

Gabriele Ciampaglia

Hemoglobinopatias e sua relação com doenças da cavidade oral - Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Gabriele Ciampaglia

Hemoglobinopatias e sua relação com doenças da cavidade oral - Revisão Narrativa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Gabriele Ciampaglia

Hemoglobinopatias e sua relação com doenças da cavidade oral - Revisão Narrativa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para a obtenção do

grau de Mestre em Medicina Dentária.

Gabriele Ciampaglia

RESUMO

As hemoglobinopatias estão entre as doenças hereditárias mais comuns em todo o mundo. Consistem em alterações genéticas que afetam a estrutura ou a produção normal da hemoglobina. As hemoglobinopatias podem ser divididas em dois grupos principais: as que provocam alterações quantitativas, isto é, envolvem um desequilíbrio no número de cadeias de globina, e aquelas cujas alterações provocam distúrbios qualitativos, que resultam em alterações estruturais na molécula de hemoglobina. Alterações quantitativas da hemoglobina resultam em talassemias, enquanto os defeitos qualitativos estão associados por exemplo a anemia falciforme. Enquanto algumas formas leves de talassemia podem passar despercebidas e causar apenas anemia leve e problemas de deficiência de ferro, existem outras formas mais graves. As principais manifestações orais da talassemia são má oclusão, protrusão maxilar, alto índice de cárie e gengivite severa. A anemia falciforme resulta de glóbulos vermelhos com forma anormal e função alterada, sendo a principal característica clínica a anemia hemolítica. As complicações agudas são frequentes e variáveis e incluem síndrome torácica, acidente vascular cerebral, infecções e dor óssea. Outras complicações crônicas que podem ocorrer são necrose óssea, nefropatia e distúrbios cardíacos, pulmonares e cutâneos. As lesões orais também são muito comuns e incluem necrose asséptica da polpa, danos na mucosa devido a anemia, atrasos na erupção dentária, dor óssea e osteomielite da maxila e neuropatias orais. A higiene oral neste tipo de pacientes requer cuidados específicos e um acompanhamento regular.

Palavras-chave: “hemoglobinopatias”; “talassemia”; “doenças orais”; “cáries”

ABSTRACT

Hemoglobinopathies are among the most common hereditary diseases worldwide. They consist of genetic alterations that affect the normal structure or production of hemoglobin. Hemoglobinopathies can be divided into two main groups: those in which the genetic alterations cause quantitative changes, involving an imbalance in the number of globin chains, and those whose genetic change causes qualitative disorders, which result in changes in hemoglobin structure. Quantitative changes in hemoglobin result in thalassemia, while qualitative defects are associated, for example, with sickle cell anemia. While some mild forms of thalassemia can go undetected and cause only mild anemia and iron deficiency problems, there are other more serious forms. The main oral manifestations of thalassemia are malocclusion, maxillary protrusion, high caries rate and severe gingivitis. Sickle cell anemia results from abnormally shaped red blood cells with altered function, the main clinical feature being hemolytic anemia. Acute complications are frequent and variable and include chest syndrome, stroke, infections, and bone pain. Other chronic complications that may occur are bone necrosis, nephropathy, and heart, lung, and skin disorders. Oral lesions are also very common and include aseptic pulp necrosis, mucosal damage due to anemia, delayed tooth eruption, bone pain and osteomyelitis of the jaw, and oral neuropathies. In patients having this type of disease, oral hygiene requires specific care and regular monitoring.

Keywords: “hemoglobinopathies”; “thalassemia”; “oral diseases”; "caries"

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, para me apoiar todos os dias com amor, inteligência e leveza.

Ao meu pai, por os seus sacrifícios, o amor e o exemplo de dedicação no seu trabalho.

Ao meu irmão, meu ponto de referência fundamental, por os seus conselhos e o seu amor.

A minha grande e maravilhosa família, em particular aos meus primos, por nunca me terem feito sentir sozinho nestes anos longe de casa.

Aos meus amigos, os novos e os de sempre, por ter sido presentes nos momentos mais felizes e nos mais difíceis.

As minhas orientadoras Inês Lopes Cardoso e Fernanda Leal, pela orientação, disponibilidade e gentileza que me foi prestada no desenvolvimento deste trabalho.

A todos os professores por todos os ensinamentos ao longo destes difíceis e lindo 5 anos.

Grazie!

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
I. INTRODUÇÃO	1
1. Metodologia	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
1. Estrutura e função da hemoglobina.....	3
2. Classificação das hemoglobinopatias.....	4
3. Variantes estruturais das hemoglobinopatias	4
i. Hemoglobina S	4
ii. Hemoglobina C.....	5
iii. Hemoglobina E	5
iv. Talassemias	5
4. Hemoglobinopatias e doenças orais	6
i. Anemia falciforme	6
ii. Talassemia.....	10
III. DISCUSSÃO.....	13
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA.....	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da hemoglobina (adaptada de Ahmed <i>et al.</i> , 2020).....	3
--	---

LISTA DE ABREVIATURAS

2,3-BGP	2,3-Bisfosfoglicerato
c.19G>A; p.Glu6Lys	Substituição do aminoácido glutamato presente na posição 6 da cadeia da β -globina por lisina
c.20A>T; p.Glu6Val	Substituição do aminoácido glutamato presente na posição 6 da cadeia da β -globina por valina
c.79G>A; p.Glu26Lys	Substituição do aminoácido glutamato presente na posição 26 da cadeia da β -Globina por lisina
CO₂	Dióxido de Carbono
Fe²⁺	Ião ferroso
H⁺	Ião hidrogénio
HbC	Hemoglobina C
HbE	Hemoglobina E
Hb-O₂	Oxi-hemoglobina
HbS	Hemoglobina S
O₂	Oxigénio molecular
R	Estado Relaxado
T	Estado de Tensão
TI	Talassemia Intermédia
TM	Talassemia Maior

I. INTRODUÇÃO

Doenças sanguíneas não malignas são cada vez mais reconhecidas como doenças importantes que afetam milhões de pessoas em todo o mundo (Beckman *et al.*, 2014). No que diz respeito às doenças sanguíneas hereditárias, as hemoglobinopatias e as deficiências de coagulação sanguínea são as doenças monogénicas mais comuns (Kohne, 2011).

O sangue é responsável pelo transporte de componentes vitais para todas as células do corpo e, como tal, a área orofacial é também afetada por problemas sanguíneos. Por exemplo, nos casos de anemia, a palidez da mucosa oral é um dos sintomas associado a alterações de hemoglobina, enquanto o sangramento ou hematomas na mucosa são sinais de distúrbios ao nível da coagulação sanguínea (Chekroun *et al.*, 2019).

Hemoglobinopatias é o termo médico para designar o grupo de doenças genéticas sanguíneas que afetam a hemoglobina. Existem dois grupos principais de hemoglobinopatias: as variantes estruturais anormais de hemoglobina causadas por mutações nos genes da hemoglobina e as talassemias, que são causadas por uma produção excessiva de moléculas de hemoglobina normais. As principais variantes estruturais da hemoglobina são a hemoglobina S (HbS), hemoglobina E (HbE) e hemoglobina C (HbC).

Os principais tipos de talassemia são α -talassemia e β -talassemia (Indrák *et al.*, 2018).

Os distúrbios hematológicos afetam frequentemente os tecidos moles e duros da boca com características diversas. As manifestações orais incluem modificações na cor da mucosa e hipertrofia da gengiva, destruição da mucosa na forma de ulceração, sangramento e hemorragia, cor dos dentes, linfonodo, diminuição da densidade óssea e aumento do espaço medular (Kohne, 2011a).

Existe evidências de que as hemoglobinopatias são um fator de risco para o desenvolvimento de doenças orais, tais como cáries e doença periodontal (Boström e Lira-Junior, 2019). Desta forma, existe uma necessidade de exames regulares e cuidados odontológicos preventivos adequados a pacientes com hemoglobinopatias (Hewson *et al.*, 2011).

O tratamento odontológico deve ser adequado no caso de pacientes com hemoglobinopatias, dependendo da gravidade da doença. O risco de infeção é uma das principais preocupações

neste grupo de pacientes, e o risco de hemorragia nos casos de pacientes com problemas de coagulação sanguínea (Hewson *et al.*, 2011).

O impacto das hemoglobinopatias na saúde oral ainda não se encontra bem estabelecido, e o tratamento clínico destes pacientes continua a ser um desafio. Deste modo, este trabalho tem como objetivo resumir a literatura científica sobre as hemoglobinopatias e o seu impacto na saúde oral.

1. Metodologia

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica narrativa na qual foi feita uma pesquisa de artigos científicos na base de dados PubMed usando a seguinte combinação de termos de pesquisa: "hemoglobinopathies" AND "dentistry"; "hemoglobinopathies" AND "oral cavity"; "hemoglobinopathies" AND "oral diseases"; "hemoglobinopathies" AND "dental diseases"; "hemoglobinopathies" AND "caries".

Os critérios de inclusão foram artigos escritos em inglês, publicados nos últimos 10 anos, até fevereiro de 2022, de modo a reunir todos os artigos possíveis sobre a relação entre as hemoglobinopatias e as doenças da cavidade oral.

Foram excluídos os artigos não relacionados com o tema principal desta revisão integrativa, artigos publicados há mais de 10 anos e artigos sem resumo.

Foi selecionado um total de 38 artigos usando a combinação de palavras-chave mencionada anteriormente.

Os artigos selecionados foram lidos e avaliados individualmente tendo em conta o objetivo deste estudo, e foram obtidas as seguintes informações: nomes dos autores, revista, ano de publicação, objetivo, resultados.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Estrutura e função da hemoglobina

A hemoglobina é um tetrâmero composto por duas subunidades α (α_1 e α_2) e duas subunidades β (β_1 e β_2). As subunidades α e β são formadas por 7 e 8 hélices respectivamente, unidas por segmentos não helicoidais. Cada subunidade tem um local de ligação para um grupo heme capaz de se ligar a uma molécula de oxigénio (O_2) (Figura 1) (Fermi, 1975; Ahmed et al., 2020). O grupo heme é constituído por um ião ferroso (Fe^{2+}) mantido no centro de uma porfirina e coordenado pelos quatro átomos de nitrogénio do anel de porfirina. O Fe^{2+} liga-se covalentemente a hemoglobina na bolsa proximal do grupo heme por um imidazol de um resíduo de histidina localizado na hélice F. Esta configuração permite que o Fe^{2+} ligue O_2 ou outros gases na bolsa distal do grupo heme por uma ligação covalente para cumprir a coordenação octaédrica de seis ligantes (Ahmed et al., 2020).

A principal função da hemoglobina é transportar O_2 dos pulmões para os tecidos periféricos, ligando e libertando o O_2 de uma forma cooperativa, e dióxido de carbono (CO_2) dos tecidos para os pulmões onde será eliminado (Ahmed et al., 2020). Segundo alguns autores (Perutz, 1972a,b; Perutz et al., 1998; Safo e Bruno, 2011; Safo et al., 2011) a função da hemoglobina é explicada em termos de equilíbrio entre dois estados: o estado de tensão (T) (Hemoglobina não ligada) que exhibe uma baixa afinidade para o O_2 , e o estado relaxado (R) (Hemoglobina ligada) que exhibe uma alta afinidade para o O_2 fornecendo uma base estrutural para efeitos cooperativos que facilitam a absorção e libertação eficientes de O_2 .

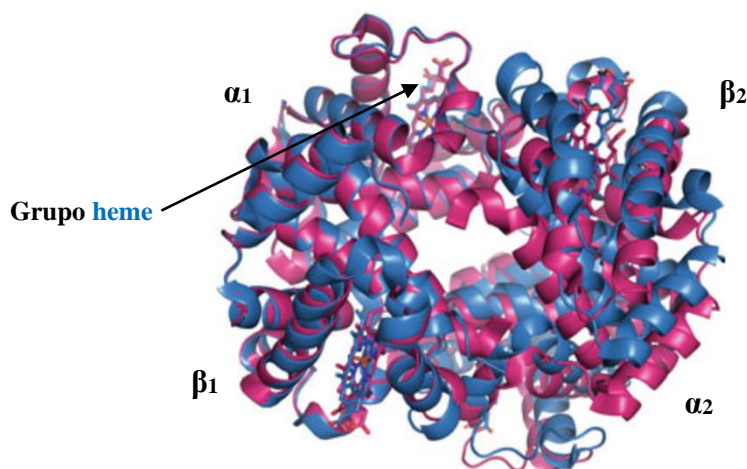


Figura 1: Estrutura da hemoglobina (adaptada de Ahmed *et al.*, 2020).

2. Classificação das hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias são um conjunto de doenças em que há produção de hemoglobina com estrutura anormal ou em que há alteração na produção desta proteína. Este conjunto de doenças inclui a doença da hemoglobina C, doença da hemoglobina S-C, anemia falciforme e talassemias. Estes distúrbios podem ser agrupados em dois grupos principais: as variantes estruturais da hemoglobina e as talassemias, que seguem um padrão de hereditariedade autossômico recessivo. Ambos são causados por mutações nos genes codificantes das α - ou β -globinas. Quando as alterações genéticas causam distúrbios ao nível da síntese da hemoglobina, mais especificamente pela redução quantitativa na síntese da cadeia globina, dá origem à talassemia, sendo que, nestes casos, a estrutura da hemoglobina se mantém normal. Por outro lado, quando as alterações genéticas provocam alterações na estrutura da hemoglobina, dá origem a hemoglobina anormal (Kohne, 2011).

3. Variantes estruturais das hemoglobinopatias

As variantes estruturais da hemoglobina normalmente resultam de mutações pontuais nos genes codificantes das cadeias α ou β da globina que levam à substituição de um único aminoácido na respetiva cadeia polipeptídica (Thom *et al.*, 2013; Piel, 2016; Giardine *et al.*, 2014).

i. Hemoglobina S

A hemoglobina S (HbS), também chamada de hemoglobina falciforme, é uma variante estrutural da hemoglobina do adulto. Esta variante apresenta a substituição do aminoácido glutamato presente na posição 6 da cadeia da β -globina por valina (c.20A>T; p.Glu6Val). Os portadores (heterozigóticos) desta mutação são maioritariamente assintomáticos, enquanto os homozigóticos possuem anemia falciforme, que leva a complicações agudas e crónicas, incluindo crises vaso-oclusivas, crise torácica aguda ou crise hemolítica (Mandal *et al.*, 2020; Rees *et al.*, 2010).

ii. Hemoglobina C

A hemoglobina C (HbC) é outra variante estrutural que tem origem na substituição de um aminoácido, na mesma posição da cadeia de β -globina que a variante hemoglobina S, resultante de uma substituição de uma guanina (nucleótido 19) por adenina. Neste caso, o glutamato da posição 6 é substituído por lisina (c.19G>A; p.Glu6Lys), o que leva à alteração estrutural da β -globina e conseqüentemente da hemoglobina. Embora os portadores desta variante sejam assintomáticos, os homozigóticos para esta mutação possuem anemia hemolítica clinicamente leve. Na hemoglobina C, os glóbulos vermelhos têm uma solubilidade reduzida, o que pode levar à formação de cristais. Este tipo de anomalia tem mais significado clínico quando diagnosticado em concomitância com a variante hemoglobina S ou com β -talassemia. Esta alteração estrutural causa anemia hemolítica crônica e crises intermitentes de anemia falciforme, embora ligeiramente menos graves e menos frequentes do que a variante estrutural S. A hemoglobina C combinada com a β -talassemia provoca anemia hemolítica moderada com esplenomegalia (Nagel *et al.*, 2003; Piel, 2016).

iii. Hemoglobina E

A hemoglobina E (HbE) é uma variante estrutural da hemoglobina que afeta a taxa de síntese da hemoglobina. Esta variante da hemoglobina resulta de uma mutação pontual de substituição de guanina por adenina no nucleótido 79 que conduz à alteração do glutamato da posição 26 da β -globina por lisina (c.79G>A; p.Glu26Lys). Os indivíduos heterozigóticos para esta mutação são assintomáticos, enquanto os homozigóticos podem apresentar algumas características clínicas leves semelhantes aos indivíduos com β -talassemia (Vichinsky, 2007; Wiwanitkit, 2013).

iv. Talassemias

As formas mais comuns das talassemias afetam a taxa de produção das cadeias α e β -globina que formam as subunidades da hemoglobina, originando α e β -talassemia, respectivamente. As talassemias são causadas por uma grande diversidade de mutações pontuais e deleções, sendo a gravidade proporcional à incapacidade de sintetizar as cadeias de globina.

A talassemia consiste num distúrbio na síntese da hemoglobina caracterizado pela produção reduzida ou ausente de uma das cadeias de globina com excesso relativo da outra. Estes desequilíbrios das cadeias de globina causam hemólise, o que resulta em anemia leve a grave (Viprakasit e Ekwattanakit, 2018; Mettananda e Higgs, 2018).

A talassemia tem um amplo espectro de gravidade clínica, para a classificação clínica dividimos a talassemia em talassemia maior (TM), talassemia intermédia (TI) e talassemia menor.

A talassemia maior descreve os pacientes que têm anemia grave, que ocorreu no início da vida e exigem transfusões de sangue e quelação de ferro durante toda a vida.

A talassemia menor, na outra extremidade do espectro clínico, ocorre em pessoas com anemia assintomática, leve e uma condição heterozigótica de talassemia. Neste caso, o paciente não requer uma transfusão, mas aconselhamento genético.

No caso da talassemia intermédia os pacientes são diversos, com diferentes severidades clínicas, de leve, a moderada, e a moderadamente severa, não necessitando de transfusões de sangue ou necessitando de transfusões ocasionais ou de transfusões de sangue frequentes.

Além disso, estes pacientes são dinâmicos, podendo necessitar de transfusões mais frequentes ou mesmo regulares se desenvolverem complicações diferentes devido à talassemia, como, por exemplo, hipertensão pulmonar, ulceração crônica e hematoide extra medular (Viprakasit e Ekwattanakit, 2018; Mettananda e Higgs, 2018).

4. Hemoglobinopatias e doenças orais

i. Anemia falciforme

A anemia falciforme é uma doença hematológica com herança autossômica recessiva que resulta na produção de hemácias anômalas. Estas hemácias apresentam forma de foice, têm uma vida útil reduzida o que origina oclusão vascular e isquemia, causando danos em muitos órgãos (Rees et al., 2010; Kwar et al., 2018).

Esta doença é um exemplo de uma variante genética da hemoglobina humana em que existe uma mutação pontual no gene β -globina. Esta mutação (uma substituição de timina por adenina) leva à substituição de ácido glutâmico por valina na sexta posição da cadeia de β -

globina (Mandal et al., 2020). A hemoglobina falciforme sofre polimerização o que resulta na formação de fibrilas. A flexão das fibrilas produz hemácias em forma de foice em pacientes com anemia falciforme. Esta doença leva à perda de elasticidade das hemácias durante a circulação através de capilares finos, o que eventualmente bloqueia os capilares e as veias o que se manifesta com dor severa, derrame e até danos nos órgãos. Segundo um autor (Platt et al., 1994) as hemácias falciformes apresentam uma alta taxa de hemólise (Mandal et al., 2020).

Indivíduos heterozigóticos para esta patologia apresentam uma cópia de cada um dos alelos β -globina, um alelo normal e um alelo mutante. As hemácias destes indivíduos contêm tanto a hemoglobina humana adulta normal como a hemoglobina falciforme. Assim sendo, estes indivíduos não sofrem de anemia falciforme e são resistentes a malária (Mandal et al., 2020).

Por outro lado, indivíduos homozigóticos apresentam duas cópias do alelo mutante, produzindo apenas hemoglobina falciforme, constituída por cadeias mutantes de β -globina. Estes pacientes são igualmente resistentes a malária, no entanto sofrem da anemia falciforme (Mandal et al., 2020). Deste modo, os indivíduos heterozigóticos apresentam vantagem em relação aos homozigóticos no que diz respeito à infecção por malária.

Segundo um autor (Platt et al., 1994) em sido relatado que a sobrevida de pacientes homozigóticos para a anemia falciforme seja inferior a 50 anos (Mandal et al., 2020).

Existem inúmeras manifestações orais da anemia falciforme que serão discutidas com mais detalhe de seguida, sendo as mais comuns a palidez da mucosa oral, como em todas as anemias, atraso na erupção dentária, atrofia papilar da língua, osteomielite mandibular, lesão do nervo alveolar inferior, dor orofacial, necrose pulpar de dentes saudáveis e necrose assética (Rees et al., 2010; Kavar et al., 2018).

a) Efeitos na mucosa oral e língua

Uma das manifestações mais comuns da anemia falciforme na cavidade oral deve-se à anemia hemolítica crónica e à hiperbilirrubinemia resultante da destruição dos eritrócitos. Na cavidade oral manifesta-se através da palidez e icterícia da mucosa. Embora a maioria dos pacientes exiba uma palidez generalizada de toda a mucosa oral, alguns locais são mais afetados do que outros, sendo estes a gengiva, a mucosa bucal e labial (Kavar *et al.*, 2018; Javed *et al.*, 2013; Chekroun *et al.*, 2019). No entanto, estas manifestações não são específicas desta doença, podendo ser observadas em qualquer anemia hemolítica.

Uma outra manifestação frequentemente observada é a atrofia das papilas da língua. Esta condição geralmente afeta toda a língua, que fica com uma aparência lisa e avermelhada (Field *et al.*, 1995).

Atualmente, a maioria dos estudos não refere uma associação entre doença periodontal e a anemia falciforme. A não existência dessa associação é explicada pelo facto de a densidade do osso trabecular ser reduzida pela patologia nos indivíduos heterozigóticos, tornando-os mais suscetíveis às consequências da periodontite (de Carvalho *et al.*, 2016). Além disso, a gengiva pode ser o local de extravasamento de sangue levando ao aumento gengival (Scipio *et al.*, 2001).

b) Efeitos ao nível da estrutura dentária

A hipoplasia do esmalte e da dentina, bem como o atraso na erupção dentária têm sido reportados em pacientes com anemia falciforme (Kawar *et al.*, 2018). Em crianças entre os 0 e os 13 anos, observou-se um atraso na erupção dentária que foi 1,7 vezes mais frequente em doentes com anemia falciforme em comparação com crianças não afetadas pela doença (Javed *et al.*, 2013).

A necrose pulpar consiste na morte da polpa e sua consequente destruição. Clinicamente, esta condição observa-se através de uma mudança na cor da coroa devido à impregnação de tecidos duros, incluindo a dentina, por pigmentos sanguíneos em decomposição. Foi reportada uma associação entre a anemia falciforme e a necrose pulpar em dentes clinicamente saudáveis (Alves *et al.*, 2006).

c) Cáries dentárias

A cárie dentária é uma das doenças dentárias crónicas mais prevalentes em todo o mundo. A cárie dentária surge através de uma interação complexa ao longo do tempo entre bactérias produtoras de ácido e hidratos de carbono fermentáveis, entre outros fatores do hospedeiro, tais como os dentes e a saliva.

O risco de desenvolvimento de cáries está relacionado com fatores físicos, biológicos, ambientais, comportamentais e com o estilo de vida, bem como o número de bactérias

cariogénicas, o fluxo salivar, exposição insuficiente ao flúor e deficiente higiene oral (Selwitz *et al.*, 2007).

Um estudo de Laurence *et al.* (2002) teve como objetivo determinar se indivíduos com anemia falciforme eram mais suscetíveis ao desenvolvimento de cáries dentárias do que indivíduos sem anemia falciforme. Foram incluídos no estudo trinta e cinco indivíduos com anemia falciforme, com idade superior a 6 anos, e 140 indivíduos controlos (sem anemia falciforme). Foi observado que o índice médio de dentes permanentes cariados, perdidos e obturados foi 21% superior nos casos com anemia falciforme. Embora praticamente não tenha havido diferença no índice de cáries entre casos de anemia falciforme e controlos nos grupos etários entre os 6 e os 19 anos, para indivíduos com 20 ou mais anos o índice de cáries foi 30,4% maior nos casos de anemia falciforme. Os resultados deste estudo sugerem que os indivíduos com anemia falciforme têm maior suscetibilidade para o desenvolvimento de cáries dentárias (Laurence *et al.*, 2002).

Num estudo desenvolvido por Laurence e seus colegas (2006), foi avaliada a associação entre a anemia falciforme e cárie dentária em adultos afro-americanos.

Este trabalho incluiu 102 pacientes adultos afro-americanos com anemia falciforme e 103 controlos (indivíduos sem anemia falciforme). Todos os participantes foram submetidos a um exame oral e entrevista para verificar os fatores de risco para cárie dentária, incluindo nível socioeconómico, hábitos alimentares, idade, sexo e hábitos de higiene oral. Os resultados demonstraram que indivíduos com anemia falciforme apresentavam um risco 6 vezes superior para cáries dentárias do que aqueles sem anemia falciforme. Não se observaram diferenças significativas nos hábitos alimentares e hábitos de higiene oral entre os dois grupos (Laurence *et al.*, 2006).

Um outro estudo (Luna *et al.*, 2012) avaliou a prevalência de cáries em crianças com anemia falciforme e relacionou com fatores socioeconómicos. Neste estudo foram incluídas 160 crianças com anemia falciforme, com idades compreendidas entre os 3 e os 12 anos, que foram submetidas a entrevista e exames orais. A prevalência de cáries foi de 55,0%. O rendimento influenciou significativamente a prevalência de cáries.

O índice de cáries foi de 4,57 em crianças inseridas em famílias com rendimento mensal de um salário mínimo, enquanto que em crianças inseridas em famílias com rendimento familiar três vezes superior, o índice de cáries foi de 2,27 (Luna *et al.*, 2012).

No entanto, num estudo publicado nesse mesmo ano, no qual avaliaram a prevalência de cárie dentária numa população com anemia falciforme, foi reportado que os fatores de risco conhecidos como associados à cárie dentária tinham mais influência na prevalência de cáries do que o impacto direto da doença (Passos *et al.*, 2012).

ii. Talassemia

A talassemia consiste num distúrbio genético que envolve a formação anormal de hemoglobina. As duas principais categorias desta patologia são α e β -talassemia que são divididas noutras subcategorias. As formas leves de talassemia podem passar despercebidas e causar apenas anemia leve e problemas de deficiência de ferro, enquanto as formas mais graves de talassemia apresentam variada sintomatologia (Jalil *et al.*, 2019).

A talassemia é transmitida com um padrão autossómico recessivo, o que significa que ambos os pais devem ser afetados ou portadores da doença para a transmitir à próxima geração (Jalil *et al.*, 2019).

Esta doença é causada por mutações ou deleções dos genes da hemoglobina, resultando em subprodução ou ausência total de cadeias α ou β . Estão mais de 200 mutações identificadas como sendo causadoras de talassemia (Jalil *et al.*, 2019).

A α -talassemia é causada por deleções no gene que codifica para a α -globina, presente no cromossoma 16, o que conduz à produção reduzida ou ausente de cadeias de α -globina. Existem 4 alelos diferentes para o gene da α -globina e a gravidade da doença varia de leve a grave dependendo do número de alelos que sofreu deleção. A deleção dos quatro alelos é a forma mais grave na qual não há produção de α -globina. Neste caso, o excesso de cadeias γ (presente durante o período fetal) forma tetrâmeros. Isto é incompatível com a vida e resulta em hidropisia fetal (Jalil *et al.*, 2019). Uma forma mais branda da doença resulta de apenas uma deleção, podendo ser clinicamente silenciosa (Jalil *et al.*, 2019).

As β -talassemias são causadas por mutações pontuais no local de junção exão/intrão ou na região promotora do gene codificante da β -globina, presente no braço curto do cromossoma 11. A maior parte das mutações pontuais causadoras de β -talassemias são substituições de apenas um nucleótido (Jalil *et al.*, 2019).

Este tipo de talassemia é dividido em três categorias. A presença de uma mutação em heterozigotia (β^+ -talassemia) resulta em β -talassemia menor em que os pacientes apresentam um decréscimo na produção das cadeias β . Trata-se de uma talassemia leve e geralmente assintomática. A β -talassemia maior é causada pela presença da mutação do gene codificante da β -globina em homozigotia (β^0 -talassemia), resultando na ausência total de cadeias β . Este tipo manifesta-se clinicamente com icterícia, atraso no crescimento, hepatoesplenomegalia, alterações endócrinas e anemia grave que requer transfusões de sangue ao longo da vida (Jalil et al., 2019).

O quadro clínico das talassemias além de incluir anemia grave e progressiva, entre outras características, apresenta também alterações esqueléticas e deformações ósseas resultantes de níveis elevados de ferro no sangue, da expansão da medula óssea causada pela hematopoiese e renovação rápida de células sanguíneas (Wong et al., 2016).

Existem muitas manifestações orais relativamente às talassemias que serão discutidas com mais detalhe de seguida.

a) Alterações ao nível da mucosa oral

Tal como nos casos de anemia falciforme, nos doentes com talassemia a mucosa oral encontra-se frequentemente pálida, sendo esta a única evidência da patologia nos indivíduos assintomáticos (Yalçin *et al.*, 2007).

b) Alterações ao nível maxilofacial

Um estudo publicado em 2010 demonstrou que cerca de 84% dos pacientes com talassemia apresentam alterações orais e maxilofaciais, incluindo protrusão da mandíbula superior e inferior, nariz em sela, espaço entre os dentes anteriores, protrusão dos dentes anteriores e bossa frontal. Os autores observaram que a gravidade das manifestações orofaciais era maior quanto maior a gravidade da doença (Girinath *et al.*, 2010). O desenvolvimento excessivo da maxila resulta frequentemente num espaçamento dos dentes maxilares e outros graus de má oclusão (Van Dis e Langlais, 1986).

Num outro estudo publicado em 2011 foram descritas, como principais alterações observadas na região facial em pacientes com talassemia, a proeminência dos ossos zigomáticos e o aumento da maxila, má oclusão dentária e esquelética juntamente com atraso no desenvolvimento dentário (Hattab e Yassin, 2011). Estas alterações podem causar uma aparência facial característica conhecida como “face de esquilo ou roedor”.

Outras características dentárias e faciais incluem o espaçamento entre os dentes, desvio para a frente dos incisivos superiores, mordida aberta anteriormente localizada, maxila saliente e más oclusões (Elangovan *et al.*, 2013).

Vários estudos demonstraram que as crianças portadoras de β -talassemia apresentam uma maior frequência de má oclusão de classe II quando comparadas com crianças não afetadas (Gupta *et al.*, 2016; Madhok e Madhok, 2014; Mehdizadeh *et al.*, 2009).

c) Alterações ao nível da estrutura dentária

Mudanças na morfologia dos dentes também têm sido consistentemente observadas em indivíduos com talassemia e incluem raízes curtas, taurodontismo e lâmina dura atenuada (Hattab, 2012). Os dentes decíduos e permanentes destes pacientes contêm até cinco vezes mais ferro comparativamente com indivíduos normais, devido à deposição de ferro no esmalte e na dentina. Esta alta concentração de ferro explica a descoloração dos dentes frequentemente observada em pacientes com talassemia (Burket *et al.*, 2003).

d) Cáries

Os pacientes com β -talassemia têm um maior risco de desenvolver cárie dentária, bem como doenças periodontais, sendo que a prevalência de cáries é significativamente mais elevada em indivíduos com talassemia do que em controlos saudáveis (Hattab *et al.*, 2001). Este aumento de risco é explicável pela negligência nos cuidados básicos e preventivos de saúde oral e por hábitos alimentares inadequados destes pacientes. Outras causas possíveis incluem um conhecimento inadequado sobre saúde oral e má oclusão (Olivieri, 1999).

Os doentes com talassemia, quando comparados com indivíduos saudáveis, apresentam também uma menor taxa de fluxo salivar, assim como concentração mais baixa de imunoglobulina A salivar e níveis mais altos de *Streptococcus mutans* salivares (Hattab *et al.*, 2001; Siamopoulou-Mavridou *et al.*, 1992; Lugliè *et al.*, 2002).

Vários estudos observaram uma frequência de cárie dentária significativamente superior em pacientes com talassemia, acompanhada de aumento na prevalência de gengivite e periodontite, juntamente com a acumulação de placa (Dhote *et al.*, 2015; Hattab, 2012; Mehdizadeh *et al.*, 2009).

III. DISCUSSÃO

A anemia falciforme é uma patologia com penetrância e expressividade variáveis, o que significa que indivíduos afetados apresentam diversidade de manifestações clínicas e diferentes graus de gravidade dos sintomas que dependem da fase em que se encontra a doença e da idade do paciente, entre outros, em primeiro plano o risco de infecções é o que mais preocupa o médico dentista. As lesões gerais nos órgãos são bem evidentes, no caso das lesões orais eles englobam geralmente a palidez da mucosa, coloração amarelada dos tecidos, alterações radiográficas, atraso na erupção dentária, má oclusão, cáries, atrofia papilar da língua, necrose pulpar de dentes saudáveis, dor orofacial, lesão do nervo alveolar inferior. Para que seja aplicado o correto tratamento odontológico, é importante que o médico dentista tenha conhecimento da fisiopatologia da doença, tendo também em consideração as condições sistêmicas (Laurence *et al.*, 2002; Rees *et al.*, 2010; Kavar *et al.*, 2018).

Quanto à talassemia, as manifestações orofaciais mais comuns descritas na literatura são a má oclusão de classe II, protrusão maxilar, alto índice de cárie, gengivite e doença periodontal. Esta patologia pode ainda resultar em alterações ósseas, cuja extensão depende da gravidade da doença. Quando as alterações ósseas estão presentes, a principal alteração reportada na literatura é a malformação dos ossos faciais devido à hiperplasia da medula óssea causada pela rápida renovação dos glóbulos vermelhos (Hattab e Yassin, 2011). A hiperplasia da medula óssea no maxilar superior excede a da mandíbula e resulta numa aparência característica conhecida como “face de esquilo ou roedor”. Isso pode estar associado ao espaçamento dos dentes superiores e ao desvio para a frente dos incisivos superiores, frequentemente observados em pacientes com talassemia. Quando existe desalinhamento dos dentes devido à expansão

maxilar, o tratamento ortodôntico pode ser necessário para corrigir o alinhamento (Gupta *et al.*, 2016; Madhok and Madhok, 2014; Mehdizadeh *et al.*, 2009; Alves *et al.* 2006)

Qualquer procedimento cirúrgico odontológico neste tipo de pacientes deve ser feito sob o efeito de antibiótico. Deve-se ter cuidado nos pacientes com talassemia devido a complicações relacionadas com o comprometimento da imunidade e problemas cardiovasculares. Desta forma, deve ser mantida uma abordagem multidisciplinar envolvendo o médico dentista, o hematologista e ortodontista.

Indivíduos com anemia falciforme ou talassemia têm um risco aumentado de desenvolvimento de cáries dentárias e doença periodontal. Além disso, podem apresentar um risco maior de hemorragia ao realizar um tratamento odontológico invasivo devido às múltiplas comorbidades associadas a estas condições. Perante isto, estes indivíduos devem ter um plano preventivo de higiene oral com acompanhamento regular. Devem-lhes ser facultadas instruções sobre higiene oral em casa, aconselhamento nutricional e medidas preventivas, incluindo profilaxia, aplicação de flúor. Devem ser aplicados selantes de fissuras de modo a minimizar o aparecimento de cáries e doença periodontal e conseqüentemente a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos (Hewson *et al.*, 2010; Beckam *et al.*, 2014).

IV. CONCLUSÃO

A cavidade oral é muitas vezes a área onde uma doença sistêmica se apresenta pela primeira vez. Os vários tecidos, incluindo lábios, língua, gengiva, superfícies mucosas, dentição e o osso podem estar envolvidos na apresentação da doença, como é o caso das hemoglobinopatias.

As hemoglobinopatias são um grupo de condições genéticas hereditárias recessivas que afetam a hemoglobina. As hemoglobinopatias mais significativas resultam numa alteração na estrutura e na qualidade da hemoglobina ou na redução da quantidade de hemoglobina produzida. Das hemoglobinopatias cuja alteração genética resulta numa alteração na estrutura e qualidade da hemoglobina, conhecidas como variantes de hemoglobina, a mais importante é anemia falciforme. A talassemia é o grupo de hemoglobinopatias que estão relacionadas com a produção de uma quantidade anormal de hemoglobina.

Na anemia falciforme, enquanto as lesões gerais são bem conhecidas e descritas, os detalhes das repercussões orais da doença são bastante limitados.

As manifestações orais mais comuns são a palidez da mucosa, coloração amarelada dos tecidos, alterações radiográficas, atraso na erupção dentária, má oclusão, e cáries. Quanto à talassemia, as manifestações orofaciais mais comuns descritas na literatura são a má oclusão, protusão maxilar e alto índice de cáries.

Há uma escassez de estudos sobre as manifestações orais, considerações odontológicas e acompanhamento odontológico em pacientes com hemoglobinopatias, sendo necessário a realização de mais estudos neste âmbito. Quanto maior for o conhecimento sobre as manifestações deste tipo de doenças ao nível da cavidade oral, maior será a possibilidade de a identificação dessas alterações orais poderem possibilitar o diagnóstico e tratamento precoces. É de facto importante que os médicos dentistas estejam cientes da fisiopatologia e das manifestações orais das hemoglobinopatias e que obtenham cuidadosamente a história clínica do paciente, permitindo estabelecer planos de tratamento que também tenham em consideração as condições sistêmicas.

V. BIBLIOGRAFIA

- Ahmed, M. H., Ghatge, M. S. & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcellular Biochemistry*, 94, pp. 345-382.
- Alves, P. V., *et al.* (2006). Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. *The Angle Orthodontist*, 76, pp. 269-273.
- Beckman, M. G., *et al.* (2014). Public health surveillance of nonmalignant blood disorders. *American Journal of Preventive Medicine*, 47, pp. 664-668.
- Bostrom, E. A. & Lira-Junior, R. (2019). Non-malignant blood disorders and their impact on oral health: an overview. *Current Oral Health Reports*, 6, pp. 161-168.
- Chekroun, M., *et al.* (2019). Oral manifestations of sickle cell disease. *British Dental Journal*, 226, pp. 27-31.
- Da Fonseca, M., Oueis, H. S. & Casamassimo, P. S. (2007). Sickle cell anemia: a review for the pediatric dentist. *Pediatric Dentistry*, 29, pp. 159-169.
- De Carvalho, H. L., *et al.* (2016). Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. *Journal of Periodontal Research*, 51, pp. 622-629.
- Dhote, V. S., Thosar, N. & Baliga, S. M. (2015). Evaluation of oral hygiene status and salivary biochemistry of patients with Thalassemia major: A clinical study. *Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(12), pp. 98-102.
- Elangovan, A., *et al.* (2013). Prevalence of dentofacial abnormalities in children and adolescents with β -thalassaemia major. *Indian Journal of Dental Research*, 24, pp. 406-410.
- Fermi, G. (1975). Three-dimensional fourier synthesis of human deoxyhaemoglobin at 2-5 Å resolution: refinement of the atomic model. *Journal of Molecular Biology*, 97, pp. 237-256.
- Field, E. A., *et al.* (1995). Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 24, pp. 468-470.
- Giardine, B., *et al.* (2014). Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Research*, 42, pp. D1063-1069.

- Gupta, D. K., *et al.* (2016). Prevalence of malocclusion and assessment of treatment needs in β -thalassemia major children. *Progress in Orthodontics*, 17, pp. 7.
- Hattab, F. N., *et al.* (2001). Caries risk in patients with thalassaemia major. *International Dental Journal*, 51, pp. 35-38.
- Hattab, F. N. & Yassin, O. M. (2011). Dental arch dimensions in subjects with beta-thalassemia major. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 12, pp. 429-433.
- Hewson, I. D., *et al.* (2011). Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. *Australian Dental Journal*, 56, pp. 221-226.
- Jalil, T., *et al.* (2019). Mutational Analysis Of Beta Thalassaemia By Multiplex Arms-Pcr In Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 31(1), 98–103.
- Javed, F., *et al.* (2013). Orofacial manifestations in patients with sickle cell disease. *American Journal of Medical Sciences*, 345, pp. 234-237.
- Kawar, N., Alrayyes, S. & Aljewari, H. (2018). Sickle cell disease: An overview of orofacial and dental manifestations. *Disease-a-Month*, 64, pp. 290-295.
- Kohne, E. (2011). Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, 108, pp. 532-540.
- Laurence, B., *et al.* (2006). The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans. *Special Care Dentistry*, 26, pp. 95-100.
- Laurence, B., Reid, B. C. & Katz, R. V. (2002). Sickle cell anemia and dental caries: a literature review and pilot study. *Special Care Dentistry*, 22, pp. 70-74.
- Luna, A. C., *et al.* (2012). Caries prevalence and socioeconomic factors in children with sickle cell anemia. *Brazilian Oral Research*, 26, pp. 43-49.
- Madhok, S. & Madhok, S. (2014). Dental considerations in Thalassemic patients. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13, pp. 57-62.

- Mandal, A. K., Mitra, A. & Das, R. (2020). Sickle Cell Hemoglobin. *Subcellular Biochemistry*, 94, pp. 297-322.
- Mehdizadeh, M., Mehdizadeh, M. & Zamani, G. (2009). Orodonal complications in patients with major beta-thalassemia orodental complications in patients with major beta-thalassemia. *Dental Research Journal*, 5(1), pp. 17-20.
- Mettananda, S. & Higgs, D. R. (2018). Molecular basis and genetic modifiers of Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32, pp. 177-191.
- Nagel, R. L., Fabry, M. E. & Steinberg, M. H. (2003). The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Reviews*, 17, pp. 167-178.
- Oliverini, N. F. (1999). The beta-thalassemias. *The New England Journal of Medicine*, 341, pp. 99-109.
- Passos, C. P., et al. (2012). Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Special Care in Dentistry*, 32, pp. 55-60.
- Piel, F. B. (2016). The present and future global burden of the inherited disorders of hemoglobin. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30, pp. 327-341.
- Rees, D. C., Williams, T. N. & Gladwin, M. T. (2010). Sickle-cell disease. *Lancet*, 376, pp. 2018-2031.
- Selwitz, R. H., Ismail, A. I. & Pitts, N. B. (2007). Dental caries. *Lancet*, 369, pp. 51-59.
- Thom, C. S., et al. (2013). Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3, pp. a011858.
- Vichinsky, E. (2007). Hemoglobin e syndromes. *Hematology, American Society of Hematology Education Program*, pp. 79-83.
- Viprakasit, V. & Ekwattanakit, S. (2018). Clinical classification, screening and diagnosis for Thalassemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32, pp. 193-211.
- Wiwanitkit, V. (2013). Hemoglobin E disorder: Newborn screening program. *Indian Journal of Human Genetics*, 19, pp. 279-281.

Wong, P., *et al.* (2016). Bone disease in Thalassemia: a molecular and clinical overview. *Endocrine Reviews*, 37, pp. 320-346.