

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
INSTITUTO BRASILEIRO DE GESTÃO E MARKETING
INSTITUTO BRASILEIRO DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM ODONTOLOGIA

MARIA CAROLAYNE DE MENDONÇA MAGALHÃES
SABRINA SUELI SILVA DE OLIVEIRA
THAÍS DA SILVA VIEIRA RODRIGUES

**RELAÇÃO DA ANEMIA DE FANCONI COM O CÂNCER
DE BOCA**

RECIFE/2022

MARIA CAROLAYNE DE MENDONÇA MAGALHÃES
SABRINA SUELI SILVA DE OLIVEIRA
THAÍS DA SILVA VIEIRA RODRIGUES

RELAÇÃO DA ANEMIA DE FANCONI COM O CÂNCER DE BOCA

Artigo apresentado ao curso de Bacharelado em Odontologia do Centro Universitário Brasileiro (UNIBRA), como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.
Professor(a) Orientador(a): Prof. Ms. Augusto César Leal da Silva Leonel.

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

M188r Magalhães, Maria Carolayne de Mendonça
Relação da anemia de fanconi com o câncer de boca. / Maria
Carolayne de Mendonça Magalhães, Sabrina Sueli Silva de Oliveira, Thaís
da Silva Vieira Rodrigues. Recife: O Autor, 2022.
32 p.

Orientador(a): Prof. Me. Ms. Augusto César Leal da Silva Leonel.

Trabalho De Conclusão De Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Odontologia, 2022.

Inclui Referências.

1. Anemia de fanconi. 2. Câncer oral. 3. Cirurgião-Dentista I. Oliveira,
Sabrina Sueli Silva de. II. Rodrigues, Thaís da Silva Vieira. III. Centro
Universitário Brasileiro - Unibra. IV. Título.

CDU: 616.314

Então nossa boca se encheu de riso, e a nossa língua de cantos de alegria. Até nas outras nações se dizia: O senhor fez coisas grandes grandiosas por esse povo. Sim, coisas grandiosas fez o senhor por nós, por isso estamos alegres.”

Salmos 126:2,3

Bíblia Sagrada

AGRADECIMENTOS

Maria Carolayne de Mendonça Magalhães

Agradeço ao meu querido e amado Jesus, sem Ele eu não teria conseguido, Ele me ergueu todas as vezes que me senti fraca e incapaz, quando minhas forças se desvaneceram Ele chegou e me deu forças para continuar. Verei sempre a mão do meu Deus em tudo que me acontece, pois chegar até aqui foi promessa dEle.

Aos meus pais Ana Lucia e Magalhães por toda dedicação, renúncia e esforço que fizeram para eu chegar até aqui. A minha mãe que abriu mão de seus sonhos para que os meus pudessem se tornar possíveis, sempre me dando uma palavra de ânimo e coragem. Ao meu pai que sempre me incentivou nos estudos e não mediu esforços para me ajudar em tudo que sempre precisei.

Aos meus amados irmãos Cecilia e João que sempre me incentivaram e apoiaram durante todo esse tempo, sempre me alegrando e ajudando em tudo que precisei.

A minha querida vózinha que sempre esteve comigo, com sua doçura e amor me mostrando sempre o lado bom das situações e me dando uma palavra de ânimo

As minhas queridas amigas Sabrina e Thais que são um presente de Deus na minha vida, a faculdade não seria a mesma sem elas. Choramos, sorrimos, brincamos, nos divertimos, nos preocupamos, nos entristecemos, nos alegamos, mas sempre estivemos juntas.

A minha querida madrinha, Tia Té que sempre me apoiou e ajudou quando precisei, agradeço por toda ajuda e incentivo que me deu durante todos esses anos.

Ao meu melhor amigo e namorado que esteve comigo durante esses anos, sendo uma companhia, me ajudando, dando uma palavra de ânimo e estando ao meu lado até nos momentos difíceis.

Ao meu orientador e professor Augusto Leal por toda paciência, profissionalismo, ensinamento, dedicação e incentivo. Sempre nos tranquilizou e dando o seu melhor para nos ensinar.

Sabrina Sueli Silva de Oliveira

Agradeço primeiramente a DEUS, pelo dom da vida, por ter me sustentado durante esses 5 anos na faculdade e ter cumprido cada palavra que me prometeu um dia, palavras seriam poucas para o agradecer, pois dele, por ele e para ele são todas as coisas, a ele seja a glória para sempre, amém.

Ao meu pai Edilson Oliveira que sempre trabalhou muito pra me dar o melhor, e me ver formada, que sempre foi firme comigo, não me deixando desistir, agradeço toda sua compreensão e por abrir mão de muitas coisas a favor dos meus estudos. A minha mãe Sueli Oliveira que sempre me ouviu com muita paciência e sempre teve uma palavra doce e amiga nas horas em que eu estava sobrecarregada e cansada, suas orações foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

A minha querida irmã Erika oliveira, que esteve sempre me ajudando durante todos esses anos, agradeço toda a sua compreensão e por estar sempre por perto quando estive cansada, me auxiliando e pegando nas minhas mãos.

Ao meu cunhado Esdras Ribeiro por ser prestativo em todas vezes que precisei, me levando e me buscando na faculdade, sou muito grata a Deus pela sua vida.

As minhas amigas Carol Magalhães e Thaís Vieira que foram instrumentos de Deus ali dentro daquela faculdade, a faculdade não seria a mesma sem elas, foram muitas risadas, lágrimas, momento de ansiedade e alegrias, tenho certeza que Deus preparou nosso encontro e cá estamos nós com esse tcc em mãos, encerrando esse ciclo de 5 anos.

Ao meu orientador professor Augusto Leal por toda paciência e dedicação em nos ajudar nesse trabalho de conclusão de curso, sendo sempre prestativo e profissional, estando presente em todos os momentos, e não deixando que desistamos.

A todos os meus familiares e amigos que intercederam, oraram e jejuaram por minha vida para que eu chegasse até o final do curso de posse de vitórias.

Thaís da Silva Vieira Rodrigues

Primeiramente agradeço a Deus, que através da sua infinita bondade, ouviu o desejo do meu coração e realizou o meu sonho de cursar odontologia. Serei eternamente grata, pois Ele não desampara os seus, me sustentou, derramou da sua Graça diante todos os acontecimentos no decorrer desses cinco anos, me manteve de pé. Dando toda força, coragem e resistência necessária para chegar até aqui.

Aos meus pais, Edna Borges e Isaac Vieira, que sempre foram minha luz, fonte inesgotável de amor. Sei que abdicaram de muitas coisas para cuidar de mim, para me apoiar e para me dar condições financeiras de seguir com os meus sonhos. Agradeço com todo o meu coração por me proporcionarem esse momento, por estarem sempre ao meu lado. Essa vitória também é de vocês e por vocês.

Ao meu esposo, Arthur Rodrigues, meu grande amor e meu maior incentivador. Que não me deixa esquecer o quanto sou capaz de chegar aonde quero. Que compartilha a vida, tristezas e sonhos comigo. Obrigada por ser você. Obrigada pela compreensão e paciência demonstrada durante toda essa trajetória.

Aos meus sogros, Fernanda Egito e Wellington Rodrigues, que nesse momento os vossos corações estejam abertos para receber o meu carinho e o meu agradecimento por tudo o que vocês fazem por mim, por toda oração. Foram momentos difíceis e eu não consigo me lembrar de nenhum instante em que não tivesse recebido apoio e carinho da parte de vocês, sempre fui tão bem consolada e amparada que só posso mesmo agradecer por tudo.

As minhas amigas, Sabrina Oliveira e Carol Magalhães. Sabrina, minha primeira amiga da universidade, ali eu já sabia que era uma amizade verdadeira e tão sincera escrita por Deus. Carol, minha dupla, que nesses cinco anos sempre esteve do meu lado, com uma palavra amiga e uma parceria sem igual. Agradeço por todo bem que me fizeram desde sempre. São bençãos que sugiram no meu caminho e tornaram a faculdade mais leve. Levarei vocês comigo por toda vida.

Ao meu orientador, Augusto Leal, pela sua dedicação e paciência durante o projeto, por prontamente nos ajudar sempre que o procuramos. Seus conhecimentos fizeram grande diferença no resultado final desse trabalho. Foi um grande privilégio tê-lo como orientador.

RELAÇÃO DA ANEMIA DE FANCONI COM O CÂNCER DE BOCA

Maria Carolayne de Mendonça Magalhães¹
Sabrina Sueli Silva de Oliveira¹
Thaís da Silva Vieira Rodrigues¹

Professor (a) Orientador(a): Ms. Augusto César Leal da Silva Leonel²

1 – Discentes do curso de Odontologia do Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA

2– Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA

Resumo: A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por anomalias congênitas, falência progressiva da medula óssea e suscetibilidade para o câncer. O único tratamento com possibilidade de cura para AF é o transplante de células-tronco hematopoiética (TCTH). Entretanto, esse procedimento pode estar relacionado a complicações, como o desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). A DECH é outro fator predisponente em pacientes com AF para o desenvolvimento do câncer, principalmente as neoplasias de cabeça e pescoço. O Carcinoma Espinocelular (CEC) é a neoplasia em região de cabeça e pescoço mais prevalente em pacientes com AF, tendo altos índices de incidência e mortalidade, principalmente nos pacientes que já foram submetidos ao TCTH. Esse trabalho teve como objetivo descrever a relação do câncer de boca em indivíduos afetados pela AF, detalhando as manifestações clínicas e reforçando o papel do cirurgião-dentista no diagnóstico das lesões orais. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica com base em artigos científicos no Pubmed e Scielo utilizando as palavras-chave “Anemia de Fanconi” AND “Câncer Oral” OR “Cirurgião-Dentista”. Após a leitura dos artigos selecionados, o presente estudo sugere que os cirurgiões-dentistas devem estar aptos a identificar alterações na cavidade oral do paciente com AF, sendo as principais: inflamação gengival, periodontite generalizada, recessão gengival, ulcerações, alterações dentárias, dentes supranumerários e agenesia dentarias, além de uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de neoplasias malignas sólidas, em especial o CEC de cavidade oral. A identificação precoce do CEC pode fornecer ao paciente com AF uma melhor sobrevida. Portanto, é importante o conhecimento teórico do Cirurgião-Dentista frente aos fatores que contribuem para o aparecimento do câncer de boca, além das anomalias com predisposição para a doença.

Palavras-Chave: Anemia de Fanconi. Câncer Oral. Cirurgião-Dentista

RELAÇÃO DA ANEMIA DE FANCONI COM O CÂNCER DE BOCA

Maria Carolayne de Mendonça Magalhães¹
Sabrina Sueli Silva de Oliveira¹
Thaís da Silva Vieira Rodrigues¹

Professor (a) Orientador(a): Ms. Augusto César Leal da Silva Leonel²

1 – Discentes de Odontologia no Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA

2– Docente no curso de Odontologia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA

Abstract: Fanconi Anemia (FA) is an autosomal recessive disease characterized by congenital anomalies, progressive bone marrow failure and susceptibility to cancer. The only curable treatment for FA is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, this procedure may be related to complications, such as the development of graft-versus-host disease (GVHD). GVHD is another predisposing factor in patients with SCA for the development of cancer, especially head and neck neoplasms. Squamous Cell Carcinoma (SCC) is the most prevalent neoplasm in the head and neck region in patients with SCA, with high rates of incidence and mortality, especially in patients who have already undergone HSCT. This study aimed to describe the relationship between oral cancer in individuals affected by FA, detailing the clinical manifestations and reinforcing the role of the dentist in the diagnosis of oral lesions. A bibliographic search was carried out based on scientific articles in Pubmed and Scielo using the keywords “Anemia de Fanconi” AND “Oral Cancer” OR “Dentist Surgeon”. After reading the selected articles, the present study suggests that dentists should be able to identify changes in the oral cavity of patients with SCA, the main ones being: gingival inflammation, generalized periodontitis, gingival recession, ulcerations, dental changes, supernumerary teeth and tooth agenesis, in addition to a greater susceptibility to the development of solid malignant neoplasms, especially oral cavity SCC. Early identification of SCC can provide patients with SCA with better survival. Therefore, the theoretical knowledge of the Dental Surgeon is important regarding the factors that contribute to the appearance of oral cancer, in addition to the anomalies with predisposition to the disease.

Keywords: Fanconi Anemia. Oral Cancer. Dental Surgeon

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.3 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 ANEMIA DE FANCONI.....	17
4.2 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA DE FANCONI.....	17
4.3 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS E ORAIS ASSOCIADAS A ANEMIA DE FANCONI.....	18
4.4 RISCO DE INDIVÍDUOS COM AF DESENVOLVER CÂNCER DE BOCA.....	22
4.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE BOCA ASSOCIADA A ANEMIA DE FANCONI.....	23
4.6 TRATAMENTO DA ANEMIA DE FANCONI.....	25
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
6 REFERÊNCIAS	27

LISTA DE SIGLAS

AF- Anemia de Fanconi

CEC- Carcinoma Epidermóide Oral

DEB- Diepoxibutano

DECH- Enxerto Contra Hospedeiro

HNSCC- Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço

HPV- Papiloma Vírus Humano

LMA- Leucemia Mielóide Aguda

MMC- Mitomicina C

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

RIAF- Registro Internacional de Anemia de Fanconi

SMD- Síndrome Mielodisplásica

TCTH- Transplante de Células-Tronco Hematopoética

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –Manifestações Clínicas da Anemia de Fanconi e Sua Frequência.....	20
---	----

1 INTRODUÇÃO

O Carcinoma Epidermóide Oral (CEC) é a neoplasia maligna oral mais prevalente, estando comumente associada ao tabagismo, ao etilismo, a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV) e a radiação solar, para os casos em lábio. Alguns sinais são importantes para a observação desse câncer, sendo eles: lesões na cavidade oral e nos lábios que não cicatrizam a mais de 15 dias, manchas ou placas esbranquiçadas ou vermelhas presentes no palato, língua, mucosa jugal ou gengiva, além de nódulos fixos, duros e imóveis no pescoço. Entretanto, alguns pacientes portadores de síndromes podem ter uma maior predisposição a essa lesão como por exemplo a Anemia de Fanconi (AF) (DONG, H.; et al, 2022).

A AF é uma doença genética que acomete com maior frequência crianças a partir dos 7 anos de idade, afetando quase todos os órgãos do corpo. Envolve as três linhagens das células sanguíneas (glóbulos vermelhos, plaquetas e glóbulos brancos), o que leva a uma insuficiência medular hereditária, caracterizada por pancitopenia (BHANDARI; THADA; PUCKETT, 2022). Foi identificado no sequenciamento de pacientes afetados pela doença vários alelos patogênicos, deleções, duplicações, defeitos de splicing, incluindo mutações pontuais e 23 genes de complementação de Fanconi envolvidos na via de reparo do DNA. São muitos os genes responsáveis pela doença, que pode ser de herança ligada ao X e, principalmente, autossômica recessiva. Independentemente da herança, todos possuem um ponto em comum: agem controlando mecanismos de reparo do DNA (BHANDARI; THADA; PUCKETT, 2022).

Quanto a sua incidência, a AF acomete 1 em cada 136.000 recém-nascidos. É um tipo extremamente raro de anemia que foi encontrada em todas as raças, sendo mais prevalente na África do Sul e entre Judeus dos Estados Unidos, acometendo mais homens do que mulheres. (BHANDARI; THADA; PUCKETT, 2022).

As manifestações clínicas da síndrome, tanto na pele quanto na cavidade oral, são diversas, como anomalias vasculares e oculares de pele, pigmentação cutânea por melanina. Na boca observam-se lesões traumáticas, pigmentação de melanina na mucosa, sangramento gengival e alterações gengivais, incluindo algumas anomalias dentárias como taurodontismo, agenesia, afilamento, e anomalias radiculares com

dilaceração, e maior predisposição para o desenvolvimento de neoplasias malignas sólidas, principalmente o CEC (ARAÚJO et al, 2007).

O Cirurgião-Dentista deve estar apto a realizar todo e qualquer procedimento na cavidade bucal, incluindo o manejo com pacientes que tenham algum tipo de doença, como a AF. Dentre algumas das especialidades odontológicas, a odontopediatria se encontra em uma posição privilegiada, pois consegue identificar precocemente alterações orais associadas à doença. Além disso, toda a classe deve fornecer, como prática clínica rotineira, uma boa triagem para identificação de alterações em cavidade oral, dente elas o câncer oral. A detecção precoce certamente trará aos pacientes maiores chances de sobrevivência. (GOSWAMI M; BHUSHAN U; GOSWAMI M, 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever, através de uma revisão da literatura, a relação entre a AF e o câncer de boca.

2.3 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Definir a AF;
- Relatar a etiologia da AF;
- Detalhar as manifestações clínicas da AF, dando ênfase ao câncer de boca relacionado à síndrome;
- Reforçar o papel do Cirurgião-dentista no diagnóstico de lesões orais.

3 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

O presente estudo tratou-se de uma revisão da literatura sobre a relação existente entre a AF e o Câncer de boca. A questão norteadora adotada para este estudo foi: Qual a relação da Anemia de Fanconi com o Câncer de boca? Para a seleção dos artigos foram usadas as palavras-chave: “Fanconi Anemia”, “Oral Cancer” e “Dental Surgeon”, combinadas com os operadores booleanos “AND” ou “OR” nas bases de dados PubMed e SciELO.

Os estudos incluídos na presente revisão obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: artigo disponível integralmente nas bases de dados referidas e idioma de publicação português ou inglês. Foram excluídos estudos cuja temática não se relacionaram especificamente à AF, que estavam duplicados, que estavam disponíveis apenas o resumo, que tinham forma de aquisição paga. A coleta dos dados foi realizada pelas três pesquisadoras e confrontadas posteriormente.

A partir das buscas realizadas nas bases de dados, foi encontrado um total de 58 artigos (Pubmed: 55, Scielo: 3). Após empregados os critérios de exclusão, foram utilizados o total de 36 artigos (Pubmed: 33, Scielo: 3).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO (REVISÃO DE LITERATURA)

4.1 ANEMIA DE FANCONI

A AF é uma doença caracterizada por instabilidade cromossômica, com suscetibilidade ao câncer, falência progressiva de medula óssea e outras anormalidades congênitas, além do fato de ser uma doença autossômica recessiva, tanto fenotipicamente quanto geneticamente (SHARMA, PREKSHA et al. 2022). Representa aproximadamente 2% das alterações de genes ligados ao cromossomo X, sendo descrita em todas as etnias. Não apresenta predileção por sexo, com prevalência de 1 em 250.000 habitantes e com incidência de 1 a 2 casos por 100.000 nascidos vivos (MEETEI et al., 2004; ALTER; KUPFER, 2013; HUNTER et al 2022).

A AF vem sendo estudada há quase 90 anos, mas somente nos últimos 20 anos foram desvendados com maiores detalhes os genes associados a essa doença genética, e até o momento foram identificados cerca de 19 genes que codificam proteínas do grupo de complementação (DONG, HONGBIN et al, 2015). Os cânceres associados a AF incluem tumores sólidos e leucemia aguda, sendo o tumor sólido mais frequente o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) (MCREYNOLDS et al. 2021).

4.2 DIAGNÓSTICO DA ANEMIA DE FANCONI

A AF possui uma base genética complexa, existindo ao menos oito subtipos (A, B, C, D1, D2, E, F e G) onde cada qual apresenta uma falha genética diferente. Devido a evolução rápida da doença e a malignidade que ela apresenta, procura-se um diagnóstico genético precoce e correto (ZEN et al. 2011).

O diagnóstico da AF é comumente confirmado por um exame de cariótico específico, onde as células alteradas apresentam uma hipersensibilidade ao efeito clastogênico (quebra de cromossomos), em especial ao diepoxibutano (DEB), que oferece um registro exclusivo para o diagnóstico. Para as substâncias clastogênica como o DEB ou a mitomicina C (MMC) emprega-se uma técnica específica, que

promove dano ao DNA, reordenação e quebra dos cromossomos e morte celular (PASKULIN et al. 2011).

A avaliação das células basais realizadas sem os agentes (DEB OU MMC) podem apresentar resultados normais (caracterizados como falsos-negativos), pois indivíduos com a síndrome exibem uma predisposição natural a quebras cromossômicas. Em pacientes com AF os cromossomos tendem a quebrar espontaneamente quando as substâncias são utilizadas, se reagrupam e formam figuras como letras ou radiais (LANNEAUX et al. 2012). As células que detectam que o paciente tem AF são aquelas cuja quebra cromossômica está acima de 0,74 (GUTIERREZ et al. 2021)

Indivíduos heterozigotos para AF são assintomáticos para os testes feitos com DEB/MMC, pois suas células não são sensíveis a agentes clastogênicos. Embora o DEB não identifique heterozigotos, a análise citogenética induzida por ele para avaliação de instabilidade cromossômica é considerada o teste padrão-ouro para o diagnóstico de FA. (SANJUAN et al. 2021).

4.3 MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS E ORAIS ASSOCIADAS A ANEMIA DE FANCONI

As manifestações clínicas da AF são instáveis e alguns dos sinais e sintomas podem se sobrepor quando observados em outras síndromes de instabilidade genômica como: ataxia telangectásica, síndrome Nijmegen, síndrome de Bloom e síndrome de seckel. Esse fenótipo elevadamente variável faz com que o diagnóstico correto com base nas manifestações clínicas seja difícil (GUTIERREZ et al. 2021).

Na biologia celular já foram identificados mais de 15 genes cuja mutação causa uma instabilidade cromossômica na AF. As principais anormalidades físicas envolvem os membros superiores e inferiores, rins, coluna vertebral, pele e trato urinário. Como os pacientes tendem a apresentar algumas anormalidades, existe um risco maior de desenvolverem neoplasias, por isso o acompanhamento médico e odontológico, para os casos de neoplasias orais, é de suma importância, sendo multidisciplinar para prolongar a vida desse paciente. (LANNEAUX; POIDVIN; SOOLE, 2012).

Bhandari e colaboradores (2022) revelaram em seu estudo que em 75% dos casos a AF em crianças está associada a alguns defeitos congênitos, como a pigmentação da pele marrom-clara e estatura baixa, algumas anormalidades estruturais

das extremidades inferiores, superiores, genitália, cabeça e face. Nas extremidades inferiores do corpo, pés curtos, tortos ou chatos, osteoma da coxa, luxação do quadril, fêmur anormal e polidactilia. Nas extremidades superiores, polegar curto ou hipoplásico, ulna displásica, rádio ausente ou hipoplásico e implantação baixa. Na genitália, hipogonadismo, fimose, testículos não descendentes e ausentes, atresia vaginal, micro pênis e hipospadia. Na cabeça e face, cabeça chata, protuberância frontal, microcefalia, hidrocefalia, testa inclinada, linha do cabelo baixa, pescoço alado e curto, escoliose, espinha bífida, micrognatia, vertebra extras e costelas anormais. (BHANDARI; THADA; PUCKETT, 2022).

Adam e colaboradores (2021) encontraram, na sua pesquisa com indivíduos que tem a AF, que em cerca de 75% das pessoas afetadas apresentavam uma ou mais das seguintes características: microcefalia, anomalias oftálmicas, anomalias do trato geniturinário, baixa estatura no pré e ou pós natal, malformações esqueléticas como polegar hipoplásico, rádio hipoplásico e pigmentação anormal de pele como manchas café com leite e hipopigmentação. Já nos achados laboratoriais foram encontrados aumento de hemoglobina fetal que frequentemente precede a anemia, citopenia e macrocitose. Além disso, constataram anemia aplástica de início adulto, insuficiência medular progressiva, Leucemia mielóide aguda (LMA), Tumores sólidos de início precoce (por exemplo, carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço, esôfago e vulva; câncer cervical; tumores hepáticos), Síndrome mielodisplásica (SMD) e Toxicidades excessivas da quimioterapia ou radiação. Outros estudos estão apontados no Quadro 1.

QUADRO 1 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA DE FANCONI E SUA FREQUÊNCIA

	CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIA	AUTOR
Alterações Gonodais	Mulheres (Falha prematura dos ovários)	40-77%	(GIRI et al., 2007; ROSE et al., 2012)
	Homens (hipogonadismo)	40-64%	(GIRI et al., 2007; ROSE et al., 2012)
Malformações esqueléticas	Alterações faciais	25%	(DOKAL, 2000; AVILA et al., 2014)
	Hipoplasia ou ausência do rádio	7%	(KERVILER et al., 2000; ALTER; ROSENBERG, 2013)
	Polegar supranumerário ou ausência	35%	(KERVILER et al., 2000; ALTER; ROSENBERG, 2013)
Crescimento	Anormalidades endócrinas	80%	(GIRI et al., 2007; AUERBACH, 2009; ROSE et al., 2012)
	Baixa estatura	60%	(ROSE et al. 2012)
Pele	Manchas café com leite ou Hiperpigmentação	55-60%	(KERVILER et al., 2000; ILURDOZ et al., 2003)

Fonte: Próprios Autores (2022)

Quanto as alterações orais, estudos do século passado já relatavam pacientes portadores da AF apresentando alterações nessa região do corpo. Um estudo realizado por Joho e Marechaux (1979) descreveu uma mulher com AF que tinha microdontia generalizada e macroglossia, e também apresentava hipoplasia de esmalte. Já o estudo de Schofield e Worth (1980) apresentou uma senhora com inflamação gengival,

periodontite generalizada grave, recessão gengival, além de apresentar carcinoma espinocelular invasivo (CEC) e ulcerações na língua.

Pacientes com AF podem apresentar em suas cavidades orais inflamações gengivais generalizadas, hiperpigmentação escuras nas mucosa orais, grandes opacidades do esmalte e hipodontia, terceiro molar apresentando uma coroa deformada e menor que o tamanho normal, desenvolvimento retardado da dentição permanente por 3 ou 4 anos, vermelhidão, sangramento e perda da fixação ao redor dos dentes. Foram encontrados altos índices de placa gengival na cavidade oral, além da profundidade de sondagem e sangramento à sondagem. Essa condição inadequada de higiene oral nesses pacientes com AF foram associados ao período em que esses estavam durante uma intensa imunossupressão (OPINYA et al., 1988; LAU et al., 1988; NOWZARI et al., 2001; YALMAN et al., 2001; BRENNAN et al., 2001).

Quanto à predominância e as características das condições dentárias, estudos apontam que esses pacientes podem apresentar algumas alterações dentárias, dentre elas as agenesias dentárias, dentes supranumerários, microdontia, taurodontismo, defeitos de esmalte, raízes afiladas e dilaceradas e alterações de forma e posição (ARAUJO et al., 2007; TEKCIK et al., 2007). Um estudo observou atrasos no desenvolvimento dentário comparando a diferença entre a idade dentária e a idade cronológica em cerca de 30 pacientes com AF, contudo não se sabe se essas alterações estão associadas ao fenótipo da doença. (KOUBIK et al., 2006).

Ainda sobre as alterações em cavidade oral, Cavalcanti e colaboradores (2015) realizaram uma pesquisa com cerca de 138 pacientes com AF que não foram transplantados, e nesse estudo observou-se uma maior prevalência de hiperplasias gengivais, hiperkeratoses friccionais e úlcera neutropênica. Tendo uma maior prevalência de leucoplasia com cerca de 12%, o grupo de não transplantados, observou-se que essa lesão pode se caracterizar como um fenótipo da própria síndrome. (CAVALCANTI et al., 2015). Alguns autores observaram variações no tamanho do crânio e alterações faciais em pacientes com AF. No estudo com mais de 50 indivíduos se comparou um padrão de anormalidade nesses perfis faciais e foi concluído que pacientes com AF tem uma menor base de crânio, médias ósseas menores, um menor corpo e ramo da mandíbula, crescimento vertical e um padrão dolicofacial (GIAMPIETRO et al., 1997; KERVILER et al., 2000; AVILA et al., 2014).

4.4 RISCO DE INDIVÍDUOS COM AF DESENVOLVER CÂNCER DE BOCA

Entre as neoplasias malignas, o câncer de boca tem uma prevalência considerável no Brasil, sendo o sétimo tipo de câncer mais comum (INCA, 2020). As neoplasias em região de cabeça e pescoço são as mais frequentes em indivíduos com AF, possuindo um risco elevado para o desenvolvimento do CEC, independente dos fatores de riscos agravantes como tabaco e álcool (GUPTA et al., 2016). A predisposição de indivíduos com essa condição ao câncer está relacionada a modificação no ciclo celular miótico, instabilidade cromossômica, desativação de genes supressores de tumor e falha no reparo do DNA (CHEUNG; TENIGUCHI, 2017).

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico é a única possibilidade de cura hematológica para a AF. Entretanto, os pacientes transplantados podem acabar desenvolvendo a doença de enxerto contra hospedeiro (DECH), o que aumenta o risco para o surgimento de tumores sólidos. A DECH é identificada por uma síndrome clinicopatológica em que células-tronco do doador atacam os antígenos do tecido do paciente, causando danos tecidual (RESENDE et al., 2011). Essa condição é um potencial de risco para o aumento de CEC, podendo acometer qualquer região da boca. Assim, o assoalho bucal, gengiva, lábio, palato duro e mole, língua e mucosas devem ser analisados minuciosamente, tal como o movimento de abertura de boca e função salivar (MEDEIROS et al., 2010).

O estudo de Lustig e colaboradores (1995) foi o primeiro a relatar casos de câncer de boca em pacientes com AF. Eles descreveram cerca de 17 casos de câncer de cabeça e pescoço em pacientes com a faixa etária abaixo dos 30 anos de idade. Já o Registro Internacional de Anemia de Fanconi (RIAF) informou que 3% dos pacientes tiveram carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) com idade média de 15 a 49 anos, com uma maior predominância feminina (Kutler et al., 2003b).

O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo mais comum de câncer bucal que acomete pacientes com anemia de Fanconi (AF) (ALTER, 2014; KUTLER et al., 2003; ROSENBERGET al., 2003). O local mais afetado pelo câncer em cavidade oral é a língua com 60%, logo após a gengiva em 9%, e trigono retromolar e mucosa oral em 6% dos casos. Quando igualados os gêneros, foi percebido que pacientes do sexo feminino desenvolveram o câncer mais tardiamente do que os do sexo masculino. Com isso, observou-se que pacientes com câncer de boca após o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) tinham uma média de vida de 21 anos, enquanto

pacientes que não foram submetidos a esse transplante, 29 anos. Cerca de 66% desses pacientes que foram transplantados mostraram uma sobrevida livre da doença de até 18 anos, enquanto que no grupo dos pacientes não transplantados foi de 70% (FURQUIMA; PIVOVARA; AMENÁBARA et al., 2018).

Alguns autores apontam que a microbiota local como bactérias e vírus podem colaborar para o desenvolvimento do câncer de boca, todavia, não existem evidências suficientes para aprovar essa contestação (ALTER et al., 2013; FURQUIM et al., 2017; PAK et al., 2013). Outra revisão mostrou que o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é realizado mais comumente nos homens do que nas mulheres, e que por isso eles apresentaram maior risco de desenvolver o câncer de boca (KRUSE E GRATZ, 2009). Porém, apesar do exposto, outros autores afirmam que CEC em pacientes com AF acomete mais mulheres (KENNEDY E HART, 1982; MASSEROT et al., 2008).

Em pacientes AF não transplantados, a prevalência de leucoplasias é maior do que líquen plano, eritroplasia e quelite actínica, o que alerta a possibilidade desta lesão manifestar um fenótipo da síndrome (CAVALCANTI et al., 2015). O diagnóstico precoce é indispensável para remoção cirúrgica da lesão, tendo em vista que o risco de pacientes com AF de desenvolver neoplasias de cabeça e pescoço é de 500-700 vezes maior relacionado a indivíduos que não são portadores de AF (FURQUIM et al., 2014).

4.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE BOCA ASSOCIADO A ANEMIA DE FANCONI

Para o diagnóstico do CEC o cirurgião-dentista deve ter conhecimento a respeito do câncer de boca, onde o exame físico extra e intraoral completo é indispensável para análise de manchas e placas de coloração vermelha e esbranquiçada, além da busca por feridas que não cicatrizam no período de 15 dias. Em pacientes com AF, quando encontrado lesões orais com potencial de malignidade, deve ser feita a biópsia e a análise das alterações moleculares através da extração de DNA (FURQUIM et al., 2018).

Os tratamentos de escolha para o CEC em pacientes não-AF orientados pelas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) são: agentes quimioterápicos (cisplatina), radioterapia e cirurgia. Porém, em pacientes AF diagnosticados com CEC o tratamento é limitado devido a tolerância insuficiente aos

efeitos adversos provocados pela alta toxicidade da quimioterapia e radiação, sendo a cirurgia a terapia de primeira escolha (AMENABAR et al., 2019). Geralmente é necessária uma excisão cirúrgica radical para remoção do câncer avançado. Pacientes com AF podem não suportar cirurgias extensas, dessa forma o plano de tratamento deve ser cuidadosamente elaborado antes de se optar por tais procedimentos mais complexos (VELLEVER et al., 2020).

Os riscos perioperatórios são potencialmente aumentados, além disso os cirurgiões devem estar informados da possível necessidade de transfusão de sangue ou plaquetas no pré-operatório e pós-operatório e a uma alta vulnerabilidade a complicações pós-operatórias, como: infecções, má cicatrização de feridas, hematomas e pneumonia de aspiração (ARAUJO et al., 2006). Apesar de atualmente a remoção cirúrgica ser a opção ideal para pacientes que não tem a síndrome, em pacientes AF diagnosticados com tumores secundários ou altamente agressivos que são difíceis de remover, a remoção cirúrgica geralmente não é curativa. A rápida recidiva local é corriqueira neste grupo, mesmo em cirurgias bem-sucedidas com margens claras (ARCHIBALD et al., 2022).

Após receber quimioterapia com cisplatina, metotrexato e bleomicina o paciente pode desenvolver: pneumonia recorrente, mucosite de alto grau, hemorragia, pneumonite por radiação, citopenia, mielosupressão persistente e estenose traqueal (VALLEVER et al., 2020). Essa modalidade de tratamento é frequentemente recomendada para pacientes inoperáveis, porém os pacientes com AF podem desenvolver toxicidade potencialmente fatal da medula óssea, diante disso a quimioterapia citotóxica é desanimadora (MASSEROT et al., 2008). A radioterapia pode ser aplicada em pacientes inoperáveis, pelo menos como um tratamento paliativo. Os efeitos colaterais relacionados a radiação são: mucosite, mielosupressão, anemia, estenose da traqueia, ulceração da pele e trombocitopenia (ZHANG et al., 2016).

Devido a predisposição e a complexidade do tratamento do CEC em pacientes AF ser de natureza agressiva, os mesmos devem passar por avaliação desde cedo. O exame físico da cavidade oral, cabeça e pescoço deve ser feito com muita cautela pelo cirurgião-dentista e pela equipe médica (GOSWAMI, BHUSHAN e GOSWAMI, 2016). A identificação precoce do CEC, bem como intervenções terapêuticas iniciais podem fornecer ao paciente com AF uma melhor sobrevida ou até mesmo reduzir a necessidade de abordagem cirúrgica mais agressiva (PRASAD et al., 2017).

4.6 TRATAMENTO DA ANEMIA DE FANCONI

O tratamento da AF é realizado com uma equipe multiprofissional de acordo com as manifestações clínicas do paciente. Na atualidade o tratamento consiste em: uso de andrógeno e TCTH (SANDRI et al., 2022). Desde 1961 os andrógenos sintéticos (Oximetalona) são usados para o tratamento da síndrome, tendo como benefício o aumento de células vermelhas e plaquetas. Mais de 50% dos pacientes respondem positivamente ao tratamento. Os efeitos colaterais consistem em: adenomas hepáticos, risco elevado para o crescimento do adenocarcinoma hepático, masculinização, fechamento antecipado das cartilagens induzindo baixa estatura e acne (ZEN et al., 2011).

O TCTH alogênico é o tratamento com maior possibilidade de cura e recuperação da hematopoese celular e das complicações hematológicas. Esse procedimento é realizado com um doador compatível, onde o paciente recebe a infusão de células progenitoras da medula óssea, cordão umbilical ou sangue periférico (ALVES et al., 2012). O transplante fundamenta-se no fato de que todas as células maduras que circulam no sangue originam-se de uma única célula, a célula-tronco. As células se acomodam na medula óssea, para que ela produza novamente células sanguíneas normais (MOUHAB et al., 2017).

A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) ocorre quando há uma identificação pelos linfócitos do doador como o hospedeiro sendo um estranho e começam a atacar as células do receptor, iniciando um processo de defesa imunológica. Esse ataque ocasiona um processo inflamatório, tendo como alvo o trato digestivo, o fígado e a pele; provocando comprometimento hepático, lesão gastrointestinal de dores abdominais, vômitos, diarreia e eritemas na pele (VALENCIA et al., 2022). Para evitar a DECH nesses pacientes é necessário que antes de receber a infusão das células, ele passe por um condicionamento com agentes citotóxicos e imunossupressores para que possa acontecer a pega das células do doador e impedir uma possível rejeição (PROENÇA et al., 2016). Após a realização do transplante o paciente deve ficar em observação, pois é o momento que ocorre alterações emocionais e físicas. O melhor prognóstico é feito para pacientes mais jovens, que dispõem de doadores irmãos compatíveis, que ganharam poucas transfusões ou nenhuma e em fase inicial da doença (PROENÇA et al., 2016).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com AF apresentam um risco maior de desenvolver câncer em região de cabeça e pescoço, mais especificamente o CEC, principalmente aqueles que foram submetidos ao TCTH e desenvolveram DECH. Devido à instabilidade cromossômica, condições endócrinas e hematológicas, esses pacientes necessitam de um atendimento diferenciado e o conhecimento sobre as manifestações orais é de extrema importância para manutenção da saúde. Assim, o cirurgião-dentista, como parte da equipe multiprofissional, deve estar atento às alterações que envolvem esses indivíduos, monitorando-as e investigando-as a fim de fornecer o tratamento adequado.

REFERÊNCIAS

ALTER, B. P. Fanconi anemia and the development of leukemia. **Best Practice and Research: Clinical Haematology**, London, v. 27, n. 3–4, p. 214–221, 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15216926>>. Acesso em: 12 ago.2022.

ALTER, B. P.; et al. Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus. **International journal of cancer**, Genève, v. 133, n. 6, p. 1513–1515, 2013. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1097-0215](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1097-0215)>. Acesso em: 25 ago. 2022.

ALTER, B. P.; ROSENBERG, P. S. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. **Molecular Syndromology**, Switzerland, v. 4, n. 1–2, p. 87–93, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/1220/>>. Acesso em: 01 set. 2022.

ALVES, R. P.; et al. Transplante de células-troco hematopoéticas e qualidade de vida após alta hospitalar. **Psic., Saúde & Doenças**, Lisboa, v. 13, n. 1, p. 87-99, 2012 . Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/02782391>>. Acesso em: 04 out.. 2022.

AMENÁBAR, J. M., PEREIRA, C.C. TANG, K., D. and PUNYADEERA, C. “Two enemies, one fight: an update of oral cancer in patients with Fanconi anemia,” **Jornal of Cancer Research and Therapeutics**, Austrália, v. 125, n. 22, p. 3936–3946, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/cncr.32435>> . Acesso em: 22 set. 2022.

ARAUJO, M. R. DE; et al. Fanconi’s anemia: Clinical and radiographic oral manifestations. **Oral Diseases**, Denmark. v. 13, n. 3, p. 291–295, 2007. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1601-0825](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1601-0825)>. Acesso em: 29 ago. 2022.

AUERBACH, A. D. Fanconi anemia and its diagnosis. **Mutation research**, Amsterdam, v. 668, n. 1–2, p. 4–10, 2009. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/journal/mutation-research-dna-repair>>. Acesso em: 02 out. 2022.

AVILA, L. F. D.; et al. A Study of Facial Pattern in Patients With Fanconi Anemia. **Cleft Palate-Craniofacial Journal**, United States, v. 51, n. 1, p. 83–89, 2014. Disponível em: < <https://journals.sagepub.com/home/cpca>>. Acesso em: 13 set. 2022.

BONFIM, C.; RIBEIRO, L.; NICHELE, S.; et al. Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. **Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, United States, v. 22, n. 7, p. 1257-1263, 2016. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10838791>>. Acesso em: 21 ago. 2022.

CAVALCANTI, L. G.; et al. Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. **Pediatric blood & cancer**, United States, v.62, n. 6, p. 1024–6, 2015. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1545-5017](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1545-5017)>. Acesso em: 10 set. 2022.

CAVALCANTI, L. G.; et al. Oral Manifestations Compatible with Chronic Graftversus-Host Disease in Patients with Fanconi Anemia. **Jornal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, United States, v. 21, n. 2, p. 275–280, 2015. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/10838791>>. Acesso em: 17 ago. em 2022.

CHEUNG, R.S.; TANIGUCHI, T. Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers. **International journal of hematology**, Japan, v. 106, n. 3, p. 335-344, 2017. Disponível em: < <https://link.springer.com/journal/12185>> . Acesso em: 19 ago. 2022.

DOKAL, I. The genetics of Fanconi's anaemia. Baillière's Best Practice & Research. **Clinical Haematology**, England, v. 13, n. 3, p. 407–25, 2000. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15216926>>. Acesso em: 06 set. 2022.

DONG, H.; et al. Update of the human and mouse Fanconi anemia genes. **Human genomics**, England, v. 9, n. 1, p. 32, 2015. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0054-y>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

FURQUIM, C. P.; et al. “Oral cancer in Fanconi anemia: review of 121 cases” **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Netherlands, vol. 125, pp. 35–40, 2018. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/journal/critical-reviews-in-oncology-hematology>>. Acesso em: 22 set. 2022.

FURQUIM, C. P.; et al. Mouth self-examination as a screening tool for oral cancer in a high-risk group of patients with Fanconi anemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**, United States, v. 118, n. 4, p. 440–446, 2014. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/22124403>>. Acesso em: 02 out. 2022.

GIAMPIETRO, P. F.; et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an international Fanconi Anemia Registry Study. **American Journal of Medical Genetics**, United States, v. 68, n. 1, p. 58–61, 2002. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1552-4833](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1552-4833)>. Acesso em: 13 ago. 2022.

GIRI, N.; et al. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, United States, v. 92, n. 7, p. 2624–31, 2007. Disponível em: < <https://academic.oup.com/jcem>>. Acesso em: 10 set. 2022.

GUTIERREZ G.; et al. Diagnóstico citogenético de la anemia de Fanconi en pacientes cubanos con sospecha clínica de la enfermedad / Cytogenetic diagnosis of Fanconi anemia in Cuban patients with clinical suspicion of the disease. **Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter**, Cuba, v. 37, n. 1, p. 1561-2996, 2021. Disponível em: < http://scielo.sld/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892021000100007&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 13 ago.2022.

GUPTA, N.; GUPTA, R.; ACHARYA, A. K.; et al. Changing Trends in oral cancer-a global scenario. **Nepal journal of epidemiology**, Nepal, v. 6, n. 4, p. 613-619, 2016. Disponível em: < <http://nepjol.info/index.php/NJE/>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

KERVILER, E. DE; et al. The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. **Clinical radiology**, England, v. 55, n. 5, p. 340–5, 2000. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/journal/00099260>>. Acesso em: 19 set. 2022.

KUTLER, D. I.; et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, United States, v. 129, n. 1, p. 106–12, 2003. Disponível em: < <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/issue>>. Acesso em: 05 out. 2022.

LYKO, K.; et al. Oral health status in children and adolescents with Fanconi anemia. **Special Care in Dentistry**, United States, v. 36, n. 2, p. 71–4, 2016. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1754-4505](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1754-4505)>. Acesso em: 17 out. 2022.

MASSEROT, C.; et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer. Cytopathology**, United States, v. 113, n. 12, p. 3315–22, 2008. Disponível em: < [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1097-0142](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1097-0142)>. Acesso em: 21 ago. 2022.

MEDEIROS, C.; ZANIS-NETO, J.; PASQUINI, R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. **Bone marrow transplantation**, England, v. 24, n. 8, p. 849–52, 2012. Disponível em: < <http://www.nature.com/bmt/>>. Acesso em: 17 out. 2022.

MEDEIROS, L.A., PASQUINI R. Anemia aplásica adquirida e anemia de Fanconi Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas **Rev. Bras. Hematol.** United States, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000064>>. Acesso: 05 set. 2022.

MEETEI, A. R.; et al. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group 75 B. **Nature Genetics**, United States, v. 36, n. 11, p. 1219–24, 2004. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/ng1458>>. Acesso em: 30 ago.2022.

MOUHAB, A. Hematopoietic Cell Transplantation In Fanconi Anemia And Dyskeratosis Congenita: **A Minireview. Journal Elsevier**, England, v. 1 n. 1 p. 1-5, 2017. Disponível em: < <https://www.hosct.org/hematology-oncology-and-stem-cell-therapy/>>. Acesso em: 12 set. 2022.

NOWZARI, H.; et al. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. **Journal of Periodontology**, United States, v. 72, n. 11, p. 1601–6, 2001. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/19433670>>. Acesso em: 08 set. 2022.

PARK, J. W.; et al. High incidence of HPV-associated head and neck cancers in FA deficient mice is associated with E7's induction of DNA damage through its inactivation of pocket proteins. **PLoS One**, United States, v. 8, n. 9, p. e75056, 2013. Disponível em: < <http://www.plosone.org/>>. Acesso 03 out. 2022.

PRASAD, V. B., MALLICK, S., UPADHYAY, A.D., RATH, G.K., 2017. Systematic review and individual patient data analysis of pediatric head and neck squamous cell carcinoma: an analysis of 217 cases. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, Ireland, v.9, n.2, p.75–81. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.11.005>>. Acesso em: 12 set. 2022.

PROENCA, S.S., et al. Qualidade de vida de pacientes pós-transplante de célulastronco hematopoéticas com doença do enxerto-hospedeiro. **Rev. esc. Enferm**, São Paulo, v. 50, n. 6, p. 953-960, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/s0080-623420160000700011>>. Acesso em: 15 out. 2022.

REQUIEM, C. P.; PIVOVAR, A.; CAVALCANTI, L. G.; et al. Mouth selfexamination as a screening tool for oral cancer in a high-risk group of patients with Fanconi anemia. **Journal of rehabilitation medicine**, Sweden, v. 118, n. 4, p. 440-6, 2014. Disponível em: < <http://www.medicaljournals.se/jrm/>>. Acesso 09 set. 2022.

RESENDE R. G., et al., Oral leukoplakia in a patient with Fanconi anemia: recurrence or a new primary lesion? **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, United States, v. 69, n. 7, p. 1940-1943, 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/journal/02782391>>. Acesso em: 27 ago. 2022.

ROSE, S. R.; et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. **Pediatric Blood & Cancer**, United States, v. 59, n. 4, p. 690–6, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/pbc.24095>>. Acesso em: 11 out. 2022

ROSENBERG, P. S.; GREENE, M. H.; ALTER, B. P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. **Blood**, United States, v. 101, n. 3, p. 822–6, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1498>>. Acesso em: 08 out. 2022.

TEKCICEK, M.; et al. Oral and dental findings in children with Fanconi anemia. **Pediatric dentistry**, United States, v. 29, n. 3, p. 248–52, 2007. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/aapd/pd>>. Acesso em: 10 ago. 2022.

YALMAN, N.; et al. The effect of bone marrow transplantation on systemic and oral health in Fanconi's aplastic anemia. **The Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, United States, v. 25, n. 4, p. 32, 2012. Disponível em: <<http://pediatricdentistry.metapress.com/home/main.mpx>>. Acesso em: 03 set. 2022.

ZHANG Q. S., TANG W., DEATER M, et al. Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice. **Blood**. United States, v. 68, n. 2, p. 23-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-683490>. Acesso em: 13 set. 2022.