



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

CAROLINA MENDES FRUSCA DO MONTE

**AMILOIDOSE BOLHOSA EM CAVIDADE ORAL DE PACIENTE COM
MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO.**

Piracicaba
2024

CAROLINA MENDES FRUSCA DO MONTE

**AMILOIDOSE BOLHOSA EM CAVIDADE ORAL DE PACIENTE COM
MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO.**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA MONOGRAFIA APRESENTADA PELA ALUNA CAROLINA MENDES FRUSCA DO MONTE E ORIENTADA PELA PROF. DRA ANA CAROLINA PRADO RIBEIRO E SILVA.

Piracicaba
2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

M764a Monte, Carolina Mendes Frusca do, 1995-
Amiloidose bolhosa em cavidade oral de paciente com mieloma múltiplo :
relato de caso / Carolina Mendes Frusca do Monte. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Ana Carolina Prado Ribeiro e Silva.
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP), Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Amiloidose. 2. Mieloma múltiplo. 3. Vermelho congo. 4. Dermatopatias
vesiculobolhosas. I. Ribeiro, Ana Carolina Prado, 1981-. II. Universidade Estadual
de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: Bullous amyloidosis in the oral cavity of a patient with multiple
myeloma

Palavras-chave em inglês:

Amyloidosis

Multiple myeloma

Congo red

Skin diseases, vesiculobullous

Área de concentração: Estomatologia

Titulação: Especialista

Data de entrega do trabalho definitivo: 28-08-2024

DEDICATÓRIA

Dedico a todos os pacientes. Sobretudo, aos com doenças da boca e de todo aparelho estomatognático – que representam a especialidade de Estomatologia – sendo condições que, muitas vezes, enfrentam barreiras que limitam a sua participação plena e efetiva na sociedade;

À área da saúde;

Ao meu eu do passado, que sempre sonhou em estudar Estomatopatologia nesta Instituição.

AGRADECIMENTOS

A todas as influências que me tornaram o que sou hoje.

A todos que facilitaram e me ajudaram a alcançar o meu sonho em estudar Estomatopatologia em Piracicaba/SP.

A minha família, que sempre me apoia, incentiva e comemora por cada conquista minha. O

A todos os meus amigos, principalmente os da graduação - Leandro, Hugo, Fernanda e Lélia - e aos que fiz nesses 6 anos morando em Curitiba, em especial, Thais, Bruna, Beatriz e Jacqueline. Essas últimas, responsáveis por tornarem essa época mais alegre e prazerosa, repleto de bons e memoráveis momentos.

A minha dupla do Orocentro, Natt, pela troca de conhecimento, experiências e apoio durante todo o curso.

A todos os educadores que eu tive o privilégio de ter em minha vida, responsáveis por grande parte da construção do meu senso crítico, o qual me permite sempre evoluir e me transformar.

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas (FOP/UNICAMP) por oferecer um ensino gratuito e de excelência, além de pesquisa e extensão.

Aos funcionários dessa Instituição por serem sempre tão educados, solícitos, e possibilitarem um serviço de qualidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Estomatopatologia, sobretudo à coordenação por todo amparo e estruturação do programa.

Aos mestres Alan Roger, Marcio Lopes, Pablo Vargas e Ana Carolina Prado, que sempre foram uma referência para mim. Foi um prazer conhecê-los e me admirar ainda mais com a filosofia de trabalho de cada um. Obrigada por contribuírem e lutarem tanto pela ciência!

Ao Orocentro, em especial Rogério, Dani, doutorandos e aos meus colegas de turma que participaram e fizeram tudo acontecer de forma mais leve.

Ao coordenador do curso Prof. Dr. Alan Roger, por toda paciência, educação, compreensão, empatia e auxílio. Pelos ensinamentos que me fizeram crescer profissional e pessoalmente, por se tornar uma das minhas maiores inspirações na Estomatologia e por aumentar ainda mais o meu amor por essa área. Sem dúvida, sua passagem transformou a minha formação e serei eternamente grata pela oportunidade que me foi dada.

RESUMO

A amiloidose é uma condição rara caracterizada pela deposição anormal de fibrilas insolúveis formadas por proteínas mal agregadas em órgãos e tecidos, que pode ser classificada em sistêmica ou localizada. Lesões bolhosas de amiloidose da cavidade oral representam uma manifestação rara de amiloidose AL sistêmica, denominada de amiloidose bolhosa. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de amiloidose bolhosa em cavidade oral como manifestação do mieloma múltiplo, destacando os aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos da lesão. Paciente masculino, 67 anos, pardo, foi encaminhado por hematologista para avaliação odontológica antes de iniciar o uso de bifosfonatos para tratamento de mieloma múltiplo, com queixa principal de “boca cheia de bolhas”. Ao exame físico intra oral foi observado lesões arroxeadas em mucosa jugal bilateralmente, lesões eritematosas e ulceração em língua, sugestivo de amiloidose. Foi realizada biópsia incisional em lesão de mucosa jugal e a análise histopatológica revelou depósitos de material amorfo, que foi positivo para a coloração vermelho congo e birrefringência verde-maçã sob luz polarizada. Após 2 meses do diagnóstico, paciente veio a óbito devido a complicações da doença.

Palavras-chaves: Amiloidose. Mieloma Múltiplo. Vermelho Congo. Dermatopatias Vesiculobolhosas.

ABSTRACT

Amyloidosis is a rare condition characterized by the abnormal deposition of insoluble aggregates of misfolded fibrillary proteins in organs and tissues, which can be classified as either systemic or localized. Bullous lesions of oral amyloidosis represent a rare manifestation of systemic AL amyloidosis, termed bullous amyloidosis (BA). This study aims to report a case of oral bullous amyloidosis as a manifestation of multiple myeloma, emphasizing the clinical, laboratory, and histopathological aspects of the lesion. A 67-year-old male patient, brown, was referred by a hematologist for a dental evaluation before initiating bisphosphonate therapy for the treatment of multiple myeloma. His main complaint was a "mouth full of blisters." On intraoral examination, purplish lesions were observed bilaterally on the buccal mucosa, besides erythematous lesions and ulceration on the tongue, suggestive of amyloidosis. An incisional biopsy was performed on a buccal mucosa lesion, and histopathological analysis revealed deposits of amorphous material, which was positive for Congo-red staining and green birefringence under polarized light. Two months after the diagnosis, the patient died due to complications related to the disease.

Keywords: Amyloidosis. Multiple Myeloma. Congo Red. Vesiculobullous.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 PROPOSIÇÃO	12
3 RELATO DE CASO	12
4 DISCUSSÃO	14
5 CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	17
ANEXOS	21
Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP da FOP/UNICAMP	21
Anexo 2 – Verificação de Originalidade e Prevenção de Plágio	32

1 INTRODUÇÃO

A amiloidose é uma condição médica rara que pode se apresentar de várias formas, caracterizada pela deposição anormal de fibrilas insolúveis fora das células. Essas fibrilas são compostas de proteínas mal agregadas e podem se disseminar e afetar múltiplos órgãos, resultando na amiloidose sistêmica. A condição pode ser classificada como primária ou secundária, hereditária ou adquirida. Além disso, a amiloidose pode se manifestar localmente, afetando um único órgão, sendo então denominada amiloidose localizada.¹⁻³

A amiloidose sistêmica primária (ASP), também conhecida como amiloidose sistêmica de cadeia leve (AL) é a forma mais prevalente e tem etiologia semelhante às gamopatias monoclonais, um espectro de distúrbios de células plasmáticas que incluem macroglobulinemia de Waldenstrom e mieloma múltiplo (MM).⁴⁻⁸ A amiloidose sistêmica secundária é derivada da amiloide A sérica, uma proteína de fase aguda, que é produzida em resposta a condições inflamatórias, como tuberculose, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide.^{4,6} A amiloidose hereditária (ou familiar) é causada pela herança de um gene mutante que codifica uma proteína propensa a enovelamento incorreto, mais comumente transtirretina (TTR). A amiloidose ATTRts (anteriormente chamada de amiloidose sistêmica senil) é causada por agregação e depósito de TTR do tipo selvagem, principalmente direcionado ao coração.⁹

A forma sistêmica da doença tem alta prevalência e parece estar mais associada com a ocorrência de neoplasias linfóides, incluindo o MM. Além disso, pode também estar associada à insuficiência renal, linfoma, síndrome Sicca, síndrome de Sjogren e síndrome do túnel do carpo.¹ O depósito de amiloide em órgãos e tecidos pode levar a complicações graves de saúde. As disfunções cardíaca e renal são frequentemente relatadas como as complicações mais severas associadas ao depósito de amiloide, sendo estas as principais causas de mortalidade em pacientes afetados.¹⁰⁻¹³ As lesões cutâneas podem representar manifestações associadas tanto a forma sistêmica quanto da forma localizada da amiloidose, limitada à pele.^{6,14}

A amiloidose localizada é um subtipo raro de amiloidose, que envolve apenas um local limitado sem doenças sistêmicas e com excelente prognóstico.¹⁵⁻¹⁷ Manifesta-se apenas quando o local de produção de amiloide é o mesmo de sua deposição. É causada principalmente pela amiloide AL, que é produzida e depositada em sítios localizados (células B monoclonais de baixo nível ou células plasmáticas em áreas de lesão que secretam cadeia leve de imunoglobulina monoclonal nas imediações). Geralmente, não apresenta sintomas sistêmicos, mas recidivas locais frequentes podem acontecer, o que é uma característica diferente da

amiloidose sistêmica.¹⁷ A amiloidose localizada é mais comum na região de cabeça e pescoço, mas pode ocorrer em qualquer parte do corpo e está comumente localizada nas vias aéreas (nasofaringe, garganta e brônquios), pulmões, periorbital, bexiga, trato gastrointestinal, gânglios linfáticos e pele. É uma doença sem risco de vida, sem progressão para amiloidose AL sistêmica.^{15,17,18}

A amiloidose oral é principalmente secundária à amiloidose sistêmica. Em relação às suas manifestações orais, a língua é o principal sítio anatômico de deposição intraoral de amiloide o que geralmente resulta em macroglossia^{1,19-21}. A língua é bastante edemaciada, com consistência endurecida e pouca mobilidade, o que pode dificultar a fala, mastigação e deglutição.²²⁻²⁴ A endentação da língua pode ser evidente devido à pressão contra os dentes e em casos mais graves, pode ser necessária uma redução cirúrgica do seu volume para prevenir a obstrução das vias aéreas.^{22,23} Além disso, outros locais também podem ser acometidos, como gengiva, palato e lábio.¹ As lesões orais geralmente se apresentam como úlceras, pápulas ou nódulos amarelados, branco-amarelados, vermelhos, azuis ou arroxeados.²⁵ Os sintomas clínicos mais comuns na cavidade oral são a disfagia, disartria e a rouquidão.²⁶⁻²⁸ A amiloidose localizada é relativamente rara, representando menos de 9% dos casos. Tanto macroglossia difusa quanto lesões localizadas foram descritas em pacientes com amiloidose sistêmica ou localizada. Assim, a extensão da língua envolvida não é um indicador confiável na diferenciação de doença sistêmica versus doença localizada.²⁹

Lesões bolhosas de amiloidose da cavidade oral representam uma manifestação rara de amiloidose AL sistêmica, denominada de amiloidose bolhosa (AB). A AB se manifesta principalmente em pele, nas pregas axilares e nas áreas anal e inguinal.^{4,6} As bolhas hemorrágicas, sugestivas de AB, geralmente estão associadas à púrpura e podem ser os sinais clínicos iniciais de amiloidose sistêmica ou gamopatias monoclonais, como mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenstrom.³⁰

Quando acomete boca, as lesões bolhosas da AB pode ser clinicamente confundidas com outras condições como o pênfigo das membranas mucosas, penfigóide bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida, lúpus eritematoso bolhoso, doença linear de IgA, porfiria cutânea tardia e erupção bolhosa medicamentosa.^{6,31,32} Pacientes com lesões bolhosas em boca devem ser avaliados quanto a dermatopatologia localizada e doenças sistêmicas representativas de discrasias de células plasmáticas.¹⁴ Poucos relatos de casos de AB intra-oral têm sido descritos na literatura, cirurgiões-dentistas devem estar cientes das diversas etiologias e manifestações associadas às lesões vesiculobolhosas da cavidade oral.^{6,31,32}

Para um diagnóstico definitivo, a realização de biópsia é mandatória. Na amiloidose localizada, a biópsia é feita no órgão ou tecido afetado, enquanto que nos casos de amiloidose sistêmica, um local substituto pode ser biopsiado. A gordura abdominal subcutânea tem sido sugerida como a área de eleição para realização da biópsia, com 85% dos casos demonstrando deposição de amiloide.^{13,33,34} Rim, reto e cavidade oral são outros locais que têm sido relatados com alto valor preditivo para a detecção de amiloide.³⁴⁻³⁶ Mesmo na ausência de sintomas clínicos, as biópsias realizadas nos tecidos moles orais têm sido recomendadas para detectar a presença de material amilóide. A biópsia oral é menos invasiva que a biópsia de órgãos internos e permite a identificação confiável de depósitos amilóides mesmo na ausência de manifestações orais.³⁸ Diversos locais podem apresentar essa deposição, incluindo a gengiva, a glândula parótida, as glândulas salivares menores do lábio inferior e mucosa jugal.^{34,38-42} Na análise histopatológica é observado depósitos de material amorfo, acelular e eosinofílico na lâmina própria, que é positivo para a coloração vermelho Congo e para a birrefringência verde-maçã sob microscopia de luz polarizada, sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.^{6,16} Geralmente, há o envolvimento de membranas basais, ácinos, ductos excretores e vasos (normalmente arteríolas). Os depósitos podem ser detectados dentro e ao redor das bainhas nervosas, ao redor dos músculos e entre os adipócitos.^{43,44} Depósitos periacinares, periductais e perivascular de amiloide normalmente são observados. Na maioria dos casos, os depósitos amiloides ocupam mais de 50% do tecido e um leve/moderado infiltrado linfoplasmocitário podem ser encontrados. Eventualmente, pode ser observado a presença de células gigantes.³⁷

O tratamento da amiloidose geralmente é direcionado aos tecidos afetados e pode resultar em transplante de órgãos. Casos de amiloidose AL podem ser semelhante ao tratamento do mieloma múltiplo, que inclui altas doses de corticoides e agentes quimioterápicos, além do transplante de células-tronco periféricas, com base na etiologia relacionada de ambas as doenças.¹⁴ O prognóstico está diretamente associado com a extensão de envolvimento de órgãos. Pacientes com amiloidose localizada geralmente não necessitam de terapia sistêmica, e o manejo pode ser de suporte ou localizado, quimioterapia ou excisão cirúrgica. As opções de tratamento para amiloidose sistêmica incluem quimioterapia com ou sem transplante autólogo de células-tronco. Se não forem tratadas, o tempo médio de sobrevida é de 1-2 anos. O prognóstico da amiloidose AA depende da progressão da doença inflamatória subjacente, que é o foco principal da terapia.^{6,14,34}

2 PROPOSIÇÃO

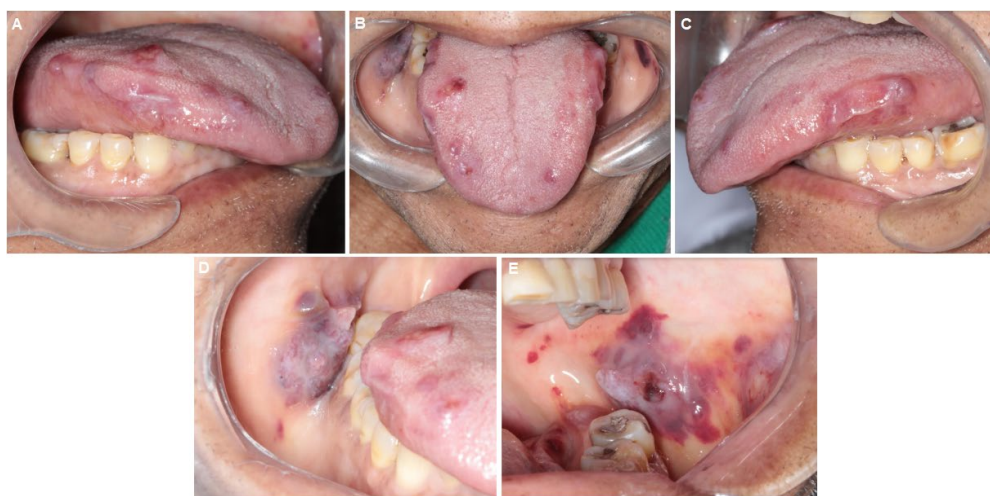
Este trabalho tem como objetivo principal relatar um caso de amiloidose bolhosa em boca como manifestação do mieloma múltiplo; descrevendo os principais aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos da lesão e correlacionando com a literatura científica pertinente.

3 RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de 67 anos de idade, pardo, foi encaminhado por médico hematologista para avaliação odontológica pré uso de bifosfonatos para tratamento de mieloma múltiplo, diagnosticado em dezembro de 2023, e com queixa principal de “boca cheia de bolhas”. Histórico prévio de hipertensão arterial, diabetes mellitus do tipo 2, ex-tabagista (um maço de cigarro ao ano, durante 20 anos) e ex-etilista (duas doses de destilado por dia, durante 20 anos). Cessou hábitos há 30 anos. Fazia uso contínuo de metformina 850mg 3x/dia, insulina NPH 10-0-14, insulina regular 6UI S/N e enalapril 20mg 12/12h. O paciente havia iniciado tratamento oncológico para mieloma múltiplo com combinação dos medicamentos Velcade (bortezomibe) e dexametasona (Vd). Na continuidade do tratamento foi introduzido ciclofosfamida 300mg/semana (VCd) à terapia de indução.

Durante a consulta odontológica, ao exame físico extra-oral foi observado paciente em regular estado geral de saúde, corado, hidratado, eupneico, afebril, em cadeira de rodas e contactuante. Simetria facial preservada, com pele íntegra e sem sinais flogísticos. Ao exame físico intra-oral foi observado lesões arroxeadas em mucosa jugal bilateralmente, lesões eritematosas e ulceração em língua, sugestivo de amiloidose (Figura 1).

Figura 1: Exame físico intra-oral

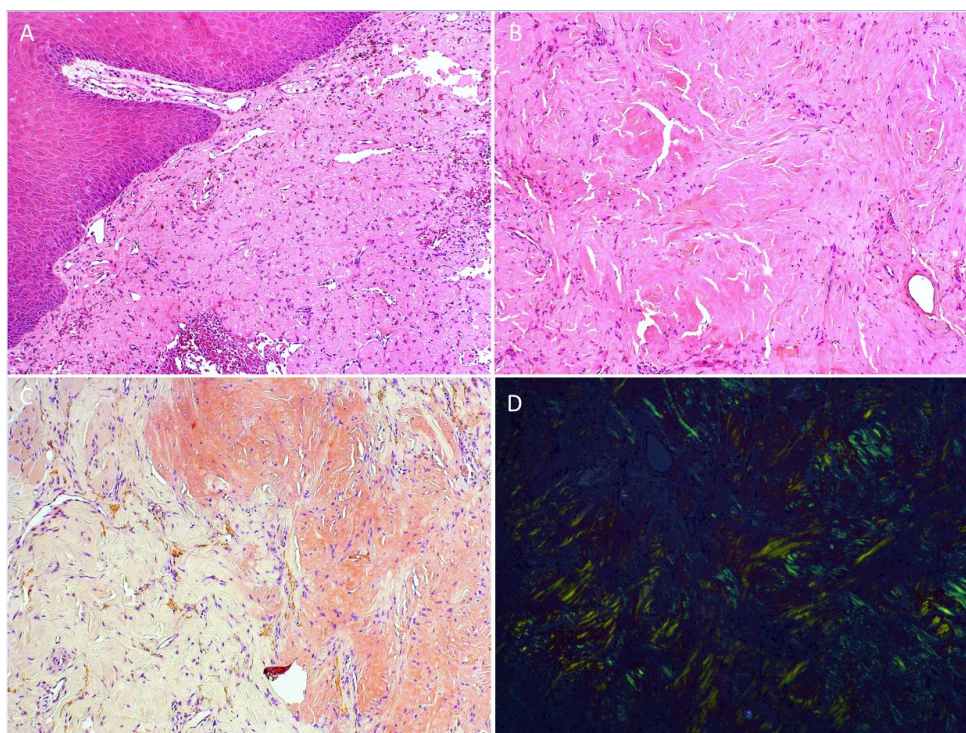


A, B e C) Múltiplas lesões nodulares, eritematosas e ulceradas em dorso e borda lateral bilateral de língua. D e E) Lesões bolhosas arroxeadas mucosa jugal bilateral.

Para confirmação da hipótese diagnóstica, em 28/11/24, foi realizado biópsia incisional em lesão de mucosa jugal do lado esquerdo, sob anestesia local com Articaina 4% com vasoconstritor. O material coletado foi acondicionado em formalina tamponada e enviado para análise.

Ao exame anatomopatológico, foi recebido, na macroscopia, um fragmento irregular de mucosa, medindo 1,4 x 0,9 cm, com espessura de 0,3 cm, sem lesões macroscópicas e 4 fragmentos irregulares de tecido e mucosa medindo entre 0,2 e 1,0 cm, de coloração acastanhada e consistência fibroelástica. Todo o material foi submetido ao exame histopatológico em que foi observado focos de depósitos de material hialino, amorfo e eosinofílico em tecido conjuntivo, que foi positivo para a coloração vermelho congo na microscopia de luz convencional e birrefringência verde-maçã sob luz polarizada, sendo confirmado a hipótese diagnóstica de amiloidose bolhosa (Figura 2).

Figura 2 – Exame histopatológico



A e B) Fragmento de mucosa apresentando deposição extracelular de um material eosinofílico, hialino e amorfo no tecido conjuntivo, compatível com amilóide (H&E, 100x). C e D) Material amilóide apresentando uma coloração rosa-salmão na microscopia de luz convencional, e birrefringência verde-maçã sob luz polarizada (Vermelho congo, 100x e 200x).

Paciente se manteve em tratamento oncológico para mieloma múltiplo seguindo o protocolo VCD. Em janeiro de 2024, foi constatado que o tratamento não estava apresentando resposta adequada. Em fevereiro de 2024 o paciente foi admitido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) à rebaixamento do nível de consciência e febre com provável sepse. Diante da

gravidade do quadro do paciente, três dias após internação veio à óbito devido a um choque séptico.

4 DISCUSSÃO

A amiloidose é uma doença rara, complexa e multifacetada, com formas de apresentação que variam de acordo com a origem e o local de depósito das fibrilas amiloides. A amiloidose sistêmica primária (ASP) é a forma mais prevalente e está frequentemente associada a neoplasias linfóides ou de células plasmáticas, como o MM.⁴⁻⁸ Além disso, a maioria dos casos com envolvimento oral é secundária a essa forma de apresentação. A AB representa uma manifestação rara da ASP.⁶ Este relato de caso ilustra uma manifestação atípica e severa da amiloidose, especificamente a AB, no contexto de um paciente com MM, destacando a importância de um diagnóstico preciso e precoce.

Pontes et al. (2023)¹, em uma revisão sistemática da literatura, observaram que as manifestações orais de amiloidose são mais prevalentes em mulheres, que corrobora com os casos descritos por Stoopler et al. (2006), Leal et al. (2022) e Aono et al. (2009).^{6,5,27} No entanto, Adamo et al. (2020)², Gonzalez et al. (2017)⁴, Jeannin et al. (2011)^{2,4,32} relataram achados divergentes em relação ao sexo, ao relatarem casos de amiloidose bucal em pacientes do sexo masculino como o presente caso relatado. A idade média descrita na literatura para pacientes com AB foi de 61 anos¹, semelhante à idade do nosso caso, que era de 67 anos.

No estudo transversal colaborativo de Tavares et al. (2024)³⁷ foi observado que o nódulo é a lesão fundamental mais comum como manifestação oral da amiloidose com uma frequência de 39% da amostra, mas além disso também pode se apresentar como úlceras e pápulas amareladas, branco-amareladas, vermelhas, azuis ou arroxeadas. Nos casos de AB, as lesões se apresentam como bolhas geralmente associadas à púrpura, e podem ser clinicamente confundidas com outras condições vesículo-bolhosas.^{6,31,32} Além disso, podem indicar possíveis sinais iniciais de amiloidose sistêmica ou gamopatias monoclonais, como o mieloma múltiplo. Em conformidade com a literatura, no nosso relato foi observado tanto lesões nodulares, eritematosas e ulceradas em língua, além de lesões bolhosas arroxeadas em mucosa jugal e o paciente possuía o diagnóstico prévio de MM, por isso a primeira hipótese diagnóstica foi de amiloidose.

Para um diagnóstico definitivo, é necessário a realização de biópsia. No caso relatado, a biópsia foi realizada na lesão com aspecto de bolhas arroxeadas em mucosa jugal do lado esquerdo, que era uma das formas de apresentação de manifestações orais da amiloidose bolhosa. No entanto, segundo estudos anteriores, mesmo na ausência de sinais clínicos, é

recomendável realizar biópsias nos tecidos moles da cavidade oral para detectar a presença de material amiloide. Esta abordagem é menos invasiva do que em órgãos internos, porque pode ser realizada em áreas com maior facilidade de acesso, como gengiva, glândula parótida, glândulas salivares menores do lábio inferior e a mucosa jugal, que permitem uma identificação confiável de depósitos de amiloide, mesmo na ausência de sinais bucais visíveis.^{34,37-42} Ao exame histopatológico foi observado focos de depósitos de material hialino, amorfo e eosinofílico em tecido conjuntivo, que foi positivo para a coloração vermelho congo na microscopia de luz convencional e birrefringência verde-maçã sob luz polarizada, sendo confirmado a hipótese diagnóstica de amiloidose bolhosa. Este achado histopatológico é consistente com a literatura, que destaca a necessidade de biópsias para um diagnóstico definitivo de amiloidose, especialmente em casos onde as manifestações clínicas são atípicas.^{6,16,37,43,44}

O manejo terapêutico da amiloidose geralmente é direcionado aos tecidos afetados e pode resultar em transplante de órgãos. Nos casos de amiloidose AL, estratégias terapêuticas frequentemente se assemelham ao tratamento do mieloma múltiplo, incluindo o uso de altas doses de corticoides e agentes quimioterápicos, às vezes com necessidade de transplante autólogo de células-tronco.¹⁴ No caso apresentado, o paciente já estava em tratamento oncológico com bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida, terapia padrão para mieloma múltiplo. Contudo, foi constatado que o tratamento não obteve resposta satisfatória.

A apresentação de lesões bolhosas na boca em pacientes com amiloidose sistêmica é um indicativo da gravidade e da extensão da doença. A associação com mieloma múltiplo, uma condição que envolve a proliferação de células plasmáticas malignas, reforça a complexidade do manejo clínico desses pacientes. Segundo a revisão sistemática de Pontes et al. (2023)¹, o prognóstico depende da condição do órgão afetado, mas a amiloidose localizada parece ter um prognóstico melhor em comparação à amiloidose sistêmica, sendo o pior prognóstico para os casos de amiloidose sistêmica associada ao MM. Estudos prévios indicam que esses casos, frequentemente resultam em complicações renais e cardíacas graves, que são as principais causas de mortalidade.¹⁰⁻¹³ Semelhante ao presente caso, devido à resposta inadequada ao tratamento, o paciente apresentou progressão da doença, resultando em internação na UTI, com subsequente evolução para sepse e óbito, sendo evidenciado a natureza agressiva da condição e a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes.

5 CONCLUSÃO

- Este relato de caso reforça a importância do reconhecimento e diagnóstico precoce da amiloidose bolhosa em pacientes com mieloma múltiplo.
- A amiloidose bolhosa é uma manifestação rara da amiloidose sistêmica e se manifesta como lesões bolhosas na cavidade oral;
- A amiloidose sistêmica quando associada a casos de mieloma múltiplo, possui um pior prognóstico.
- O tratamento eficaz da amiloidose exige uma abordagem multidisciplinar, com foco em um diagnóstico preciso e em um plano terapêutico adequado, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS*

1. Pontes FS, Ferreira GB, Fonseca FP, Ribeiro TF, Caldeira PC, Tavares TS, et al. Oral amyloidosis: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023 Jul 1;28(4):e341-e346. doi: 10.4317/medoral.25761.
2. Adamo D, Gasparro R, Marenzi G, Mascolo M, Cervasio M, Cerciello G, et al. Amyloidoma of the Tongue: Case Report, Surgical Management, and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020 Sep;78(9):1572-1582. doi: 10.1016/j.joms.2020.04.022.
3. Gareb B, Perry M, Tadrous PJ. Isolated Light Chain Amyloidosis Involving the Parotid Gland: A Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Sep;76(9):1917-1924. doi: 10.1016/j.joms.2018.03.003.
4. Gonzalez-Ramos J, Garrido-Gutiérrez C, González-Silva Y, Yébenes-Gregorio L, Beato-Merino M, Vidaurrázaga-Arcaya C, et al. Relapsing bullous amyloidosis of the oral mucosa and acquired cutis laxa in a patient with multiple myeloma: a rare triple association. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Jun;42(4):410-412. doi: 10.1111/ced.13084.
5. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2014 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2014 Dec;89(12):1132-40. doi: 10.1002/ajh.23828.
6. Stoopler ET, Alawi F, Laudendach JM, Sollecito TP. Bullous amyloidosis of the oral cavity: a rare clinical presentation and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):734-40. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.01.003.
7. Glenner GG, Terry W, Harada M, Iversky C, Page D. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*. 1971 Jun 11;172(3988):1150-1. doi: 10.1126/science.172.3988.1150.
8. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995 Jan;32(1):45-59.
9. Silva TO, Darze ES, Ritt LEF, Almeida ALC, Ximenes A. Transthyretin Amyloidosis (ATTR) - The Role of Multimodality in the Definitive Diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Apr;114(4 Suppl 1):8-12. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20180077.
10. Kyle RA, Bayrd ED. Amyloidosis: review of 236 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1975 Jul;54(4):271-99. doi: 10.1097/00005792-197507000-00001.
11. Breathnach SM, Black MM. Systemic amyloidosis and the skin: a review with special emphasis on clinical features and therapy. *Clin Exp Dermatol*. 1979 Dec;4(4):517-36. doi: 10.1111/j.1365-2230.1979.tb01650.x.
12. Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. *Mayo Clin Proc*. 1983 Oct;58(10):665-83.

*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do Internacional Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o PubMed.

13. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med*. 1997 Sep 25;337(13):898-909. doi: 10.1056/NEJM199709253371306.
14. Lebowitz RA, Morris L. Plasma cell dyscrasias and amyloidosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003 Aug;36(4):747-64. doi: 10.1016/s0030-6665(03)00026-4.
15. Fahrner KS, Black CC, Gosselin BJ. Localized amyloidosis of the tongue: a review. *Am J Otolaryngol*. 2004 May-Jun;25(3):186-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2004.01.007.
16. Khan MF, Falk RH. Amyloidosis. *Postgrad Med J*. 2001 Nov;77(913):686-93. doi: 10.1136/pmj.77.913.686.
17. Pasternak S, White VA, Gascoyne RD, Perry SR, Johnson RL, Rootman J. Monoclonal origin of localised orbital amyloidosis detected by molecular analysis. *Br J Ophthalmol*. 1996 Nov;80(11):1013-7. doi: 10.1136/bjo.80.11.1013.
18. Mollee P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. How to diagnose amyloidosis. *Intern Med J*. 2014 Jan;44(1):7-17. doi: 10.1111/imj.12288.
19. Madani M, Harwick RD, Chen SY, Miller AS. Amyloidosis of the oral cavity: report of five cases. *Compendium*. 1991 May;12(5):336, 338-42. .
20. Salisbury PL 3rd, Jacoway JR. Oral amyloidosis: a late complication of multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Jul;56(1):48-50. doi: 10.1016/0030-4220(83)90054-3.
21. van der Wal N, Henzen-Logmans S, van der Kwast WA, van der Waal I. Amyloidosis of the tongue: a clinical and postmortem study. *J Oral Pathol*. 1984 Dec;13(6):632-9. doi: 10.1111/j.1600-0714.1984.tb01465.x.
22. Pereira CM, Gasparetto PF, Correa ME, Vigorito AC, de Almeida OP. Primary oral and perioral amyloidosis associated with multiple myeloma. *Gen Dent*. 2005 Sep-Oct;53(5):340-1.
23. Mardinger O, Rotenberg L, Chaushu G, Taicher S. Surgical management of macroglossia due to primary amyloidosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1999 Apr;28(2):129-31.
24. Deng J, Chen Q, Ji P, Zeng X, Jin X. Oral amyloidosis: A strategy to differentiate systemic amyloidosis involving the oral cavity and localized amyloidosis. *Oral Dis*. 2019 Apr;25(3):670-675. doi: 10.1111/odi.12870.
25. Indu S, Roy ID, Tewari R, Pramanik S. Oral amyloidosis: A case report and diagnostic algorithm. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021 Sep-Dec;25(3):559. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_227_20.
26. Dawoud BES, Ariyaratnam S. Amyloidosis Presenting as Macroglossia and Restricted Tongue Movement. *Dent Update*. 2016 Sep;43(7):641-2,645-7. doi: 10.12968/denu.2016.43.7.641.

*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do Internacional Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o PubMed.

27. Aono J, Yamagata K, Yoshida H. Local amyloidosis in the hard palate: a case report. *Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jun;13(2):119-22. doi: 10.1007/s10006-009-0158-4.
28. Dissanayaka DWVN, Bandara HMMR, Sabesan T, Mohomed YS, Siriwardena BSMS. Oral manifestations of systemic amyloidosis, an aid to diagnosis of multiple myeloma - report of two cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022 Jan-Feb;88(1):146-149. doi: 10.1016/j.bjorl.2020.11.011.
29. O'Reilly A, D'Souza A, Lust J, Price D. Localized tongue amyloidosis: a single institutional case series. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Aug;149(2):240-4. doi: 10.1177/0194599813490896.
30. Harati A, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A. Skin disorders in association with monoclonal gammopathies. *Eur J Med Res.* 2005 Mar 29;10(3):93-104.
31. Asahina A, Hasegawa K, Ishiyama M, Miyagaki T, Tada Y, Suzuki Y, et al. Bullous amyloidosis mimicking bullous pemphigoid: usefulness of electron microscopic examination. *Acta Derm Venereol.* 2010 Jul;90(4):427-8. doi: 10.2340/00015555-0871.
32. Jeannin G, Econimo L, Morassi L, Faggiano P, Nardi M, Gregorini G. Recurrent hemorrhagic bullae of oral cavity and cranial nerve palsy: two rare manifestations at the onset of light chain (AL) amyloidosis in the same patient. *Amyloid.* 2011 Jun;18 Suppl 1:119-20. doi: 10.3109/13506129.2011.574354044.
33. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, Cohen AS. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years' experience. *Am J Med.* 1987 Mar;82(3):412-4. doi: 10.1016/0002-9343(87)90439-6.
34. Stoopler ET, Sollecito TP, Chen SY. Amyloid deposition in the oral cavity: a retrospective study and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Jun;95(6):674-80. doi: 10.1067/moe.2003.136.
35. Bayer-Garner IB, Smoller BR. AL amyloidosis is not present as an incidental finding in cutaneous biopsies of patients with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol.* 2002 May;27(3):240-2. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01022.x.
36. Kuroda T, Tanabe N, Sakatsume M, Nozawa S, Mitsuka T, Ishikawa H, et al. Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002 May;21(2):123-8. doi: 10.1007/pl00011217.
37. Tavares TS, da Costa AAS, Araújo ALD, de Souza LL, Pascoaloti MIM, Bernardes VF, et al. Oral manifestations of amyloidosis and the diagnostic applicability of oral tissue biopsy. *J Oral Pathol Med.* 2024 Jan;53(1):61-69. doi: 10.1111/jop.13504.
38. Selikoff IJ, Robitzek EH. Gingival Biopsy for the Diagnosis of Generalized Amyloidosis. *Am J Pathol.* 1947 Nov;23(6):1099-111.

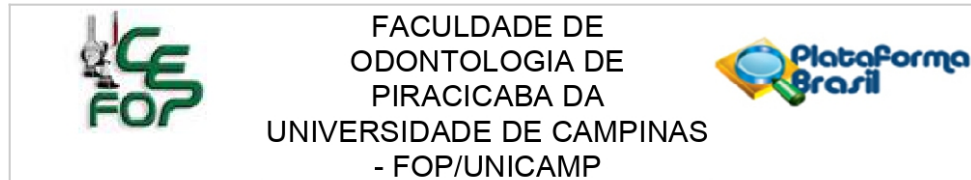
*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do Internacional Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o PubMed.

39. Gorlin R, Gottsegen R. The role of the gingival biopsy in secondary amyloid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1949 Jul;2(7):864-6. doi: 10.1016/0030-4220(49)90229-7.
40. Nandapalan V, Jones TM, Morar P, Clark AH, Jones AS. Localized amyloidosis of the parotid gland: a case report and review of the localized amyloidosis of the head and neck. *Head Neck*. 1998 Jan;20(1):73-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199801)20:1<73::aid-hed12>3.0.co;2-q.
41. Delgado WA, Mosqueda A. A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *J Oral Pathol Med*. 1989 May;18(5):310-4. doi: 10.1111/j.1600-0714.1989.tb00403.x.
42. Delgado WA, Arana-Chavez VE. Amyloid deposits in labial salivary glands identified by electron microscopy. *J Oral Pathol Med*. 1997 Jan;26(1):51-2. doi: 10.1111/j.1600-0714.1997.tb00010.x.
43. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2016 Jan;95(2):279-85. doi: 10.1007/s00277-015-2549-y.
44. Jamet MP, Gnemmi V, Hachulla É, Dhaenens CM, Bouchindhomme B, Delattre C, et al. Distinctive Patterns of Transthyretin Amyloid in Salivary Tissue: A Clinicopathologic Study of 92 Patients With Amyloid-containing Minor Salivary Gland Biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2015 Aug;39(8):1035-44. doi: 10.1097/PAS.0000000000000430.
45. Leal GA, Ballardin BS, Rissete MTM, Amenabar JM, Schussel JL. Lingual amyloidosis associated to multiple myeloma: case report. *RGO, Rev Gaúch Odontol*. 2022;70:e20220029. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372022002920210002>.

*De acordo com as normas da UNICAMP/FOP, baseadas na padronização do Internacional Committee of Medical Journal Editors – Vancouver Group. Abreviaturas dos periódicos em conformidade com o PubMed.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer consubstanciado do CEP da FOP/UNICAMP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AMILOIDOSE BOLHOSA EM CAVIDADE ORAL DE PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO.

Pesquisador: Carolina Mendes Frusca do Monte

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 80609024.2.0000.5418

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.963.401

Apresentação do Projeto:

O parecer inicial é elaborado com base na transcrição editada do conteúdo do registro do protocolo na Plataforma Brasil e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil. Os pareceres de retorno, emendas e notificações são elaborados a partir do último parecer e dos dados e arquivos da última versão apresentada.

A EQUIPE DE PESQUISA citada na capa do projeto de pesquisa inclui CAROLINA MENDES FRUSCA DO MONTE (Cirurgiã-dentista, Especializanda no curso de Estomatologia da FOP-UNICAMP, Pesquisadora responsável), ANA CAROLINA PRADO RIBEIRO E SILVA (Cirurgiã-dentista, Estomatologista e Pesquisadora do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP), o que é confirmado na declaração dos pesquisadores e na PB.

DELINEAMENTO DA PESQUISA: Trata-se de relato de caso clínico de paciente de 67 anos, masculino, portador de mieloma múltiplo e amiloidose bolhosa em cavidade oral, atendido no ICESP. Paciente do sexo masculino, de 67 anos de idade, pardo, foi encaminhado por médico hematologista para avaliação odontológica antes de iniciar o uso de bifosfonatos para tratamento de mieloma múltiplo, diagnosticado em dezembro de 2023, e com queixa principal

Endereço: Av. Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

de 2 boca cheia de bolhas. Histórico prévio de hipertensão arterial, diabetes mellitus do tipo 2, ex-tabagista (um maço de cigarro ao ano, durante 20 anos) e ex-etilista (duas doses de destilado por dia, durante 20 anos) Paciente se manteve em tratamento oncológico para mieloma múltiplo seguindo o protocolo VCd. Em janeiro de 2024, foi constatado que o tratamento não estava apresentando resposta adequada. Em fevereiro de 2024 o paciente foi admitido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) à rebaixamento do nível de consciência e febre com provável sepse. Diante da gravidade do quadro do paciente, três dias após internação veio à óbito devido a um choque séptico.. Será um estudo observacional, relato de caso.

MATERIAL E MÉTODOS

Locais da Pesquisa: A pesquisa será desenvolvida em parceria entre o Serviço de Odontologia Oncológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, Brasil e o Laboratório de Patologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (FOP-UNICAMP), Piracicaba, Brasil.

Identificação da origem dos casos e do material utilizado no atendimento: O paciente inserido neste estudo foi avaliado no Serviço de Odontologia Oncológica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo. No atendimento paciente foi avaliado, submetido à biópsia incisional para confirmação diagnóstica. A peça acondicionada em solução de formol a 10% e encaminhada para o laboratório de Patologia da FOP-UNICAMP. O paciente fez todos os atendimentos para diagnóstico e tratamento no ICESP. Durante o tratamento devido a complicações da doença de base evoluiu para óbito.

Características demográficas dos casos clínicos

RELATO DE CASO: Paciente do sexo masculino, de 67 anos de idade, pardo, foi encaminhado por médico hematologista para avaliação odontológica antes de iniciar o uso de bifosfonatos para tratamento de mieloma múltiplo, diagnosticado em dezembro de 2023, e com queixa principal de 2 boca cheia de bolhas. Histórico prévio de hipertensão arterial, diabetes mellitus do tipo 2, ex-tabagista (um maço de cigarro ao ano, durante 20 anos) e ex-etilista (duas doses de destilado por dia, durante 20 anos). Cessou hábitos há 30 anos. Fazia uso contínuo de metformina 850mg 3x/dia, insulina NPH 10-0- 14, insulina regular 6UI S/N e enalapril 20mg 12/12h. O paciente havia iniciado tratamento oncológico para mieloma múltiplo com combinação dos medicamentos Velcade (bortezomibe) e dexametasona (Vd). Na continuidade do tratamento foi introduzido ciclofosfamida 300mg/semana (VCd) à terapia de indução.

Endereço: Av Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

Durante a consulta odontológica, ao exame físico extraoral foi observado paciente em regular estado geral de saúde, corado, hidratado, eupneico, afebril, em cadeira de rodas e contactuante. Simetria facial preservada, com pele íntegra e sem sinais flogísticos. Ao exame físico intraoral foi observado lesões arroxeadas em mucosa jugal bilateralmente, lesões eritematosas e ulceração em língua, sugestivo de amiloidose (Figura 1)

Para confirmação da hipótese diagnóstica, em 28/11/24, foi realizado biópsia incisional em lesão de mucosa jugal do lado esquerdo, sob anestesia local com Articaina 4% com vasoconstritor. O material coletado foi acondicionado em formalina tamponada e enviado para análise.

Ao exame anatomopatológico, foi recebido, na macroscopia, um fragmento irregular de mucosa, medindo 1,4 x 0,9 cm, com espessura de 0,3 cm, sem lesões macroscópicas e 4 fragmentos irregulares de tecido e mucosa medindo entre 0,2 e 1,0 cm, de coloração acastanhada e consistência fibroelástica. Todo o material foi submetido ao exame histopatológico em que foi observado focos de depósitos de material hialino, amorfo e eosinofílico em tecido conjuntivo, que foi positivo para a coloração vermelho congo na microscopia de luz convencional e birrefringência verde-maçã sob luz polarizada, sendo confirmado a hipótese diagnóstica de amiloidose bolhosa (Figura 2).

Paciente se manteve em tratamento oncológico para mieloma múltiplo seguindo o protocolo VCd. Em janeiro de 2024, foi constatado que o tratamento não estava apresentando resposta adequada. Em fevereiro de 2024 o paciente foi admitido na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) à rebaixamento do nível de consciência e febre com provável sepse. Diante da gravidade do quadro do paciente, três dias após internação veio à óbito devido a um choque séptico.

Descrição detalhada dos métodos utilizados no atendimento dos pacientes: Foi realizado anamnese, exame físico extra e intraoral utilizando manobras semiotécnicas, além de procedimento cirúrgico para excisão de parte da lesão (biópsia incisional) para posterior análise microscópica do fragmento para complementar o diagnóstico.

Previsão de publicação/apresentação do caso: Este relato de caso tem como objetivo ser utilizado na apresentação monografia de conclusão de curso para a obtenção do título de Especialista em Estomatologia. O curso de Especialização em Estomatologia está sendo realizado na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP - UNICAMP).

Critérios de inclusão: Não aplicável a relato de caso clínico.

Critérios de exclusão: Não aplicável a relato de caso clínico.

Endereço: Av Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

Metodologia de análise dos dados: A fim de preservar a confidencialidade do paciente, não serão coletados dados de identificação pessoal. Garantindo assim a desvinculação entre as informações clínicas coletadas e os dados de identificação. A desvinculação será reversível, assegurando que a identidade do participante seja preservada, sem qualquer possibilidade de identificação direta ou indireta na apresentação dos resultados. Todos os dados que possam identificar os pacientes, estes serão mantidos em sigilo pelos pesquisadores principais, garantindo o direito de se retirar da pesquisa, caso decida não continuar. Além disso, serão apresentadas apenas fotografias clínicas intraorais, evitando a exposição de imagens que possam permitir a identificação.

PLANO DE TRABALHO E CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO O cronograma da investigação será executado após a aprovação do protocolo pelo Sistema CEP / CONEP.

O cronograma proposto para a pesquisa no projeto informa o início em junho de 2024 (etapas preliminares), em agosto de 2024 (redação do TCC) e o término em agosto de 2024, em cerca de três meses.

O cronograma descrito na PB indica que a pesquisa será iniciada em 02/06/2024 (etapas preliminares), em 26/08/2024 (Apresentação Monografia) e será concluída em 30/08/2024, em cerca de três meses.

Desfecho Primário: Este relato será utilizado na apresentação da monografia de conclusão de curso para a obtenção do título de Especialista em Estomatologia. Ao relatar um caso de amiloidose bolhosa em boca como manifestação do mieloma múltiplo, espera-se que o diagnóstico e o manejo da amiloidose intraoral sejam melhor reconhecidos pelos profissionais de saúde, o que poderá auxiliar no diagnóstico e favorecer o tratamento adequado.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese: Não é aplicável a relato de caso clínico.

Objetivo primário: Este trabalho tem como objetivo principal relatar um caso de amiloidose bolhosa em boca como manifestação do mieloma múltiplo; descrevendo os principais aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos da lesão e correlacionando com a literatura científica pertinente.

Objetivos secundários: Não apresentados.

Endereço: Av. Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Quanto aos riscos e desconfortos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que „Não há desconfortos e riscos previstos no que diz respeito à integridade física do participante da pesquisa. O potencial risco inerente a qualquer publicação de caso clínico é a quebra de sigilo. Para minimizar o risco de perda de sigilo, serão reportados unicamente os dados demográficos como sexo e idade, sem relacioná-lo ao nome do participante. Além disso, na apresentação do caso clínico serão publicadas só fotos clínicas intraorais do paciente, evitando expor fotos que permitam a identificação do paciente„.

Quanto aos benefícios diretos previstos para os participantes, os pesquisadores informaram que „Embora não haja benefício direto ao participante, é esperado que o relato do caso clínicos aporem à comunidade científica informação que permitam o diagnóstico e manejo dos de amiloidose intraoral; que poderá auxiliar no diagnóstico e favorecer o seu tratamento„.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A referida pesquisa será desenvolvida dentro de considerações éticas, obedecendo ao estabelecido de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil), resguardando a identidade dos sujeitos participantes e respeito aos princípios éticos. Este projeto será submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Quanto ao modo de abordagem dos participantes da pesquisa para a obtenção do TCLE os pesquisadores informaram que „Em concordância com a RESOLUÇÃO CNS 466/2012, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012, solicita-se a dispensa condicional dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, devido ao óbito do paciente decorrente de progressão de sua doença de base. O compromisso com a confidencialidade dos dados dos pacientes encontra-se descrito e devidamente assinado pelos pesquisadores envolvidos no Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). Ressalta-se que o presente estudo utilizará informações contidas no prontuário, fichas clínicas e lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina e imunoistoquímica, já disponíveis no Laboratório de Patologia oral da FOP-UNICAMP. Não serão efetuadas intervenções adicionais no indivíduo com a finalidade de aquisição deste material.„.

Endereço: Av. Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

Quanto à justificativa para participação de grupos vulneráveis os pesquisadores informaram que $\checkmark$ Não se aplica para esse relato de caso clínico, o paciente do caso relatado é maior de idade $\checkmark$.

Quanto às medidas para proteção ou minimização dos desconfortos e riscos previsíveis os pesquisadores informaram que $\checkmark$ Com relação ao risco de perda de sigilo, este será evitado ao relatar no caso clínico reportando apenas dados demográficos como sexo e idade, sem relacioná-lo ao nome do participante. Além disso, serão publicadas apenas fotos clínicas intraorais, evitando expor fotos que permitam a identificação do paciente. Esse sistema visa representar os pacientes na mesma medida que preserva suas identidades, e essas informações estarão sob domínio apenas dos pesquisadores principais $\checkmark$.

Quanto às medidas de proteção à confidencialidade os pesquisadores informaram que $\checkmark$ O potencial risco inerente a qualquer publicação de caso clínico é a quebra de sigilo. Para minimizar o risco de perda de sigilo, serão reportados unicamente os dados demográficos como sexo e idade, sem relacioná-lo ao nome do participante. Além disso, na apresentação do caso clínico serão publicadas só fotos clínicas intraorais do paciente, evitando expor fotos que permitam a identificação do paciente. $\checkmark$

Quanto à previsão de ressarcimento de gastos os pesquisadores informaram que $\checkmark$ O relato do caso clínico não vai gerar gastos para o paciente e por tanto não há previsão de ressarcimento. Quaisquer gastos adquiridos por parte da equipe de pesquisa, será de responsabilidade da própria equipe $\checkmark$.

Pendência 1 (atendida em 22/07/24). Quanto à previsão de indenização e/ou reparação de danos os pesquisadores informaram que $\checkmark$ Não há previsão de indenização ou de medidas de reparo, pois não há previsão de risco ou de dano pela participação na pesquisa. O responsável legal/familiares do participante preservam o direito de buscar indenização ou reparação de danos $\checkmark$.

Quanto aos critérios para suspender ou encerrar a pesquisa os pesquisadores informaram que $\checkmark$ Não se aplica para relato de casos clínicos. Pois o atendimento ao paciente foi realizado de forma independente a realização desse relato de caso clínico $\checkmark$.

O arquivo do projeto de pesquisa com os comentários éticos ajustados, com as áreas modificadas marcadas em amarelo foi apresentado.

Endereço: Av Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A FR foi apresentada preenchida (um participante, sem patrocinador principal) e assinada pela pesquisadora responsável (Carolina Mendes Frusca Do Monte) e pelo Diretor da FOP-UNICAMP (Dr. Flavio Henrique Baggio Aguiar). A FR foi datada de 10/06/2024.

A capa do projeto cita os dados solicitados pelo CEP-FOP.

Foi apresentada a declaração dos pesquisadores, adequadamente preenchida e assinada.

Foi apresentada a declaração da instituição FOP-UNICAMP, adequadamente preenchida e assinada. A declaração foi reapresentada em 22/07/24, mesmo sem haver pendência sobre a mesma.

Foi apresentada a autorização de acesso e uso ao arquivo das amostras do paciente alvo do relato de caso, disponível no laboratório de histopatologia da FOP-UNICAMP, assinada pelo Prof. Dr. Pablo Agustin Vargas. Foram apresentados o cronograma e o orçamento em arquivos isolados (Orçamento.pdf e Cronograma.pdf), ambos redundantes e desnecessários. Esses arquivos não foram avaliados para a elaboração do parecer, pois a informação já está presente em outros dois lugares (relato e PB).

Pendência 2 (atendida em 22/07/24). Foi apresentada a declaração do Serviço de Odontologia Oncológica do ICESP, preenchida e assinada pela Profa. Dra. Ana Carolina Prado Ribeiro.

Pendência 3 (atendida em 22/07/24). Foi apresentado o TCUD referente ao caso em tela.

Foi apresentada a justificativa para a não obtenção do consentimento, no arquivo isolado 5TCLE.pdf, sob a argumentação 5Em concordância com a RESOLUÇÃO CNS Nº 441, DE 12 DE MAIO DE 2011, solicita-se a dispensa condicional dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido devido ao óbito do paciente decorrente de progressão de sua doença de base. O compromisso com a confidencialidade dos dados dos pacientes encontra-se descrito e devidamente assinado pelos pesquisadores envolvidos no Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). Ressalta-se que o presente estudo utilizará informações contidas no prontuário, fichas clínicas e lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina e imunoistoquímica já disponíveis no Laboratório de Patologia oral da FOP-UNICAMP. Não serão efetuadas intervenções adicionais no indivíduo com a finalidade de aquisição deste material.

Pendência 4 (atendida em 22/07/24). O item da PB 5Propõe dispensa do TCLE?5 foi assinalado como 5Sim5, sob a justificativa 5Em concordância com a RESOLUÇÃO CNS 466/2012, DE 12 DE

Endereço: Av. Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

DEZEMBRO DE 2012, solicita-se a dispensa condicional dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido, devido ao óbito do paciente decorrente de progressão de sua doença de base. O compromisso com a confidencialidade dos dados dos pacientes encontra-se descrito e devidamente assinado pelos pesquisadores envolvidos no Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD). Ressalta-se que o presente estudo utilizará informações contidas no prontuário, fichas clínicas e lâminas histológicas coradas em hematoxilina e eosina e imunoistoquímica, já disponíveis no Laboratório de Patologia oral da FOP-UNICAMP. Não serão efetuadas intervenções adicionais no indivíduo com a finalidade de aquisição deste material.

Pendência 5 (atendida em 22/07/24). Quanto ao uso das amostras biológicas, os pesquisadores informaram que contextualizando, as lâminas serão retiradas do arquivo, fotografadas e, no mesmo dia, serão devolvidas ao arquivo, não permanecendo com o pesquisador durante o transcorrer da pesquisa. Sendo assim, foi realizada uma alteração na escrita do texto para explicitar essa informação, no item Comentários éticos, subitem A correção do texto foi realizada no item Comentários éticos, subitem 6.1 Modo de abordagem dos participantes para a obtenção do TCLE, localizado na página 14, no 2º parágrafo, linha 3 no documento intitulado 3Relatoresposta. Além disso, no mesmo documento, foi incluído que além das fotos clínicas intraorais, também serão publicadas fotos das lâminas histopatológicas, no subitem 6.3 Análise crítica de desconfortos e riscos na página 14, e nos subitens 6.5 Descrição das medidas para proteção ou minimização dos desconfortos e riscos previsíveis e 6.6 Descrição das medidas de monitoramento da coleta de dados e proteção à confidencialidade, ambos marcados em amarelo, na página 15.

Pendência 6 (atendida em 22/07/24). O item da PB Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco? foi assinalado como Não.

O orçamento descrito na PB informa que a pesquisa terá custo de R\$ 500,00, para aquisição de impressões gráficas, e que será bancada pelos pesquisadores.

A pesquisa foi classificada na Grande Área 4 (Ciências da Saúde) e tem como título público AMILOIDOSE BOLHOSA EM CAVIDADE ORAL DE PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO.

A pesquisa não foi classificada nas áreas temáticas especiais.

A Instituição proponente da pesquisa é a Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp e o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP foi listado Instituição Coparticipante.

Endereço: Av. Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

Haverá uso de fontes secundárias de dados (prontuários, dados demográficos, etc.), detalhado como coleta de informações acesso aos dados pessoais, evoluções clínicas, exames complementares e exames de imagem (radiografias, tomografias), exames laboratoriais, anatomopatológicos e fotos clínicas, que constam no sistema eletrônico do Laboratório de Patologia Oral e Maxilofacial da FOP - UNICAMP e que foram realizadas e anexadas pelos profissionais responsáveis pelo atendimento do paciente.

Recomendações:

As recomendações a seguir não são pendências e podem ou não ser aplicáveis ao protocolo em tela. Não há necessidade de resposta às mesmas. RECOMENDAÇÃO 1- É obrigação do pesquisador desenvolver o projeto de pesquisa em completa conformidade com a proposta apresentada ao CEP. Mudanças que venham a ser necessárias após a aprovação pelo CEP devem ser comunicadas na forma de emendas ao protocolo por meio da PB. RECOMENDAÇÃO 2- Após a aprovação do protocolo de pesquisa os pesquisadores devem atentar para a necessidade de envio de relatórios parciais de atividade (no mínimo um a cada 12 meses) e do relatório final de atividade (ao término da pesquisa). Os pesquisadores devem informar e justificar ao CEP a eventual necessidade de interrupção ou interrupção total ou parcial da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 3- Reforça-se a necessidade do registro de Biorrepositórios para as amostras biológicas coletadas e que não sejam de uso imediato. A intenção deve ser registrada no projeto, no Regulamento do Biorrepositório e no TCLE que será assinado pelo participante. RECOMENDAÇÃO 4- Os pesquisadores devem atentar para a necessidade de aplicação de TCLE para coleta de amostras a serem estocadas em Biobancos e Biorrepositórios e para a necessidade de aplicação de novo TCLE quando da realização de novas pesquisas com o material estocado. RECOMENDAÇÃO 5- Pesquisas com dentes doados por profissionais de saúde ainda são toleradas em hipótese pelo CEP-FOP, mas os pesquisadores devem estar cientes de que esta solução dista do ideal ético de consulta direta ao participante por meio de TCLE específico da pesquisa ou da obtenção dos dentes a partir de um Biobanco de dentes e que estas últimas situações deveriam ser escolhidas em substituição à primeira. RECOMENDAÇÃO 6- Os pesquisadores devem manter os arquivos de fichas, termos, dados e amostras sob sua guarda por pelo menos 5 anos após o término da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 7- Destaca-se que o parecer consubstanciado é o documento oficial de aprovação do sistema CEP/CONEP e os certificados emitidos pela secretaria do CEP-FOP, a pedido, após a aprovação

Endereço: Av. Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP



Continuação do Parecer: 6.963.401

final do protocolo, só têm valor simbólico e devem ser evitados. RECOMENDAÇÃO 8- Intercorrências e eventos adversos devem ser relatados ao CEP-FOP por meio da PB. RECOMENDAÇÃO 9- Os pesquisadores devem encaminhar os resultados da pesquisa para publicação e divulgação, com devido crédito a todos que tenham colaborado com a realização da pesquisa. RECOMENDAÇÃO 10- O parecer do CEP-FOP é fortemente baseado nos textos do protocolo encaminhado pelos pesquisadores e pode conter inclusive trechos transcritos literalmente do projeto ou de outras partes do protocolo. Trata-se, ainda assim, de uma interpretação do protocolo. Caso algum trecho do parecer não corresponda ao que efetivamente foi proposto no protocolo, os pesquisadores devem se manifestar sobre esta discrepância. A não manifestação dos pesquisadores será interpretada como concordância com a fidedignidade do texto do parecer no tocante à proposta do protocolo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há mais pendências por resolver (vide texto acima).

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer de aprovação de Protocolo emitido "ad referendum" conforme autorização do Colegiado na reunião de 07/02/2024. O parecer será submetido para homologação na reunião de 14/08/2024. O parecer consubstanciado liberado é válido, mesmo antes da homologação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2353596.pdf	22/07/2024 14:41:29		Aceito
Outros	Cartaresposta.pdf	22/07/2024 14:41:19	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	3Relatocasesposta.pdf	22/07/2024 14:41:04	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	62DeclarInstituicao2resposta.pdf	22/07/2024 14:40:54	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito
Outros	TCUD.pdf	22/07/2024 14:32:01	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito
Declaração de	62DeclarInstituicao.pdf	22/07/2024	Carolina Mendes	Aceito

Endereço: Av Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP

Bairro: Areião

CEP: 13.414-903

UF: SP

Município: PIRACICABA

Telefone: (19)2106-5349

Fax: (19)2106-5349

E-mail: cep@fop.unicamp.br



**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA
UNIVERSIDADE DE CAMPINAS
- FOP/UNICAMP**



Continuação do Parecer: 6.963.401

Instituição e Infraestrutura	62Declarainstituicao.pdf	14:31:23	Frusca do Monte	Aceito
Outros	65Autarq.pdf	11/06/2024 10:31:28	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito
Declaração de Pesquisadores	61DeclaraPesquisadores.pdf	11/06/2024 10:26:52	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito
Folha de Rosto	1Folhaderosto.pdf	11/06/2024 10:18:35	Carolina Mendes Frusca do Monte	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PIRACICABA, 24 de Julho de 2024

Assinado por:
jacks jorge junior
(Coordenador(a))

Endereço: Av.Limeira 901, Prédio Principal, Subsolo, Sala SS-17 CEP FOP
Bairro: Areião **CEP:** 13.414-903
UF: SP **Município:** PIRACICABA
Telefone: (19)2106-5349 **Fax:** (19)2106-5349 **E-mail:** cep@fop.unicamp.br

Anexo 2 – Verificação de Originalidade e Prevenção de Plágio

MONOGRAFIA_ CAROLINA MENDES FRUSCA DO MONTE

RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

7%
ÍNDICE DE SEMELHANÇA

6%
FONTES DA INTERNET

2%
PUBLICAÇÕES

0%
DOCUMENTOS DOS ALUNOS

FONTES PRIMÁRIAS

1
hdl.handle.net
Fonte da Internet
6%

2
Prof. Manoela Domingues Martins. "Abstracts of the 46th Brazilian Congress of Stomatology and Oral Pathology– July 27 to 30, 2021– Online", Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2021
Publicação
2%

Excluir citações
Desligado
Excluir bibliografia
Desligado
Excluir correspondências
< 2%