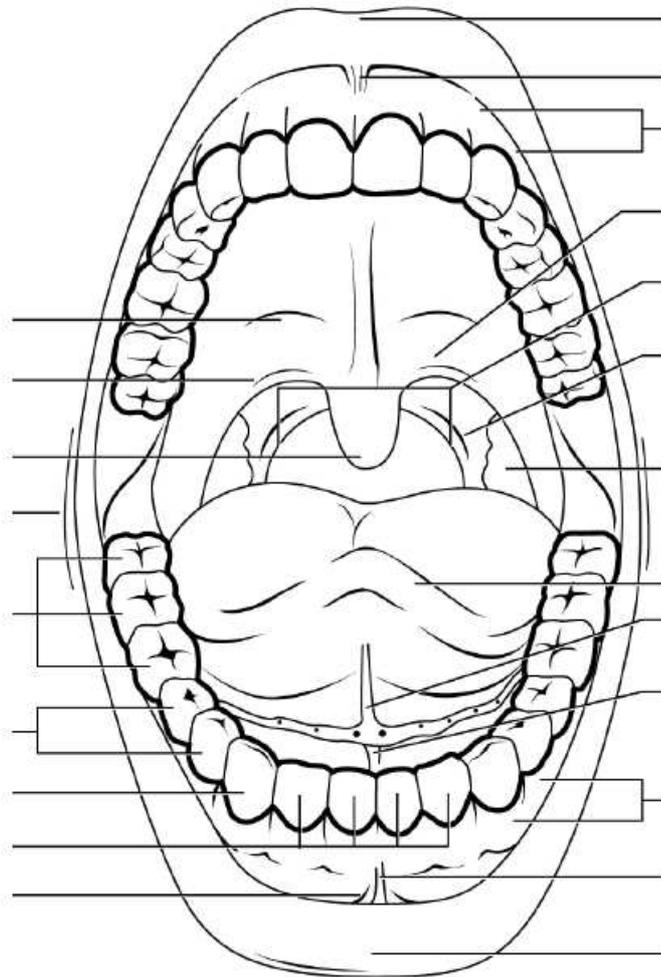
2- BOM = 16 A 33%

3- MAU = 33 A 66%

4- PÉSSIMO = 66 A 100%

Dentes	Dentes	Dentes	Subtotal	Total	Percentual/significado
18,17,16,15,14	13,12,11,21,22,23	24,25,26,27,28			
Dentes	Dentes	Dentes	Subtotal		
48,47,46,45,44	43,42,41,31,32,33	34,35,36,37,38			

Lesões Oraís:



Anterior view

APÊNDICE C – Oral Health Impact Profile (OHIP14)

PERFIL DE IMPACTO NA SAÚDE BUCAL (OHIP-14)

Nome: _____ Data: ___/___/___ Momento: _____

Perguntas	Respostas				
	Nunca	Raramente	Às vezes	Constantemente	Sempre
	0	1	2	3	4
1. Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
2. Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
3. Você sentiu dores em sua boca ou nos seus dentes?					
4. Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
5. Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
6. Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
7. Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
8. Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
9. Você encontrou dificuldade para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
10. Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
11. Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
12. Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
13. Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
14. Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					