

ORGANIZAÇÃO

SORAIA DE FÁTIMA CARVALHO SOUZA

CYRENE PIAZERA SILVA COSTA

SUSILENA AROUCHE COSTA

SILAS ALVES-COSTA

ANEMIA FALCIFORME

O que o cirurgião-dentista precisa saber?



EDLIFMA

ANEMIA FALCIFORME: o que o cirurgião-dentista precisa saber?



Universidade Federal do Maranhão

Reitor Prof.Dr. Fernando Carvalho Silva

Vice-Reitor Prof. Dr. Leonardo Silva Soares



EDUFMA

Editora da UFMA

Diretora Dra. Suênia Oliveira Mendes

Conselho Editorial Profa. Dra. Raimunda Ramos Marinho

Prof. Dr. Carlos Delano Rodrigues

Prof. Dr. Márcio José Celeri

Profa. Dra Maria Áurea Lira Feitosa

Prof. Dr. José Ribamar Ferreira Junior

Bibliotecária Iole Costa Pinheiro

Prof. Dr. Felipe Barbosa Ribeiro

Prof. Dr. Edson Ferreira da Costa

Prof. Dr. Flávio Luiz de Castro Freitas

Prof. Dr. Luis Henrique Serra

Prof. Dr. José Carlos Aragão Silva

Profa. Dra Ana Caroline Amorim Oliveira

Profa. Dra Débora Batista Pinheiro Sousa

Prof. Dr. Marcos Nicolau Santos da Silva



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Associação Brasileira das Editoras Universitárias

ORGANIZAÇÃO

SORAIA DE FÁTIMA CARVALHO SOUZA
CYRENE PIAZERA SILVA COSTA
SUSILENA AROUCHE COSTA
SILAS ALVES-COSTA

ANEMIA FALCIFORME

O que o cirurgião-dentista precisa saber?

São Luís



EDUFMA
2024

© 2024 EDUFMA - Todos os direitos reservados

Projeto Gráfico e Diagramação

Silas Alves-Costa

Revisão pedagógica

Profa. Dra. Cadidja Dayane Sousa do Carmo

Revisão técnica

Profa. Dra. Ana Margarida Melo Nunes

Como citar

SOUZA, Soraia de Fátima Carvalho. COSTA, Cyrene Piareza Silva. COSTA, Susilena Arouche. Anemia Falciforme: o que o cirurgião-dentista precisa saber? 1. ed. São Luís (MA): EDUFMA, 2024. 92p.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Anemia falciforme: o que o cirurgião-dentista precisa saber? / Organização: Soraia de Fátima Carvalho Souza... [et al.]. — São Luís: UFMA, 2024.
89 p.

ISBN: 978-65-5363-428-2

1. Anemia falciforme - Cuidados- Odontologia. 2. Anemia falciforme - Abordagens preventivas e terapêuticas - Odontologia. I. Costa, Cyrene Piareza Silva. II. Costa, Susilena Arouche. III. Alves-Costa, Silas. IV. Título.

CDD 617.6

CDU 616.314:616.155.194

Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Neli Pereira Lima CRB 13 / 600

Criado no Brasil [2024]

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte deste livro pode ser reproduzida, armazenada em um sistema de recuperação ou transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microimagem, gravação ou outro, sem permissão dos autores.

EDUFMA / EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Av. dos Portugueses, 1966 / Vila Bacanga

CEP: 65080-805 / São Luís / MA / Brasil

Telefone: (98) 3272-8157

www.edufma.ufma.br / edufma@ufma.br

INFORMAÇÕES SOBRE OS AUTORES



Soraia de Fátima Carvalho Souza

Professora Associada do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Professora Permanente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO/UFMA). Líder do Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme (GPAF/CNPq) e do Grupo de Pesquisa Clínica ENDO-cardio. Atua na linha de pesquisa Alterações bucais relacionadas às doenças sistêmicas, com foco na Anemia Falciforme/Traço Falciforme. Atualmente desenvolve pesquisas buscando elucidar o papel da infecção endodôntica crônica na expressão de marcadores precoces de risco cardiovascular e resistência insulínica.



Cyrene Piazero Silva Costa

Professora do Curso de Odontologia do UniCEUMA, com Mestrado e Doutorado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Habilitada em Odontologia Hospitalar pelo CFO e especialista em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais pela ABENO. Pesquisadora permanente do PPGO/UniCEUMA, atuando na linha de pesquisa sobre alterações bucais relacionadas a doenças sistêmicas, com foco em Anemia Falciforme/Traço Falciforme.



Susilena Arouche Costa

Professora do Curso de Odontologia do UniCEUMA, com Mestrado e Doutorado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Possui especialização em Residência Multiprofissional em Saúde, com experiência em tratamento odontológico em UTIs (HU/UFMA). É pesquisadora permanente do PPGO/UniCEUMA, atuando na linha de pesquisa sobre alterações bucais relacionadas a doenças sistêmicas, com foco em Anemia Falciforme/Traço Falciforme, além de investigar fatores de risco comuns a doenças não transmissíveis bucais e sistêmicas.

INFORMAÇÕES SOBRE OS ORGANIZADORES



Soraia de Fátima Carvalho Souza

Professora Associada do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Professora Permanente do Programa de Pós-Graduação em Odontologia (PPGO/UFMA). Líder do Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme (GPAF/UFMA/CNPq) e do Grupo de Pesquisa Clínica ENDOcardio. Atua na linha de pesquisa Alterações bucais relacionadas às doenças sistêmicas, com foco na Anemia Falciforme/Traço Falciforme. Atualmente desenvolve pesquisas buscando elucidar o papel da infecção endodôntica crônica na expressão de marcadores precoces de risco cardiovascular e resistência insulínica em adultos jovens.



Cyrene Piazero Silva Costa

Professora do Curso de Odontologia do UniCEUMA, com Mestrado e Doutorado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Habilitada em Odontologia Hospitalar pelo CFO e especialista em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais pela ABENO. Pesquisadora permanente do PPGO/UniCEUMA, atuando na linha de pesquisa sobre alterações bucais relacionadas a doenças sistêmicas, com foco em Anemia Falciforme/Traço Falciforme.



Susilena Arouche Costa

Professora do Curso de Odontologia do UniCEUMA, com Mestrado e Doutorado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Possui especialização em Residência Multiprofissional em Saúde, com experiência em tratamento odontológico em UTIs (HU/UFMA). É pesquisadora permanente do PPGO/UniCEUMA, atuando na linha de pesquisa sobre

alterações bucais relacionadas a doenças sistêmicas, com foco em Anemia Falciforme/Traço Falciforme, além de investigar fatores de risco comuns a doenças não transmissíveis bucais e sistêmicas.



Silas Alves-Costa

Graduado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão e Mestre em Odontopediatria pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr/UNESP). Atualmente, cursa o Doutorado em Odontologia pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão, com

período sanduíche na Duke-NUS Medical School (Singapura) e também especialização em Análise de Dados e Inteligência Artificial (UFMA).

INFORMAÇÕES SOBRE OS COLABORADORES



Ana Regina Oliveira Moreira

Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), área de Periodontia. Especialista, Mestre e Doutora em Clínica Odontológica com área de concentração em Periodontia pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Integrante do Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme (GPAF/UFMA/CNPq). Tem experiência na área de Odontologia, com ênfase em pesquisa das doenças periodontais e sua associação com outras doenças não transmissíveis (DNT) ou doenças hereditárias, como as doenças falciformes.



Márcia Pereira Alves dos Santos

Professora Permanente do PPGO - Mestrado Profissional em Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (FO/UFRJ) e do Curso de Especialização em Saúde Coletiva em Odontologia na mesma instituição. Pós-graduada em Dentística Restauradora, Saúde da Família e Administração Pública, com habilitação em Laserterapia e certificação em Escrita Científica para Saúde. Mestre e Doutora em Odontopediatria. Integra o IADR, SBPqO, ABRASCO e Global Sickle Cell Disease Network. Diretora da ABOPERJ e coordenadora da Área Técnica para Saúde das Pessoas com Doença Falciforme na Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro.



Patrícia Luciana Serra Nunes

Professora Adjunta do Curso de Odontologia da Faculdade Anhanguera. Mestre em Odontologia Integrada e Doutoranda em Odontologia pela UniCEUMA. Especialista em Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais (FACSETE), Preceptoria em Saúde (UFRN), Implantodontia (ABO/MA) e Saúde

da Família (Universidade Castelo Branco). Atua como preceptora da Residência Multiprofissional do HU/UFMA.



Ana Paula Nóbrega Caetano da Silva

Graduada em Odontologia pelo Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). Mestranda em Odontologia pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (PPGO/UFMA).



Rodrigo Costa Mendes

Graduado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Mestrando em Odontologia pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMA (PPGO/UFMA).

LISTA DE ACRÔNIMOS E ABREVIATURAS

ABRASCO: Associação Brasileira de Saúde Coletiva

AHA: American Heart Association

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CPOD: Índice que avalia a saúde bucal de uma população com base no número de dentes cariados, perdidos e obturados

DNA: ácido desoxirribonucleico, molécula que contém a informação genética de um organismo

EGMA: Escola de Governo do Maranhão

FAPEMA: Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão

FDA: Food and Drug Administration

FOUSP: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

g/dL: Grama por decilitro

Glu: Ácido glutâmico

GPAF: Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme

HbA: Hemoglobina normal

HbS: É resultado de uma mutação genética no gene da hemoglobina beta

HbSA: Genótipo do Traço Falciforme

HbSC: É uma variante rara da doença falciforme caracterizada por anemia crônica

Hb S/β+ talassemia: É uma hemoglobinopatia que se caracteriza pela presença de um alelo β S e um alelo β-talassêmico

Hb S/β0 talassemia: É uma doença que se manifesta de forma similar à anemia falciforme

Hb S/α talassemia: É uma anomalia genética que afeta a síntese de cadeias de alfa-globina

Hb SD-Punjab: É uma forma rara da doença falciforme, que se relaciona com a ocorrência de anemia e crises falciformes.

HbSS: Genótipo da Anemia Falciforme

HEMOMAR: Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão

iADH: International Association for Disability & Oral Health

IADR: International Association for Dental, Oral and Craniofacial Research

MOOC: Massive Open Online Course

MS: Ministério da Saúde

PIBIC: Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica

PPGO: Programa de Pós-Graduação em Odontologia

qPCR: Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real

SBPqO: Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica

UFMA: Universidade Federal do Maranhão

UNASUS: Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde

UniCEUMA: Universidade CEUMA

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

Val: Valina

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1	22
Fenômeno de falcização das hemácias (HbS).	
Figura 1.2	23
Esquema genético da anemia falciforme e traço falciforme.	
Figura 1.3	24
Fisiopatologia da anemia falciforme.	
Figura 2.1	29
Distribuição de óbitos relacionados às doenças falciformes por sexo e por faixa etária entre os anos de 2000 a 2018 no Brasil.	
Figura 2.2	29
Teste do pezinho.	
Figura 2.3	30
Cromatografia líquida de alta resolução.	
Figura 3.1	33
Dactilite: primeiro sintoma da anemia falciforme em bebês e crianças.	
Figura 3.2	34
Complicações agudas recorrentes da anemia falciforme: síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral e crise de sequestro esplênico.	
Figura 3.3	37
Complicações crônicas recorrentes da anemia falciforme: doença renal crônica, doenças cardiopulmonares e osteonecrose asséptica da cabeça do fêmur.	
Figura 4.1	44
Segundo molar inferior apresentando nódulo pulpar e taurodontia (setas).	
Figura 5.1	48
Alterações pulpares em dentes hígidos de pessoas com anemia falciforme. (1) Necrose pulpar asséptica; (2) Alterações adaptativas: Calcificações distróficas da polpa e metamorfose cálcica da polpa.	
Figura 5.2	50
Calcificações pulpares em pessoas com anemia falciforme. (a) calcificações distróficas nos molares superiores (setas). (b) calcificação distrófica no 1º molar e metamorfose cálcica incompleta da polpa no 2º molar inferior (setas).	
Figura 5.3	51
Oxímetro de pulso adaptado à Odontologia: (a) modelo MD300A com sensor tipo “Y”. (b) Sensores de diodo, um emite luz infra-vermelha e o outro receptor, captura o percentual de saturação de oxigênio arterial do dedo e (c) do dente.	

Figura 5.4	52
Percentual da abundância relativa das espécies bacterianas por amostra. Amostras 1 e 4: necrose pulpar por cárie (controles saudáveis positivo do estudo). Amostras 2, 3, 5, 6 e 7: necrose pulpar em dentes hígidos de indivíduos com anemia falciforme.	
Figura 5.5	53
Alterações adaptativas da polpa do tipo calcificação da câmara pulpar observadas em tomografia computadorizada por feixe cônico em um corte axial nos dentes 31 e 41 de paciente com anemia falciforme.	
Figura 6.1	58
Caso de gengivite, caracterizado por inflamação gengival induzida pelo acúmulo de biofilme bacteriano. Esta condição ocorre quando a higiene bucal não é adequada, resultando em edema, eritema e sangramento gengival. A gengivite é o estágio inicial das doenças periodontais e pode ser revertida com controle adequado do biofilme e cuidados profissionais regulares.	
Figura 6.2	59
Caso de periodontite, uma condição que resulta na destruição dos tecidos de suporte do dente, com perda de inserção periodontal e perda óssea alveolar. Para que a periodontite se desenvolva, é necessário um indivíduo suscetível, já que a resposta imunoinflamatória frente à presença de bactérias no biofilme desempenha um papel crucial na progressão da doença.	
Figura 7.1	66
Padrão radiográfico de alterações ósseas da mandíbula em indivíduos com anemia falciforme. (A) Aparência de osso trabecular normal na área molar. (B) Padrão “em forma de escada” nas áreas de pré-molares e molares (setas). (C) Padrão em “teia de aranha” nas áreas de pré-molares e molares (setas).	
Figura 7.2	67
Área radiopaca bem circunscrita associada à raiz mesial do primeiro molar inferior sugestiva de esclerose óssea (setas).	

LISTA DE QUADROS

Quadro 3.1	36
Complicações crônicas da anemia falciforme.	
Quadro 8.1	75
Indicações para realização do transplante de medula óssea para tratamento da anemia falciforme.	
Quadro 9.1	79
Variabilidade genotípica das doenças falciformes e respectivos níveis de hemoglobina (g/dL)	

PREFÁCIO

Recebi como uma honraria e grande responsabilidade prefaciá-la esta obra, fruto de tantos momentos gloriosos deste grupo de pesquisa. Mas caro leitor, eu vivi um momento impar nessa trajetória, vi o semblante ávido de uma pesquisadora saindo do Maranhão e chegando em São Paulo, instigada por sua orientanda a iniciar um projeto de pesquisa com um tema para ela desconhecido, mas com garra e vontade de fazer acontecer. Durante o trajeto aeroporto/hotel, compreendi que esse momento era de busca e contatos essenciais para o desenrolar de toda esta trajetória vitoriosa.

Portanto, você será premiado com um exemplar, fruto de um extenso e dedicado trabalho de um grupo de pesquisadores que, ao longo de anos de estudo, buscou integrar ciência e prática clínica. Cada capítulo é o reflexo desses momentos de muita investigação e análises cuidadosas.

A Anemia Falciforme é uma doença genética prevalente no Brasil e no mundo, com repercussões sistêmicas que vão muito além do sistema hematológico. Para os profissionais da saúde, em especial os dentistas, é fundamental compreender as particularidades dessa condição, tanto no que diz respeito à saúde bucal, quanto ao manejo clínico seguro e eficaz desses pacientes.

Neste livro, você vai encontrar uma base sólida de conhecimentos sobre essa alteração, voltada especialmente para a prática odontológica. Este livro principia contextualizando a Anemia Falciforme na fisiopatologia, epidemiologia e complicações clínicas. A seguir, foram descritas as manifestações bucais e sistêmicas alicerçadas nas evidências científicas produzidas pelo grupo de pesquisa, investigando associação, causalidade e seus determinantes. Ao final, você encontrará roteiros de abordagens preventivas e terapêuticas, assim como os cuidados durante o atendimento odontológico com ênfase na qualidade de vida destas pessoas. Aproveite e se deleite com tantas ricas informações.

Desejo que este livro seja uma ferramenta útil e um guia de boas práticas para os cirurgiões-dentistas, que se dedicam a cuidar de seus pacientes, com uma odontologia humanizada e visão transdisciplinar.

Boa leitura!



Prof. Dra. Ana Margarida Melo Nunes

Professora Associada das disciplinas de Odontopediatria e Pacientes Especiais/UFMA
Especialista em Odontopediatria/UFRJ
Especialista em Pacientes com Necessidades Especiais/CFO
Mestra em Ciências da Saúde e Doutora em Saúde Coletiva/UFMA

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à CAPES, CNPq, FAPEMA e PIBIC pelo apoio financeiro por meio de Bolsas de Produtividade em Pesquisa, Bolsas de Iniciação Científica, Mestrado e Doutorado; bem como os auxílios de fomento que apoiaram as pesquisas que produziram as evidências apresentadas na Unidade II deste livro: *Manifestações Bucais da Anemia Falciforme*.

Agradecemos à HEMOMAR por nos disponibilizar sua estrutura física e nos permitir o acesso aos prontuários e aos pacientes voluntários para a realização de todos os nossos estudos.

SUMÁRIO

UNIDADE I - ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME	20
Capítulo 1 - Fisiopatologia da anemia falciforme	21
Capítulo 2 - Epidemiologia e diagnóstico da anemia falciforme	27
Capítulo 3 - Complicações clínicas da anemia falciforme	32
UNIDADE II - MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA ANEMIA FALCIFORME	41
Capítulo 4 - Manifestações em tecidos moles e alterações dentárias associadas à anemia falciforme	42
Capítulo 5 - Alterações pulpares associadas à anemia falciforme	47
Capítulo 6 - Condição periodontal de indivíduos com anemia falciforme	56
Capítulo 7 - Alterações ósseas maxilomandibulares em indivíduos com anemia falciforme.....	65
UNIDADE III - ATENÇÃO ODONTOLÓGICA E QUALIDADE DE VIDA	71
Capítulo 8 - Abordagens preventivas e terapêuticas para as complicações clínicas da anemia falciforme	72
Capítulo 9 - Cuidados durante o atendimento odontológico às pessoas com anemia falciforme.....	77
Capítulo 10 - Qualidade de vida das pessoas com anemia falciforme	82
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	87

APRESENTAÇÃO

O livro **Anemia Falciforme – O que o cirurgião-dentista precisa saber?** começou a ser escrito em 2009 quando eu recebi, no Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Maranhão (PPGO/UFMA), a minha primeira orientanda de Mestrado, *Cyrene Piazero Silva Costa*, que me apresentou a idéia de pesquisa *para investigar a associação entre necrose pulpar em dentes permanentes hígidos e Anemia Falciforme*, uma hemoglobinopatia genética prevalente no mundo, e que afeta todos os tecidos e órgãos da pessoa acometida.

Assim, iniciei a linha de pesquisa “**Alterações Bucais relacionadas a Anemia Falciforme**”, investigando o impacto dessa doença nos tecidos duros dos dentes (esmalte, dentina e cimento), no periodonto, órgão pulpar e ossos maxilomandibulares. À medida que fomos adentrando a esse universo do conhecimento, constatamos que havia poucas evidências sobre essa temática, o que nos motivou a buscar respostas para várias perguntas relacionadas às repercussões bucais dessa doença. Para isso, formei o Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme (GPAF). Todas as evidências científicas produzidas até o momento por esse grupo de pesquisa foram publicadas em periódicos de reconhecida política editorial.

Com a expertise de uma produção científica relevante, e dado o ineditismo de nossa contribuição ao avanço da fronteira do conhecimento neste tema, entendi ter chegado o momento de “translocar” todo esse conhecimento produzindo este livro, direcionando-o para o cirurgião-dentista e alunos de Odontologia, numa linguagem simples, clara e objetiva.

O nosso objetivo é segurar a tua mão, caro leitor, e conduzi-lo durante a leitura deste livro, apresentando-te as informações e orientações necessárias para que entendas o papel que o cirurgião-dentista tem na atenção e no cuidado às pessoas com Anemia Falciforme, podendo, inclusive, mudar a história natural da doença. E para além disso, alertá-lo sobre a importância desse tema no contexto da Saúde Pública do Brasil, por ser o país de maior prevalência da doença fora da África; e do Maranhão, por ser um dos estados do nordeste brasileiro com alta incidência de Anemia Falciforme.

Na **Unidade I - Aspectos Gerais da Anemia Falciforme**, descrevemos em três capítulos, a Fisiopatologia, Epidemiologia, Diagnóstico precoce e principais Complicações Clínicas da Anemia Falciforme. Na **Unidade II - Manifestações Bucais da Anemia**

Falciforme, apresentamos em quatro capítulos as evidências relacionadas às manifestações bucais da Anemia Falciforme, dando ênfase àquelas produzidas pelo GPAF ao longo dos últimos 15 anos. Destacamos ainda as possíveis associações de causalidade e a necessidade de tratamento destas alterações. E na **Unidade III - Atenção Odontológica e Qualidade de Vida**, alertamos, em três capítulos, sobre a adoção de abordagens terapêuticas preventivas e do autocuidado para minimizar as complicações clínicas da doença, bem como os cuidados profissionais necessários durante o atendimento odontológico e a autopercepção dos indivíduos sobre os aspectos multidimensionais da Anemia Falciforme que podem impactar na sua qualidade de vida.

Aproveite a leitura!

Soraia de Fátima Carvalho Souza

Professora Associada do Curso de Odontologia/UFMA

Professora Efetiva do PPGO/UFMA

Líder do Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme (GPAF/UFMA/CNPq)

O que é o GPAF?

O *Grupo de Pesquisa em Anemia Falciforme* (GPAF) é um grupo de pesquisadores vinculados ao PPGO/UFMA, cadastrado no CNPq e liderado pela **Prof^a Dr^a Soraia de Fátima Carvalho Souza**.

Nos últimos 15 anos, o GPAF vem se consolidando com produções científicas relevantes. Foram realizadas três dissertações de Mestrado e duas teses de Doutorado, 12 projetos de pesquisa de Iniciação Científica (PIBIC) e quatro Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC), que resultaram em 12 publicações de artigos científicos, sendo 11 publicados em periódicos de alto Fator de Impacto, indexados no *Journal Citation Report* (QUALIS CAPES A1); quatro capítulos de livro, um publicado pela Editora Quintessence (ISBN 978-85-7889-156-5) em 2019; outro, publicado como material instrucional para o curso de Assistência Odontológica a pacientes com Doenças Crônicas Não Transmissíveis na modalidade MOOC (<https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/24250?mode=full>) em 2020, financiado pelo Ministério da Saúde e publicado pela UNASUS/UFMA/FOUSP para a formação de cirurgiões-dentistas generalistas do Brasil; os outros dois foram publicados pela Escola de Governo do Maranhão (EGMA) em 2021 (ISBN 978-65-996026-3-4) e 2022 (ISBN 978-65-996026-5-8).

Até o momento, recebemos 12 prêmios de honra ao mérito científico: sendo seis em nível local, quatro em nível nacional, um internacional, e, mais recentemente, em 2023 nosso trabalho foi reconhecido pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico do Maranhão (FAPEMA) com a concessão do Prêmio Pesquisadora Sênior na área das Ciências da Saúde pelo conjunto da obra de nossa produção científica nessa temática. Destacamos ainda dois prêmios concedidos pela Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica (SBPqO) - 1º lugar Prêmio Iniciante Myaki Issáo em 2011 e 1º lugar Apresentação Oral em 2015; dois pela FAPEMA - Dissertação de Mestrado em 2014 e Honra ao Mérito para Tese de Doutorado em 2018; dois pela Escola de Governo do Maranhão (EGMA) em reconhecimento aos resultados de nossas pesquisas realizadas na HE-MOMAR (Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão em 2021 e 2022) e o *International Association for Disability & Oral Health* (iADH) em 2020. O prêmio da iADH, uma influente organização internacional que visa promover a saúde bucal de pessoas com necessidades especiais, deu visibilidade nacional e internacional ao nosso GPAF.

E ainda seguimos, buscando elucidar o impacto dessa hemoglobinopatia genética nas alterações morfológicas e funcionais dos tecidos duros dos dentes, periodonto, órgão pulpar e ossos maxilomandibulares. O GPAF continuará buscando esclarecer a causalidade dessas associações e a necessidade de tratamento dessas alterações.

Quem somos nós?

Soraia de Fátima Carvalho Souza - <http://lattes.cnpq.br/0042423903693579>

Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz - <http://lattes.cnpq.br/3644251156905353>

Cecilia Cláudia Costa Ribeiro - <http://lattes.cnpq.br/1783658679814263>

Ana Regina Oliveira Moreira - <http://lattes.cnpq.br/2539041134330503>

Cyrene Piazero Silva Costa - <http://lattes.cnpq.br/0173160863892077>

Halinna Larissa C. C. de Carvalho Buonocore - <http://lattes.cnpq.br/1821329683515970>

Susilena Arouche Costa - <http://lattes.cnpq.br/9577522194420742>





UNIDADE I

ASPECTOS GERAIS DA ANEMIA FALCIFORME

Os três capítulos que compõem esta unidade descrevem a Fisiopatologia, Epidemiologia e Diagnóstico precoce, bem como as principais Complicações Clínicas da Anemia Falciforme.

CAPÍTULO 1

FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

Cyrene Piazero Silva Costa
Susilena Arouche Costa
Rodrigo Costa Mendes
Ana Paula Nóbrega Caetano da Silva
Soraia de Fátima Carvalho Souza

1.1 O que é Anemia Falciforme ?

A Anemia Falciforme é uma condição resultante de uma mutação pontual no código genético do indivíduo, na qual uma base nitrogenada do códon **GAG** é substituída por **GTG**. Isso resulta na substituição do ácido glutâmico (**Glu**) pela valina (**Val**) na sexta posição do gene da cadeia β -globina. Essa cadeia é responsável pelo transporte de oxigênio nas hemácias. O resultado é a formação da hemoglobina S (**HbS**) no lugar da hemoglobina normal (**HbA**)¹.

A **HbS** possui propriedades físico-químicas e reológicas alteradas. Por exemplo, em condições de baixa oxigenação, acidose e desidratação, as moléculas de **HbS** tendem a se polimerizar no interior das hemácias, causando um alongamento e a forma semelhante a uma foice (**Fig. 1.1**), o que leva à denominação "falciforme"¹.

Figura 1.1 Fenômeno de falcização das hemácias (HbS).



FONTE: Autoria própria.

O termo "doenças falciformes" engloba um conjunto de distúrbios genéticos que compartilham a presença da **HbS**. Quando a **HbS** está presente em

homozigose (**HbSS**), ou seja, é herdada de ambos os pais, a condição é conhecida como **Anemia Falciforme (Fig. 1.2)**.

A doença falciforme também pode ocorrer com outras variantes de hemoglobina alterada, como **HbSC**, **Hb SD-Punjab**, ou em combinação com as talassemias, como **Hb S/ β^0 talassemia**, **Hb S/ β^+ talassemia** e **Hb S/ α talassemia**. Esses genótipos heterozigotos compostos da doença falciforme são clinicamente menos graves quando comparados ao genótipo da Anemia Falciforme (**HbSS**). No entanto, dentro de cada genótipo da doença falciforme existe uma heterogeneidade fenotípica substancial. É importante destacar que quando a pessoa possui a **HbS** em heterozigose com a **HbA (HbAS)**, diz-se que ela possui apenas o Traço Falciforme (**Fig. 1.2**) e não desenvolve a doença, embora em algumas situações possa expressar alguns sintomas similares¹.

1.2 Fisiopatologia da Anemia Falciforme

Na fisiopatologia da Anemia Falciforme dois eventos coocorrem impactando na gravidade da doença: **(1) a vasocclusão local** e **(2) a hemólise crônica**.

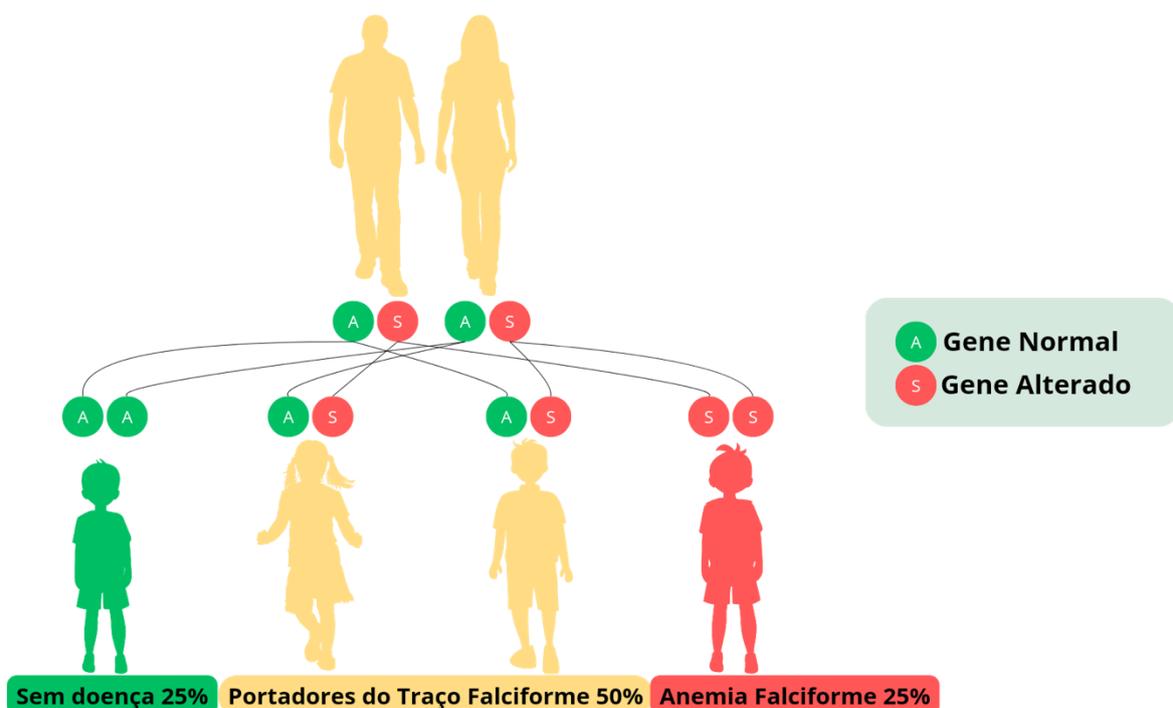
As hemácias em formato de foice têm uma afinidade acentuada pelo endotélio vascular. Como resultado, essas

hemácias tendem a se acumular nas paredes das artérias e veias, favorecendo a formação de coágulos sanguíneos, resultando em **vasoclusão local**, o que pode levar a danos de órgãos vitais ¹. Concomitante a esses eventos, ocorre a **hemólise crônica** devido a uma drástica redução no tempo de vida média dessas hemácias, que diminui de 120 dias para 10 dias.

A frequência desses eventos pode culminar nas **crises falcêmicas** que se manifestam clinicamente de três formas distintas: *vasoclusiva*, *hemolítica* ou *aplástica*. As **crises vasoclusivas** ocorrem devido a polimerização da hemoglobina S, resultando na falcização das hemácias. Essas hemácias rígidas aderem às paredes dos vasos sanguíneos,

obstruindo-os e prejudicando a circulação sanguínea, sobretudo nos capilares de menor calibre ². As **crises hemolíticas** são caracterizadas por uma anemia intensa devido à hemólise acentuada, ou seja, devido a morte precoce das hemácias. Já as **crises aplásticas** estão associadas às infecções, em virtude da ineficiência da medula óssea para produzir hemácias, causada por sua hiperatividade, resultando em um quadro anêmico grave acompanhado de reticulopenia. Em decorrência das crises falcêmicas, pessoas com Anemia Falciforme vivem em um estado de inflamação sistêmica crônica, e conseqüentemente, são mais susceptíveis às infecções ^{3,4}.

Figura 1.2 Esquema genético da anemia falciforme e traço falciforme.

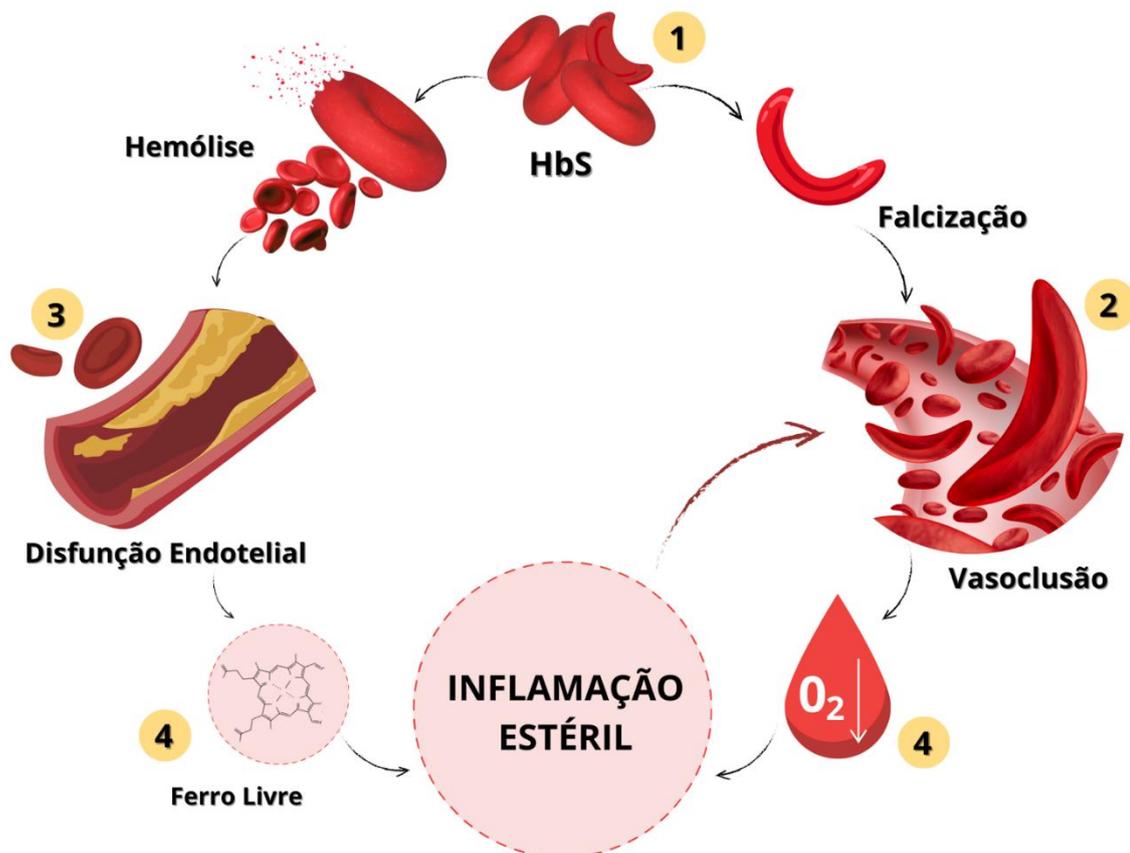


FONTE: Autoria própria.

Em nível molecular o fenômeno da hipóxia decorrente dos eventos vasoclusivos é marcado pelo aumento tanto na quantidade de leucócitos ativos na circulação ⁵, quanto na expressão de moléculas de adesão celular no endotélio dos vasos ⁶. Isso culmina em uma maior adesividade das hemácias e leucócitos ⁷ ao endotélio vascular, acúmulo de hemácias nos vasos, além de um aumento substancial nos níveis de citocinas inflamatórias ⁸⁻¹⁰, estabelecendo um ciclo constante de três vias: (1) **polimerização da HbS**, (2) **vasoclu-são** mediada por **falcização** e (3) a

disfunção endotelial mediada por **hemólise**, que promovem as manifestações clínicas agudas e crônicas da doença. Para melhor explicar a gravidade dessas manifestações clínicas, mais recentemente surgiu uma quarta via imune inata, **a inflamação estéril**, mediada pelo **ferro livre** e pelas **lesões por isquemia-reperfusão**, que ativam a **via do inflamassoma**, sugerindo que a nossa compreensão atual da fisiopatologia da Anemia Falciforme ainda está incompleta ^{5,6} (**Fig. 1.3**).

Figura 1.3 Fisiopatologia molecular da anemia falciforme.



FONTE: Adaptado do estudo de Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. *Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annu Rev Pathol* 2019; 14: 263–92.

Descrição dos mecanismos moleculares fisiopatológicos da Anemia Falciforme: (1) polimerização da HbS, (2) vasocclusão mediada por falcização, (3) disfunção endotelial mediada por hemólise e (4) a inflamação estéril mediada pelo ferro livre e pelas lesões por isquemia-reperusão. (1) a desoxigenação ou hipóxia faz com que as hemoglobinas mutadas (**HbS**) se polimerizem. (2) após a desoxigenação, as **HbS** polimerizadas formam feixes de polímero resultando na **falcização** das hemácias (seta no sentido horário), o que por sua vez altera a reologia do sangue resultando na agregação de hemácias falciformes com neutrófilos, plaquetas e células endoteliais promovendo a estase do fluxo sanguíneo, conhecida como **vasocclusão local**. A vasocclusão promove lesão por isquemia-reperusão devido a **diminuição de O₂** nos tecidos e órgãos (seta no sentido horário), o que também pode contribuir para o desenvolvimento de vasculopatias. (3) os feixes de polímero de **HbS** também promovem **hemólise** ou lise das hemácias (seta no sentido anti-horário), liberando as **HbS** na circulação sanguínea. A **HbS** oxigenada (Fe²⁺) promove a **disfunção endotelial** ao esgotar as reservas endoteliais de óxido nítrico para formar NO³⁻ e Fe³⁺. (4) o **ferro livre**, que é produzido pela degradação de Fe³⁺ e as **lesões por isquemia-reperusão** (baixo O₂) contribuem com a **inflamação estéril**, ativando a via do **inflamassoma**, que induz as células vasculares e inflamatórias a liberar a citocina pró-inflamatória **IL-1β**, atualmente conhecida como a 4ª via da fisiopatologia da Anemia Falciforme. Nesse mecanismo, a **inflamação estéril** promove ainda mais vasocclusão local por meio de um ciclo de *feedback* (seta vermelha dentro do círculo, no sentido anti-horário) ao promover a adesividade de neutrófilos, plaquetas e células endoteliais, resultando na inflamação de tecidos e/ou órgãos vitais.

SAIBA MAIS ⁵:

O que é o inflamassoma?

É um complexo proteico, parte do sistema imunológico inato, que desempenha um papel chave na ativação da inflamação, ativando a caspase-1 que converte formas inativas das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18 em suas formas ativas.

Qual o papel do inflamassoma na fisiopatologia da Anemia Falciforme?

A falcização e a hemólise da HbS podem ativar o inflamassoma, especialmente o NLRP3, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-1β. Isso aumenta a adesão de leucócitos ao endotélio, agravando crises vasclusivas e danos teciduais. O estresse oxidativo e produtos da hemólise também ativam o inflamassoma, perpetuando a inflamação crônica típica da Anemia Falciforme.

Referências

- 1 Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1561–73.
- 2 Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol* 2009; **84**: 618–25.
- 3 Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest* 2017; **127**: 750–60.
- 4 Kavanagh PL, Fasipe TA, Wun T. Sickle Cell Disease: A Review. *JAMA* 2022; **328**: 57–68.
- 5 Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol* 2019; **14**: 263–92.
- 6 Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; **376**: 2018–31.
- 7 Stypulkowski JB, Manfredini V. Alterações hemostáticas em pacientes com doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; **32**: 56–62.
- 8 Loggetto SR, Pellegrini-Braga JA, Costa-Carvalho BT, Solé D. Immunological disorders in sickle cell disease. *Rev Bras Alerg e Immunopatol* 1999; **22**: 77–82.
- 9 Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J Pediatr (Rio J)* 2004; **80**: 347–54.
- 10 Zago MA, Cristina A, Pinto S. The pathophysiology of sickle cell disease: from the genetic mutation to multiorgan dysfunction. *Rev.bras hematol hemoter* 2007; **29**: 207–14.

Imagem Freepik
Foto: jcomp
Freepik.com



CAPÍTULO 2

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DA ANEMIA FALCIFORME

Cyrene Piazero Silva Costa
Susilena Arouche Costa
Ana Paula Nóbrega Caetano da Silva
Rodrigo Costa Mendes
Soraia de Fátima Carvalho Souza

2.1 Epidemiologia da Anemia Falciforme

A Anemia Falciforme (**HbSS**) representa uma das variantes mais incidentes e mais grave dentre todas as doenças falciformes, com maior prevalência na população afrodescendente ¹. De acordo com a análise sistemática do *Global Burden of Disease Study* de 2021 as taxas de incidência das doenças falciformes ficaram relativamente estáveis entre os anos 2000 e 2021. Entretanto, o total de nascidos vivos com doenças falciformes aumentou globalmente em 13,7%, devido ao crescimento populacional no Caribe e na África Subsaariana Ocidental e Central. Desses nascimentos, 394.000 (76,5%) de 515.000 bebês eram do genótipo **HbSS** e/ou **talassemia HbSβ⁺**¹.

O Brasil, por ter uma população significativa de descendentes africanos, é um dos países com maior prevalência da doença fora da África. Aqui, nascem cerca de 3.500 crianças a cada ano com Anemia Falciforme, e outras 200.000 com o Traço Falciforme. Essa alta incidência ocorre nas regiões Sudeste e Nordeste do país. No Sudeste, o Rio de Janeiro tem alta incidência, atingindo um indivíduo para cada 1.200 nascidos vivos. No Nordeste, a Bahia é o estado com a maior incidência de Anemia Falciforme, atingindo 1

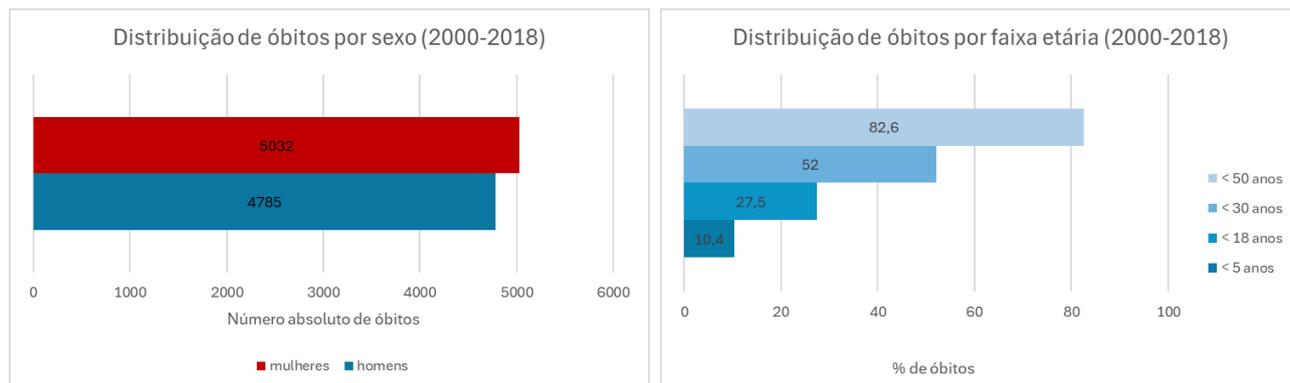
indivíduo a cada 650 nascidos vivos, enquanto o Traço Falciforme é encontrado em um a cada 17 recém-nascidos ².

O Maranhão, também está entre os estados brasileiros com maior incidência de Anemia Falciforme, onde a cada 1.400 nascimentos, uma criança é afetada por essa condição; e com o Traço Falciforme, é de um em 23 nascidos vivos ².

Em virtude das complicações da doença, a expectativa de vida dos pacientes com doenças falciformes é reduzida em cerca de 30 anos. No Brasil, de 2000 a 2018, ocorreram um total de 9.817 óbitos relacionados às doenças falciformes, sendo 4.785 (48,7%) homens e 5.032 (51,3%) mulheres. No geral, 10,4% dos óbitos ocorreram antes dos cinco anos de idade, 27,5% antes dos 18 anos, 52,0% antes dos 30 anos e 82,6% antes dos 50 anos ³ (**Fig 2.1**). A alta mortalidade antes dos cinco anos de idade reforça a necessidade do diagnóstico precoce dessas doenças.

Em adição, há evidências de que o ganho observado na sobrevivência de indivíduos com a doença falciforme no Brasil ainda é muito menor do que em países desenvolvidos e apresenta disparidades regionais, com maior taxa de óbitos na região Norte, provavelmente devido à falta de acesso à assistência à saúde ⁴.

Figura 2.1 Distribuição de óbitos relacionados às doenças falciformes por sexo e por faixa etária entre os anos de 2000 a 2018 no Brasil.



FONTE: Adaptado do estudo de Santo AH. *Sickle cell disease related mortality in Brazil, 2000-2018. Hematol Transfus Cell Ther* 2022; **44**: 177–85.

2.2 Diagnóstico da Anemia Falciforme

No Brasil, o diagnóstico precoce da Anemia Falciforme tem sido crucial para reduzir as complicações da doença e, conseqüentemente, para a melhoria da qualidade de vida desses indivíduos ⁵. Desde 2001, o Ministério da Saúde criou o *Programa Nacional de Triagem Neonatal*, popularmente conhecido como “**Teste do Pezinho**” ⁶, obrigatório e gratuito em todo o território nacional. Esse teste é realizado entre o 3º e 5º dia de vida do recém-nascido. Uma pequena amostra de sangue é coletada do calcanhar do bebê e enviada para laboratório especializado na execução do teste (Fig 2.2).

O *Programa Nacional de Triagem Neonatal* tem como principal objetivo a promoção, implementação e execução de políticas de triagem neonatal para doenças genéticas, metabólicas e congênitas, que incluem a fenilcetonúria,

hipotireoidismo congênito, doenças falciformes, fibrose cística, hiperplasia adrenal congênita e deficiência de Biotinidase, proporcionando à população brasileira um acesso universal à prevenção, intervenção precoce e acompanhamento contínuo de pessoas afetadas por essas condições ².

Figura 2.2 Teste do pezinho.



FONTE: Figura gerada por algoritmo de Inteligência Artificial em 09.08.2024 (Copilot).

O “**Teste do Pezinho**” é realizado por meio de técnicas de focalização

isoelétrica e/ou cromatografia líquida de alta resolução ⁵. A eletroforese é um tipo de técnica de cromatografia considerada uma das mais específicas para detectar variantes de hemoglobina. A cromatografia líquida de alta resolução separa as frações de hemoglobina, detectando seus diferentes tipos ⁵ (**Fig 2.3**).

Entretanto, ainda há casos em que a Anemia Falciforme pode não ser diagnosticada na infância. Nesses casos, o diagnóstico tardio pode ser feito com base nos sintomas clínicos e por testes laboratoriais, como a eletroforese da hemoglobina ⁷.

Figura 2.3 Cromatografia líquida de alta resolução.



FONTE: Figura gerada por algoritmo de Inteligência Artificial em 26.08.2024 (Copilot).

Referências

- 1 Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, *et al.* Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol* 2023; **10**: e585–99.
- 2 Silva-Pinto AC, Queiroz MCA, Zamaro PJA, Arruda M, Santos HP. The neonatal screening program in Brazil, focus on sickle cell disease (SCD). *Int J Neonatal Screen* 2019; **5**: 1–7.
- 3 Santo AH. Sickle cell disease related mortality in Brazil, 2000–2018. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022; **44**: 177–85.
- 4 Cordovil K, Tassinari W, Oliveira RV, Hökerberg YC. Social inequalities in the temporal trend of mortality from sickle cell disease in Brazil, 1996-2019. *Cad Saude Publica* 2023; **39**: e00256421.
- 5 Arishi WA, Al-hadrami HA, Zourob M. Techniques for the Detection of Sickle Cell Disease: A Review. *Micromachines* 2021; **12**: 519.
- 6 **Brasil. Ministério da Saúde.** Portaria GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal. Diário Oficial da União, Seção 1, Brasília (DF), nº 109, p. 39, 7 jun 2001.
- 7 **Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília: ANVISA; 2001.

Imagem Freepik
Foto: DC Studio
Freepik.com

CAPÍTULO 3

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME

Susilena Arouche Costa
Cyrene Piazero Silva Costa
Ana Paula Nóbrega Caetano da Silva
Rodrigo Costa Mendes
Soraia de Fátima Carvalho Souza

A **vasocclusão local** e a **hemólise crônica** são as principais características da Anemia Falciforme, e estão relacionadas à ocorrência de diversas complicações clínicas da doença. Essas complicações podem ser classificadas em **agudas** ou **crônicas** ¹.

3.1 Complicações Agudas

Uma grande variedade de complicações agudas ocorre em pessoas com Anemia Falciforme, refletindo a complexa fisiopatologia da doença.

A **dor aguda** é a característica clínica mais marcante da doença,

reflete a vasocclusão local, ou seja, o déficit na oferta de oxigênio à microcirculação e lesão por infarto-reperusão. A dor aguda é a complicação mais comum da Anemia Falciforme e o principal motivo de visitas ao pronto-socorro ou hospital. Uma crise de dor pode começar repentinamente, ser leve a grave e de duração variável. A dor pode ocorrer em qualquer parte do corpo, mas geralmente ocorre nas mãos, pés, peito e costas. A dactilite, edema doloroso nas mãos e nos pés (**Fig. 3.1**), geralmente é o primeiro sintoma da Anemia Falciforme em bebês e crianças pequenas ².

Figura 3.1 Dactilite: primeiro sintoma da anemia falciforme em bebês e crianças.



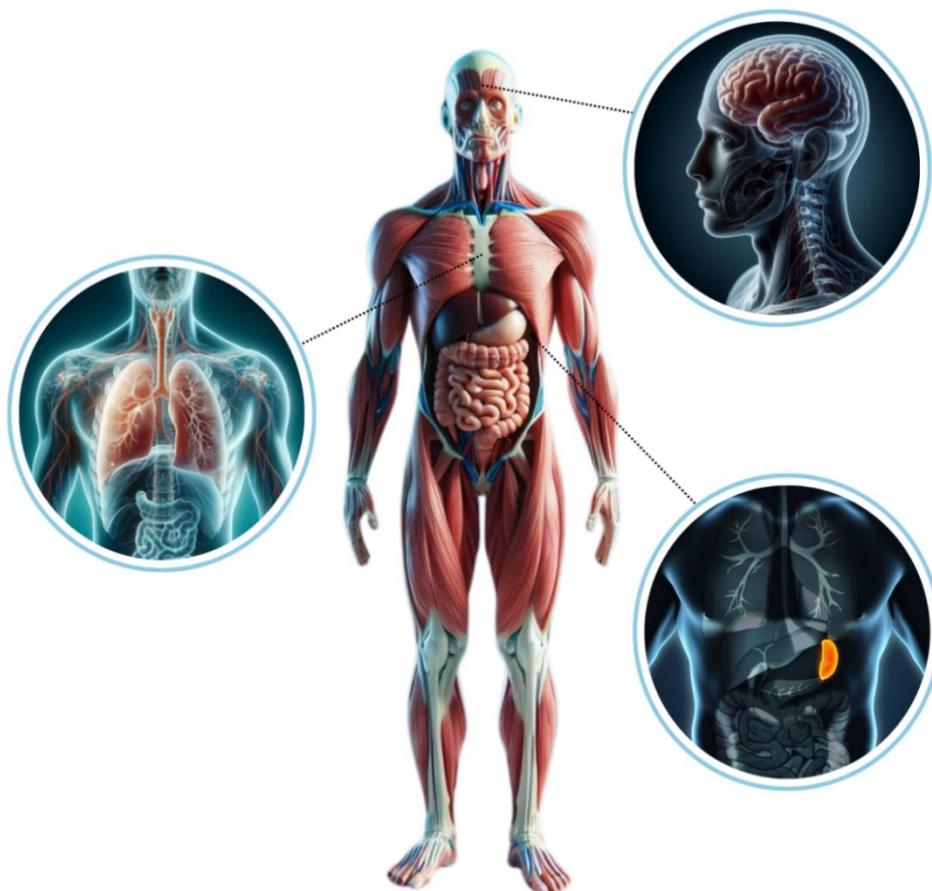
FONTE: Figura gerada por algoritmo de Inteligência Artificial em 24.08.2024 (Copilot).

Destacamos algumas das complicações agudas mais recorrentes da doença, como a síndrome torácica aguda, o acidente vascular cerebral e a crise de sequestro esplênico, resultantes de danos aos órgãos vitais (**Fig. 3.2**):

- **Síndrome torácica aguda** é uma complicação pulmonar frequente da Anemia Falciforme, definida como um infiltrado pulmonar e combinação de febre, dor torácica e sinais e sintomas de doenças pulmonares, como

taquipneia, tosse e dispneia ³. Assemelha-se clínica e radiograficamente à pneumonia bacteriana, com febre, leucocitose, dor torácica pleurítica, derrame pleural e tosse, causando aproximadamente 25% das mortes em pessoas com Anemia Falciforme. A síndrome torácica aguda é uma causa frequente de hospitalização, perdendo apenas para as crises dolorosas. Episódios recorrentes podem causar doença pulmonar crônica debilitante ³.

Figura 3.2 Complicações agudas recorrentes da anemia falciforme: síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral e crise de sequestro esplênico.



FONTE: Figura gerada por algoritmo de Inteligência Artificial em 24.08.2024 (Copilot).

- **Acidente vascular cerebral (AVC)** é uma complicação comum da Anemia Falciforme. O AVC ocorre principalmente na infância, com início agudo de disfunção neurológica por isquemia e infarto, deixando sequelas permanentes com déficits motores, cognitivos e psicológicos ⁴. Crianças com Anemia Falciforme têm um aumento de 221 vezes na incidência de todos os AVCs, 41 vezes para AVC isquêmico e 7 vezes para AVC hemorrágico, entretanto há uma maior prevalência de AVC hemorrágico na idade adulta ⁴.

- **Crise de sequestro esplênico** resulta do aprisionamento maciço de um grande volume circulatório de hemácias no baço, causando um aumento repentino desse órgão. É uma das primeiras complicações agudas com risco real de vida, porque pode ocorrer choque hipovolêmico. Para evitar que ocorra choque hipovolêmico é necessário que um volume suficiente de hemácias circulante seja prontamente restaurado por transfusão sanguínea. A taxa de recorrência dessa complicação é elevada, portanto, indivíduos com episódios múltiplos de choque hipovolêmico necessitam de esplenectomia cirúrgica, programa de transfusão temporário ou ambos os tratamentos.

A disfunção esplênica também pode ser seguida por hiperesplenismo transitório e/ou asplenia funcional (definida como baço palpável com função diminuída). Com o tempo, o baço perde a sua função devido a sua atrofia progressiva (auto-esplenectomia), o que ocasiona uma susceptibilidade vitalícia às infecções. Entre as crianças com Anemia Falciforme com até 5 anos de idade, 90% apresentam asplenia funcional ou anatômica e, portanto, necessitam de terapia profilática diária com penicilina e imunizações apropriadas, incluindo a vacina contra pneumococo ⁵.

3.2 Complicações Crônicas

A maioria das pessoas adultas com Anemia Falciforme atinge um estágio, geralmente na terceira década de vida, em que as complicações orgânicas crônicas se tornam a principal causa de morbidade e mortalidade ¹. As lesões em órgão-alvo desenvolvem-se por meio de diferentes mecanismos, e quase todos os sistemas orgânicos podem ser afetados. Em um estudo observacional com 40 anos de seguimento, com 10.056 indivíduos, metade dos adultos apresentou danos irreversíveis aos órgãos vitais. A

disfunção de um único órgão, foi um preditor independente de mortalidade e um fator de risco para subsequente falência de múltiplos órgãos ⁶. Esse estudo, explicou a grande variedade de disfunções e falências orgânicas que têm sido relatadas em pessoas com Anemia Falciforme, as quais estão descritas no **Quadro 3.1**.

Complicações como disfunção renal, doença cardiopulmonar, retinopatia, necrose avascular da cabeça do fêmur, declínio neurológico, úlceras nas pernas e priapismo recorrentes estão associadas ao aumento da morbimortalidade e à redução da qualidade de vida dessa população ¹.

Quadro 3.1 Complicações crônicas da anemia falciforme.

Órgãos afetados	Manifestações clínicas
Rins	Hiperfiltração glomerular, glomeruloesclerose, albuminúria, doença renal em estágio final.
Coração/pulmões	Doença pulmonar restritiva, Cardiomiopatia restritiva, hipertensão pulmonar.
Cérebro	Acidente vascular cerebral isquêmico e/ou hemorrágico, infarto silencioso, declínio neurológico.
Fígado	Icterícia, cálculos biliares pigmentados.
Baço	Infarto, hiperesplenismo.
Ossos/pele	Necrose avascular, úlceras de perna.
Olhos	Retinopatia
Pênis	Impotência, infertilidade.

FONTE: Adaptado do estudo de Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet* 2017; **390**: 311–23.

Destacamos algumas das complicações crônicas mais recorrentes da Anemia Falciforme, como a doença renal crônica, as doenças cardiopulmonares e a osteonecrose asséptica da cabeça do fêmur (**Fig. 3.3**):

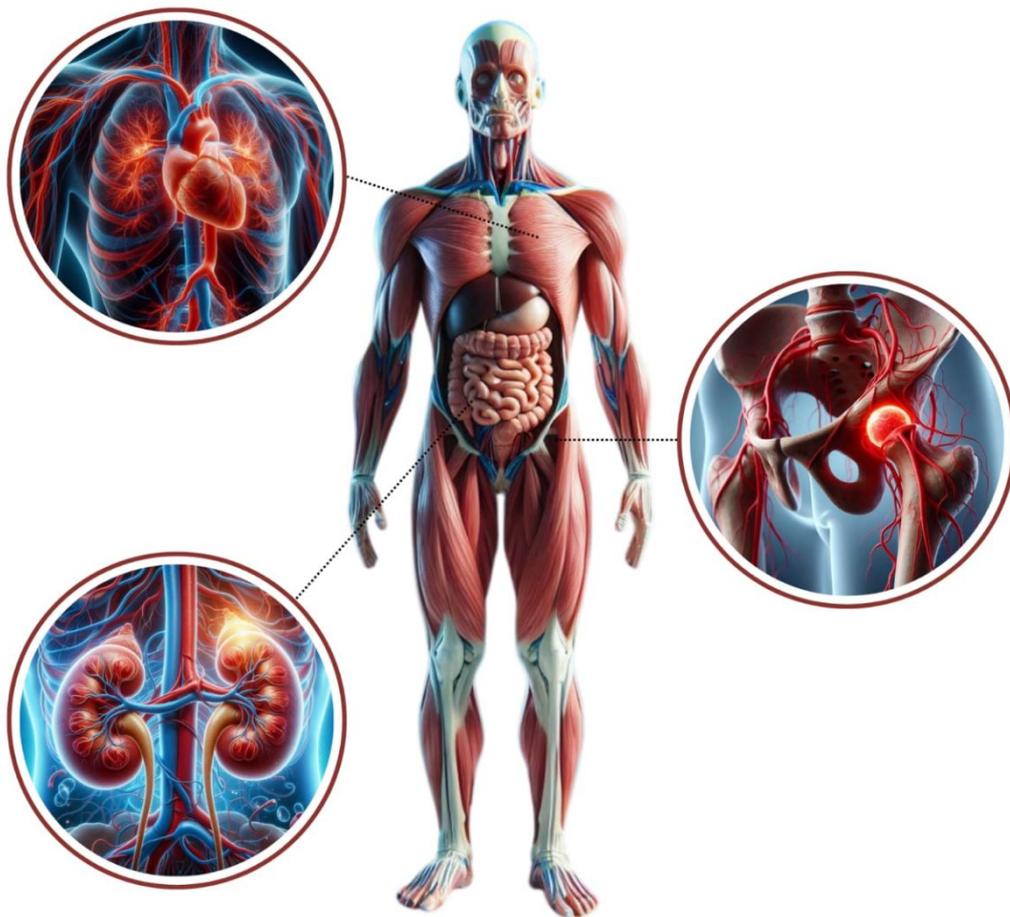
- **Doença renal crônica:** é uma das principais causas de morbidade e mortalidade nessa população. À medida que as pessoas com Anemia Falciforme envelhecem, elas apresentam lesões renais multifatoriais repetidas, muitas vezes não diagnosticadas, que levam à apresentação

insidiosa de insuficiência renal. A hemólise eritrocitária com disfunção endotelial resulta em isquemia renal crônica e é uma das principais causas da doença renal crônica na Anemia Falciforme. Pessoas com doença renal, frequentemente apresentam outras características, incluindo hipertensão pulmonar, lesão do sistema nervoso central e anemia grave ⁷.

- **Doenças cardiopulmonares:** continuam a ser a principal causa de mortalidade nessa população ⁸. A anemia hemolítica crônica e a sobrecarga de

ferro, resultantes da destruição precoce das hemácias falcizadas e das múltiplas transfusões sanguíneas, são os principais mecanismos que levam à morbidade e mortalidade cardiopulmonar em pessoas com Anemia Falciforme. A *hemólise crônica* e a *sobrecarga de ferro* também induzem a um estado inflamatório crônico e de hipercoagulabilidade que culminam em disfunção endotelial ⁸.

Figura 3.3 Complicações crônicas recorrentes da anemia falciforme: doença renal crônica, doenças cardiopulmonares e osteonecrose asséptica da cabeça do fêmur.



FONTE: Figura gerada por algoritmo de Inteligência Artificial em 24.08.2024 (Copilot).

- **Osteonecrose asséptica da cabeça do fêmur, ou necrose avascular do quadril:** é a necrose epifisária superior do fêmur, que ocorre por isquemia ou infarto ósseo, pode afetar entre 20 a 50% das pessoas, especialmente os homens com menos de 50 anos. Estima-se que aproximadamente 25 a 30% destas pessoas serão submetidas a uma artroplastia total do quadril antes dos 50 anos de idade ⁹. Tal procedimento cirúrgico torna-se necessário devido à gravidade da dor e às consequências funcionais após o colapso mecânico da área de osteonecrose ⁹.

3.3 Marcadores de gravidade clínica da Anemia Falciforme

As manifestações e complicações clínicas ósseas, cardíacas, pulmonares, renais, hepáticas, esplênicas, geniturinárias, oculares, dermatológicas, endócrinas e do sistema nervoso central ¹⁰ começam na primeira infância e se acumulam ao longo da vida do indivíduo. Algumas pessoas desenvolvem complicações específicas, mas outros não. Da mesma forma, algumas apresentam frequentemente essas complicações na forma mais grave, o que leva à mortalidade precoce, enquanto outras com o mesmo genótipo da doença

apresentam menos manifestações clínicas, tendo assim uma esperança de vida mais longa - mas não necessariamente "uma vida normal" ¹⁰. Ou seja, a doença tem fenótipo bastante variável, sendo um desafio prever as possíveis complicações clínicas da doença, como também definir - quantitativamente - o que significa ter uma doença "grave"¹⁰.

Alguns dos fatores determinantes e modificadores da gravidade da Anemia Falciforme apontados pela literatura são *os níveis de hemoglobina e hemoglobina fetal, a co-herança da talassemia alfa, alta contagem de leucócitos e número de crises vasclusivas no último ano* ¹⁰.

A hemoglobina fetal é o modificador mais importante da gravidade da Anemia Falciforme, uma vez que inibe a polimerização de desoxi-HbS (hipóxia) e, dependendo do seu nível e distribuição nas hemácias, pode melhorar ou prevenir quase todas as complicações da Anemia Falciforme ¹⁰.

Além disso, fatores ambientais, como menor renda familiar, alimentação não saudável, condições de saneamento básico precário e dificuldade de assistência médica, também estão associados à maior gravidade da Anemia Falciforme^{11,12}.

SAIBA MAIS ¹³:

Embora a maioria das pessoas com Traço Falciforme (genótipo HbAS) nunca apresente complicações, alguns estudos já relataram possíveis manifestações clínicas nestes indivíduos. Uma revisão sistemática (sem metanálise) demonstrou que o Traço Falciforme é um fator de risco para algumas manifestações adversas à saúde, como embolia pulmonar, doença renal e rabdomiólise por esforço, entretanto, não parece estar associado as complicações como insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral.

Referências

- 1 Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet* 2017; **390**: 311–23.
- 2 Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol* 2020; **105**: 237–46.
- 3 Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: sickle cell disease. *Eur J Haematol* 2011; **87**: 191–207.
- 4 Kirkham FJ, Lagunju IA. Epidemiology of Stroke in Sickle Cell Disease. *J Clin Med* 2021; **10**: 4232.
- 5 Ben Khaled M, Ouederni M, Mankai Y, *et al.* Prevalence and predictive factors of splenic sequestration crisis among 423 pediatric patients with sickle cell disease in Tunisia. *Blood Cells, Mol Dis* 2020; **80**: 102374.
- 6 Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of Sickle Cell Anemia. *Medicine (Baltimore)* 2005; **84**: 363–76.
- 7 Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology* 2017; **2017**: 435–9.
- 8 Gladwin MT. Sickle-cell disease 3 Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *Lancet* 2016; **387**: 2565–2574.
- 9 Severyns M, Gayet LE. Aseptic osteonecrosis of the femoral head in patients with sickle cell anemia. *Morphologie* 2021; **105**: 94–101.
- 10 Quinn CT. Minireview: Clinical severity in sickle cell disease: the challenges of definition and prognostication. *Exp Biol Med* 2016; **241**: 679–88.
- 11 Pante-de-Sousa G, De Mousinho-Ribeiro RC, Dos Santos EJM, Zago MA, Guerreiro JF. Origin of the hemoglobin S gene in a northern Brazilian population: the combined effects of slave trade and internal migrations. *Genet Mol Biol* 1998; **21**: 427–30.
- 12 Galacteros F. Physiopathological basis of sickle cell disease, management and current therapeutics. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94**: 77–9.
- 13 Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, *et al.* Clinical outcomes associated with sickle cell trait: A systematic review. *Ann Intern Med* 2018; **169**: 619–27.

UNIDADE II

MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA ANEMIA FALCIFORME

Como vimos nos capítulos anteriores, a Anemia Falciforme apresenta fisiopatologia complexa, afetando frequentemente múltiplos órgãos. De forma similar ao restante do corpo, diversas alterações têm sido relatadas na cavidade bucal desses indivíduos, as quais estão descritas nesta Unidade em quatro capítulos.

Imagem Freepik
Foto: Freepik
Freepik.com

CAPÍTULO 4

MANIFESTAÇÕES EM TECIDOS MOLES E ALTERAÇÕES DENTÁRIAS ASSOCIADAS À ANE- MIA FALCIFORME

Cyrene Piazero Silva Costa
Susilena Arouche Costa
Patrícia Luciana Serra Nunes
Soraia de Fátima Carvalho Souza

4.1 Manifestações em tecidos moles

A palidez difusa e a icterícia da mucosa oral são manifestações comuns, embora não sejam exclusivas da Anemia Falciforme. Elas são decorrentes da anemia hemolítica, originada pela reduzida quantidade de hemácias circulantes nos vasos sanguíneos e pela deposição de pigmentos sanguíneos secundários à hiperbilirrubinemia, causada pela destruição em larga escala das hemácias ^{1,2}.

As úlceras bucais, particularmente na gengiva, podem ser identificadas como sendo áreas de infarto que, secundariamente, tornam-se infectadas ³. Outras possíveis alterações bucais são a presença de língua lisa, pálida e sem papilas, decorrentes da anemia crônica ou da icterícia, resultante da hemólise. No entanto, devido ao uso de ácido fólico e da hidroxiuréia, essas alterações têm se tornado pouco frequentes ⁴.

4.2 Alterações Dentárias

Alterações dentárias significativas também podem ser identificadas, mas não são exclusivas da doença ⁵. Segundo revisão sistemática e metanálise, as principais alterações dentárias observadas em pacientes com Anemia Falciforme foram atraso na erupção dentária e alterações de esmalte ⁶.

A ocorrência de atraso na erupção dentária é 1,7 vezes mais frequente em crianças com Anemia Falciforme quando comparadas a crianças não afetadas ⁶. Embora esse mecanismo ainda não esteja esclarecido, sabe-se que alterações sistêmicas como deficiência de certos hormônios podem ter um impacto indireto no desenvolvimento dos dentes, atrasando assim a erupção dentária. Essas condições incluem: (a) hipotireoidismo, (b) hipopituitarismo, (c) hipoparatiroidismo, (d) hipovitaminose A e D, e (e) desequilíbrio de cálcio (osteoporose) ⁷. Entretanto, até o momento, nenhum desses fatores foi estudado em pessoas com Anemia Falciforme e atraso na erupção dentária.

A prevalência de distúrbios de mineralização do esmalte e da dentina em indivíduos com doenças falciformes (55,2%) foi significativamente maior quando comparado à indivíduos saudáveis ⁸. Assim, distúrbios na mineralização do esmalte e da dentina são achados comuns nessa população e decorrem da insuficiente deposição de cálcio pelos ameloblastos e odontoblastos durante as fases de aposição e mineralização do esmalte, devido ao comprometimento do suprimento sanguíneo em áreas de vasos obstruídos ⁸. Essa hipomaturação e hipomineralização resultam em opacidades dentárias, especialmente nos molares e incisivos ⁸.

Contudo, Carvalho e colaboradores (2017)⁹ realizaram um estudo de coorte na população brasileira para investigar a prevalência de alterações dentárias em pessoas com Anemia Falciforme, e não encontraram diferenças significantes quando compararam ao grupo controle sem a doença; apesar de terem observado alta

frequência de **taurodontia** nessa população. O **taurodontismo** é uma alteração do desenvolvimento dentário, na estrutura anatômica dental interna, caracterizada por um aumento ocluso-apical da câmara pulpar de dentes multirradiculares (**Fig. 4.1**)⁹.

Figura 4.1 Segundo molar inferior apresentando nódulo pulpar e taurodontia (setas).



FONTE: CARVALHO H.L.C.C., ROLIM J.Y.S., THOMAZ E.B.A.F., SOUZA S.F.C. Are dental and jaw changes more prevalent in a Brazilian population with sickle cell anemia? **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 124, n. 1, p. 76–84, 2017. (Imagem cedida pelos autores)

No que se refere a prevalência de cárie dentária em indivíduos com Anemia Falciforme, os resultados são conflitantes. Estudos têm apontado prevalência reduzida de cárie, risco aumentado de cárie ou até nenhuma diferença no risco de desenvolvimento da cárie entre indivíduos com Anemia Falciforme quando comparados

aos controles saudáveis¹⁰. Aparentemente, fatores de risco conhecidos da doença cárie, tais como fatores socioeconômicos (baixa renda e nível educacional), hábitos comportamentais e alimentares têm uma influência maior na prevalência da cárie do que o próprio distúrbio hematológico em si¹¹.

Entretanto, ressalta-se que pessoas com Anemia Falciforme têm um risco aumentado para desenvolver infecções. Logo, lesões de cárie não tratadas, podem evoluir rapidamente para inflamação do tecido pulpar, seguida da necrose da polpa; e, se não tratada, evoluir para

infecção dos tecidos periapicais, o que pode desencadear as crises falcêmicas. Neste cenário, os mediadores inflamatórios provenientes da infecção de origem endodôntica podem desencadear ou agravar uma crise falcêmica já existente, podendo resultar em internação hospitalar ¹².

SAIBA MAIS ¹³:

Embora pessoas com Traço Falciforme não manifestem os sintomas clínicos da doença, nosso grupo de pesquisa demonstrou que elas podem apresentar algumas alterações dentárias. Ao avaliar 123 indivíduos com Traço Falciforme, nós observamos que eles apresentavam maior prevalência e maior número de dentes com perda parcial da lâmina dura; maior número de dentes com hiper cementose, com alterações de forma e de tamanho.

Referências

- 1 Chekroun M, Chérifi H, Fournier B, *et al.* Oral manifestations of sickle cell disease. *Br Dent J* 2019 2261 2019; **226**: 27–31.
- 2 Kakkar M, Holderle K, Sheth M, Arany S, Schiff L, Planerova A. Orofacial Manifestation and Dental Management of Sickle Cell Disease: A Scoping Review. *Anemia* 2021; **2021**: 5556708.
- 3 Kelleher M, Bishop K, Briggs P. Oral complications associated with sickle cell anemia: a review and case report. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; **82**: 225–8.
- 4 Wang WC, Ware RE, Miller ST, *et al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011; **377**: 1663–72.
- 5 Javed F, Correa FOB, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial manifestations in patients with sickle cell disease. *Am J Med Sci* 2013; **345**: 234–7.
- 6 Costa TMP, Nascimento MCC, Peralta-Mamani M, Rubira-Bullen IRF, Junqueira JLC, Soares MQS. Prevalence of orofacial alterations in patients with sickle-cell disease: Systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2023; **135**: 642–60.
- 7 Sai Charan KV, Sangeetha R, Santana N, *et al.* The tooth eruption and its abnormalities - A narrative review. *SRM J Res Dent Sci* 2022; **13**: 109–14.
- 8 Lopes CMI, Marques KMG, Miranda ML, de Menezes VA. Assessment of the developmental defects of the enamel in children and adolescents with sickle cell disease: A comparative study. *Int J Paediatr Dent* 2024; **34**: 26–34.
- 9 Carvalho HLCC, Rolim JYS, Thomaz ÉBAF, Souza S de FC. Are dental and jaw changes more prevalent in a Brazilian population with sickle cell anemia? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; **124**: 76–84.
- 10 Yue H, Xu X, Liu Q, Li X, Jiang W, Hu B. Association between sickle cell disease and dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2020; **25**: 309–19.
- 11 Alves-Luna AC, Rodrigues MJ, Menezes VA, Marques KMG, dos Santos FA. Caries prevalence and socioeconomic factors in children with sickle cell anemia. *Braz Oral Res* 2012; **26**: 43–9.
- 12 Laurence B, Haywood C, Lanzkron S. Dental infections increase the likelihood of hospital admissions among adult patients with sickle cell disease. *Community Dent Health* 2013; **30**: 168.
- 13 Souza SFC, De Carvalho HLCC, Costa CPS, Thomaz ÉBAF. Association of sickle cell haemoglobinopathies with dental and jaw bone abnormalities. *Oral Dis* 2018; **24**: 393–403.



Imagem Freepik
Foto: ArtPhoto_studio
Freepik.com

CAPÍTULO 5

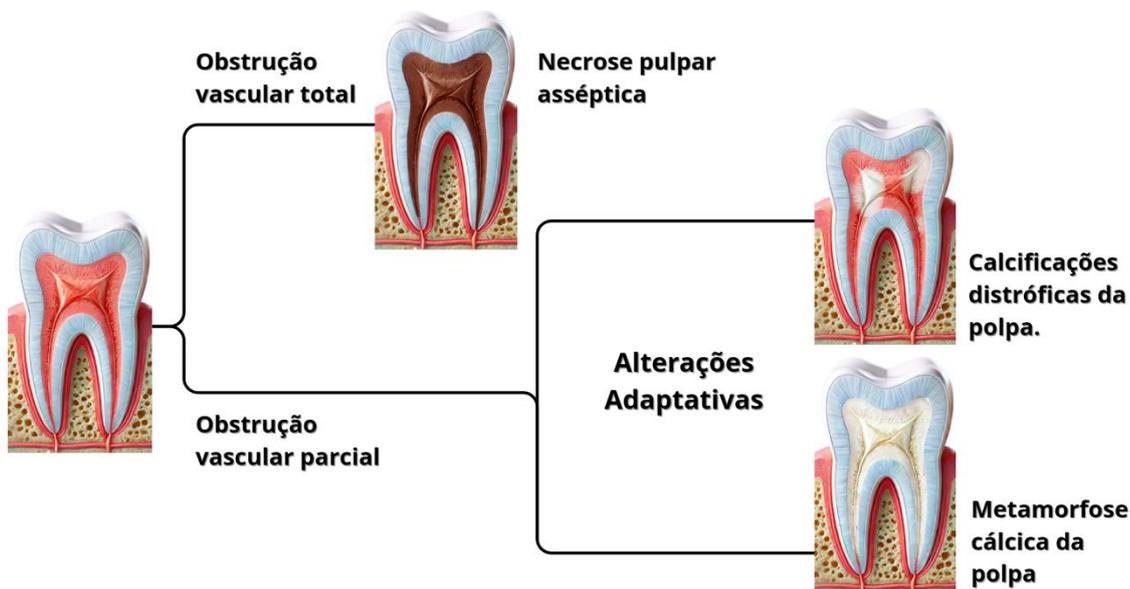
ALTERAÇÕES PULPARES ASSOCIADAS À ANEMIA FALCIFORME

Susilena Arouche Costa
Cyrene Piazero Silva Costa
Soraia de Fátima Carvalho Souza

Os efeitos patológicos da Anemia Falciforme sobre vários tecidos corporais, especialmente dos rins, fígado, baço, pulmões e do coração, também se manifestam nos tecidos pulpares. As alterações pulpares em dentes hígidos, observadas em indivíduos com Anemia Falciforme, incluem as alterações adaptativas da polpa (calcificações distróficas e metamorfose cálcica) ¹ e a necrose pulpar assintomática ². Isso ocorre porque a polpa pode reagir de duas formas diferentes às agressões causadas pela vasclusão local (**Fig. 5.1**): (1) se o feixe vascular for afetado de forma irreversível, o suprimento sanguíneo é

interrompido, levando à isquemia tecidual. Nesse cenário, as células pulpares perdem a capacidade adaptativa ao estresse e morrem sob hipóxia tecidual permanente, evoluindo progressivamente para a **necrose asséptica do tecido pulpar**; e (2) se o dano ao feixe vascular for parcial ou transitório, as células pulpares têm a capacidade de reduzir seu metabolismo e os tecidos pulpares podem se adaptar à condição de hipóxia transitória, induzindo as alterações adaptativas da polpa por meio da **mineralização do tecido pulpar**.

Figura 5.1 Alterações pulpares em dentes hígidos de pessoas com anemia falciforme. (1) Necrose pulpar asséptica; (2) Alterações adaptativas: Calcificações distróficas da polpa e Metamorfose cálcica da polpa.



FONTE: Autoria própria.

5.1 Alterações adaptativas da polpa

Em estudo de coorte conduzido por nosso grupo de pesquisa, foi evidenciado que pessoas com Anemia Falciforme apresentam 1,78 vezes mais probabilidade de calcificações pulpares (calcificação distrófica e metamorfose cálcica) quando comparados ao grupo controle ¹.

O mecanismo exato que justifique a formação de calcificações distróficas na polpa dentária permanece desconhecido, mas é possível que estas alterações apareçam como uma adaptação da polpa às mudanças relacionadas ao envelhecimento pulpar precoce. A redução da celularidade e a baixa taxa de renovação de colágeno favorecem o surgimento de áreas de hialinização do tecido pulpar, e estas áreas funcionam como o principal foco de deposição de sais minerais. Além das áreas de hialinização, a formação de trombo ou de pequenas áreas de necrose por coagulação, também funcionam como um foco de deposição de tecido mineralizado na polpa dentária com consequente formação de calcificações ³.

Diante disso, é possível que pessoas com Anemia Falciforme sejam mais acometidas por estas alterações em virtude das crises de vasclusão. Assim, o acúmulo de células falciformes no interior dos vasos com posterior formação de trombo favoreceria a deposição de sais

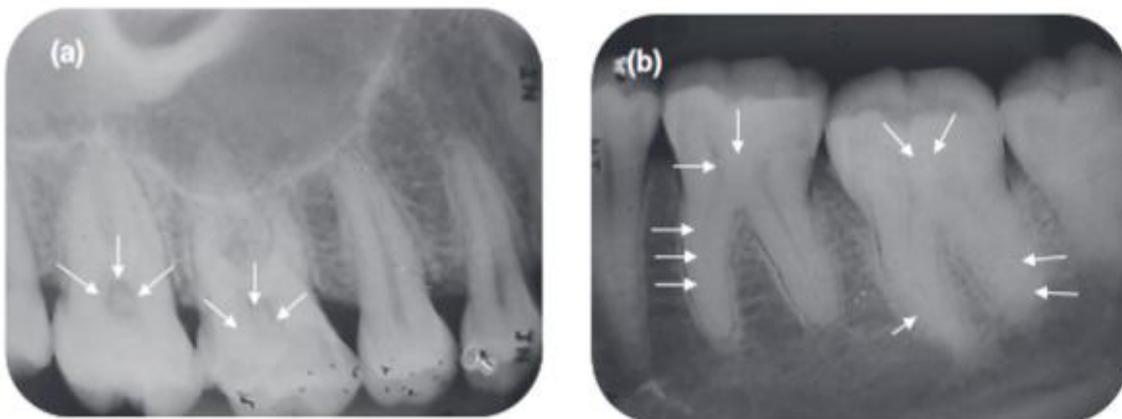
minerais naquele local ocasionando a formação de nódulos pulpares ou **calcificação distrófica da polpa**.

Já a **metamorfose cálcica da polpa** é um processo de adaptação das células da polpa às situações de hipóxia decorrente do comprometimento parcial ou transitório do feixe vasculo-nervoso, estando mais relacionado às lesões ocasionadas por traumatismos dentários ⁴. Na polpa de dentes traumatizados e que permaneceram estruturalmente hígidos, mas com lesão parcial do feixe vasculo-nervoso, as células pulpares podem sofrer metaplasia para se adaptarem à hipóxia passageira e a redução do metabolismo ⁴. Esta metaplasia leva os fibroblastos, as células indiferenciadas ou células-tronco teciduais, os pré-odontoblastos e até as células vasculares a se diferenciarem, modificarem-se ou se transformarem em odontoblastos para iniciar uma produção aleatória e desorganizada de dentina reacional ⁴. Após três meses de decorrido o traumatismo dentário, radiograficamente, pode-se notar o apagamento dos limites pulpares normais, redução do volume pulpar, fechamento dos espaços pulpares na câmara e/ou no canal radicular ⁵, podendo chegar a completa calcificação da câmara pulpar e/ou do canal radicular. Assim, uma possível explicação para a ocorrência dessas alterações em pacientes com Anemia Falciforme seria que a hipóxia transitente ou os danos vasculares ocasionados

pela reperfusão sanguínea após as crises vasclusivas poderiam favorecer a metaplasia das células pulpares e subsequente deposição aleatória e desorganizada de dentina reacional ocasionando a **metamorfose cálcica da polpa**. As adaptações da polpa dentária, como as calcificações distróficas e a metamorfose cálcica (**Fig. 5.2**), emergem como mecanismos de defesa do órgão pulpar diante das agressões resultantes da vasclusão local ⁶. Cabe destacar que essas **alterações adaptativas da polpa foram mais frequentes em pacientes com Anemia**

Falciforme e idade avançada, com indicadores de maior morbimortalidade da doença, como um maior número de crises vasclusivas ao ano, alta contagem de leucócitos e baixo nível de hemoglobina e, foram menos frequentes em pacientes que utilizavam a Hidroxiuréia. Dessa forma, nosso grupo de pesquisa mostrou **evidências de que as alterações pulpares adaptativas podem ser um potencial marcador clínico de vasculopatia crônica para a Anemia Falciforme** ⁷.

Figura 5.2 Calcificações pulpares em pessoas com anemia falciforme. (a) calcificações distróficas nos molares superiores (setas). (b) calcificação distrófica no 1º molar e metamorfose cálcica incompleta da polpa no 2º molar inferior (setas).



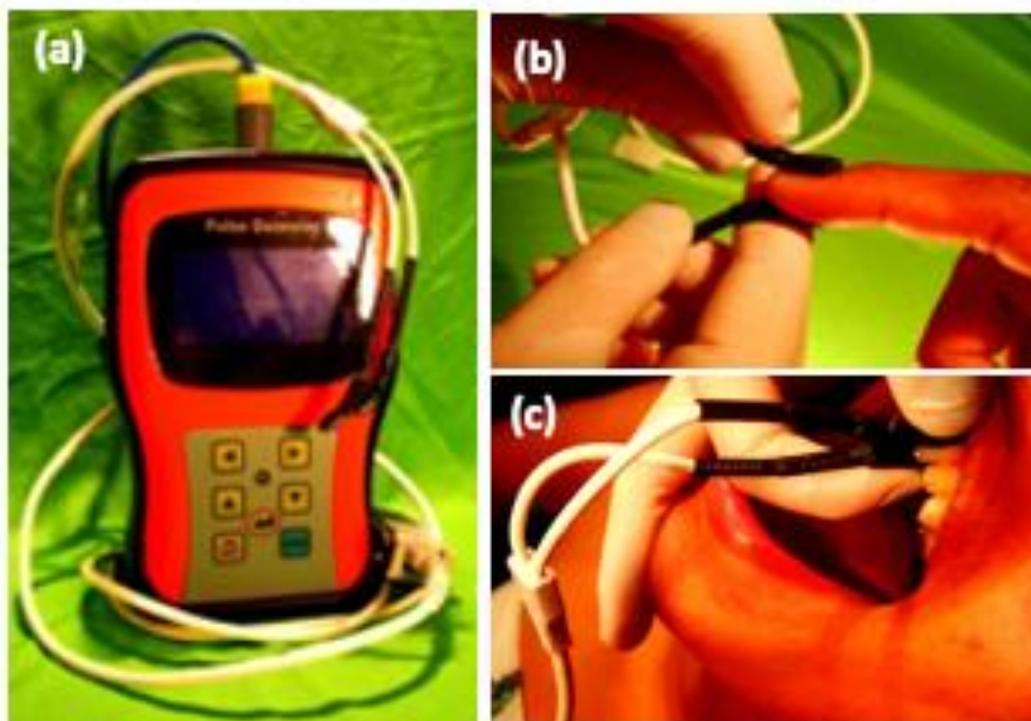
FONTE: COSTA S.A., RIBEIRO C.C.C., THOMAZ E.B.A.F., COSTA C.P.S., SOUZA S.F.C. Mechanisms underlying the adaptive pulp and jaw bone trabecular changes in sickle cell anemia. *Oral Dis* 2023; **29**: 786–92. (Imagem cedida pelos autores).

5.2 Necrose Pulpar Assintomática

Devido às características fisiopatológicas da doença, indivíduos com Anemia Falciforme parecem ser mais susceptíveis à necrose pulpar assintomática. Esse fenômeno tem sido observado em dentes livres de cárie, de doença periodontal e sem histórico de traumatismos dentários. Para confirmar essa hipótese, nosso grupo de pesquisa demonstrou em

um estudo de coorte, utilizando o Oxímetro de pulso adaptado a Odontologia (**Fig. 5.3**) e o teste de sensibilidade pulpar ao frio, que pessoas com Anemia Falciforme possuem um risco 8,33 vezes maior de apresentar necrose pulpar assintomática quando comparados à controles saudáveis², sendo os dentes superiores os mais susceptíveis, com exceção dos caninos⁸.

Figura 5.3 Oxímetro de pulso adaptado a Odontologia: (a) modelo MD300A com sensor tipo “Y”. (b) Sensores de diodo, um emite luz infra-vermelha e o outro receptor, captura o percentual de saturação de oxigênio arterial do dedo e (c) do dente.



FONTE: COSTA, C. P. S. Necrose Pulpar Assintomática em dentes hígidos de indivíduos com Anemia Falciforme: Investigando Causas e Necessidade de Tratamento (Tese de Doutorado). Programa de Pós-graduação em Odontologia. UFMA, São Luis-MA, 2018. (Imagem cedida pelo autor).

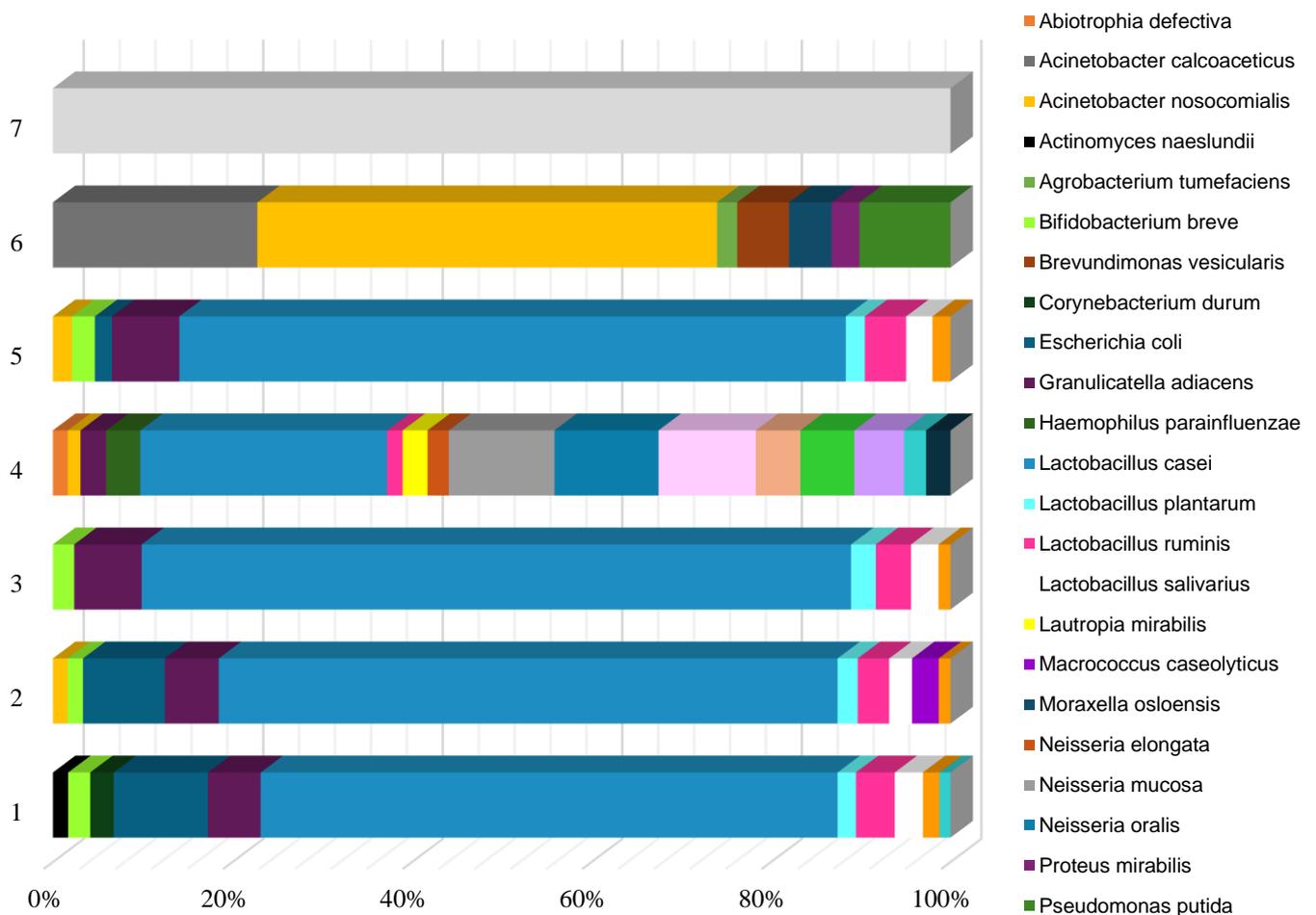
Nosso grupo de pesquisa também avaliou parâmetros clínicos, de imagem (tomografia computadorizada por feixe cônico) e microbiológicos (identificação de

DNA bacteriano por qPCR) em dentes hígidos com necrose pulpar de indivíduos com Anemia Falciforme. Nesse estudo, alterações de imagem (espessamento do

ligamento periodontal \leq 0,5 mm) foram observadas em três dos 22 dentes avaliados, entretanto não foram identificadas bactérias nos canais radiculares desses dentes⁹. Identificamos DNA bacteriano em cinco dos 22 dentes com necrose pulpar, mas

esse DNA era de bactérias não encontradas em infecções endodônticas primárias⁹. As bactérias identificadas são as responsáveis pelas infecções sistêmicas comuns nestes indivíduos (**Fig. 5.4**).

Figura 5.4 Percentual da abundância relativa das espécies bacterianas por amostra. Amostras 1 e 4: necrose pulpar por cárie (controles saudáveis positivos do estudo). Amostras 2, 3, 5, 6 e 7: necrose pulpar em dentes hígidos de indivíduos com anemia falciforme.



FONTE: COSTA, C. P. S. Necrose Pulpar Assintomática em dentes hígidos de indivíduos com Anemia Falciforme: Investigando Causas e Necessidade de Tratamento (Tese de Doutorado). Programa de Pós-graduação em Odontologia. UFMA, São Luis-MA, 2018. (Imagem cedida pelo autor).

Neste estudo, cinco dentes inferiores apresentaram diagnóstico de necrose pulpar falso-positivo, apesar da resposta negativa aos testes de sensibilidade

pulpar ao frio e vitalidade pulpar avaliada empregando o oxímetro de pulso adaptado à Odontologia. Atribuímos esse diagnóstico à resposta da polpa a formação de

trombos na região apical devido as crises vasoclusivas, induzindo metaplasia das células pulpare, e por conseguinte

metamorfose cálcica da polpa, reduzindo o espaço da câmara pulpar, ou mesmo obliterando-o (**Fig. 5 .5**).

Figura 5.5 Alterações adaptativas da polpa do tipo calcificação da câmara pulpar observadas em tomografia computadorizada por feixe cônico em um corte axial nos dentes 31 e 41 de paciente com anemia falciforme.



FONTE: COSTA, C. P. S. Necrose Pulpar Assintomática em dentes hígidos de indivíduos com Anemia Falciforme: Investigando Causas e Necessidade de Tratamento (Tese de Doutorado). Programa de Pós-graduação em Odontologia. UFMA, São Luis-MA, 2018. (Imagem cedida pelo autor).

Desta forma, podemos inferir que a **necrose pulpar em dentes hígidos de pessoas com Anemia Falciforme não ocorre devido a presença de bactérias⁹, e que esse fenômeno é decorrente da vasoclusão da microcirculação pulpar, o que pode resultar em lesões teciduais irreversíveis seguida da necrose pulpar asséptica em dentes hígidos⁹.**

Nossos resultados suportam a recomendação de que não há necessidade de tratamento endodôntico destes dentes, já que não há evidências de que o

tratamento endodôntico traria algum benefício para a saúde e qualidade de vida destes indivíduos. A partir desses novos conhecimentos propusemos modificações às diretrizes para o atendimento odontológico desses pacientes, recomendando como **Protocolo de Atendimento Odontológico para Pacientes com Anemia Falciforme** que seja realizada a preservação periódica clínica e imagenológica de dentes hígidos com necrose pulpar, no mínimo a cada seis meses, como estratégia

para o diagnóstico precoce de infecção de origem dental nesta população.

Em um outro estudo demonstramos ainda **alguns mecanismos biológicos subjacentes a presença da necrose pulpar assintomática em dentes hígidos, apontando que a necrose pulpar estava associada à presença de**

comorbidades, especialmente a lesões osteoarticulares e a um aumento na taxa de mortalidade¹⁰. Concluimos, portanto, que **a necrose pulpar assintomática pode ser considerada um marcador de letalidade da Anemia Falciforme**¹⁰.

SAIBA MAIS⁸:

O oxímetro de pulso, aparelho que verifica a porcentagem de saturação arterial de oxigênio no corpo, tem sido adaptado para utilização na Odontologia; especialmente, para estimar a vitalidade pulpar em diversas populações, como pacientes pediátricos, jovens vítimas de trauma dentário e adultos saudáveis. Nosso grupo de pesquisa utilizou de forma pioneira o oxímetro de pulso adaptado, para averiguar a saturação de oxigênio na polpa dentária em indivíduos com Anemia Falciforme. Nossos resultados mostraram que indivíduos com Anemia Falciforme quando comparados aos controles saudáveis, exibiram menor saturação de oxigênio nos dentes superiores, com sensibilidade pulpar confirmada pelo teste térmico a frio (gás diclorodifluorometano), exceto nos caninos.

Referências

- 1 Souza SFC, Carvalho HLCC, Costa CPS, Thomaz ÉBAF. Association of sickle cell haemoglobinopathies with dental and jaw bone abnormalities. *Oral Dis* 2018; **24**: 393–403.
- 2 Costa CPS, Thomaz EBAF, Souza SDFC. Association between Sickle Cell Anemia and Pulp Necrosis. *J Endod* 2013; **39**: 177–81.
- 3 Goga R, Chandler NP, Oginni AO. Pulp stones: A review. *Int Endod J* 2008; **41**: 457–68.
- 4 Consolaro A, Francischone LA, Consolaro RB, Intra JBG, Roldi A. Calcific metamorphosis and aseptic necrosis of the pulp: differential diagnosis of tooth discoloration. *Dent Press Endod* 2011; **1**: 11–20.
- 5 Consolaro A, Bernardini R. Metamorfose cálcica da polpa e necrose pulpar asséptica no planejamento ortodôntico. *R Dent Press Ortodon Ortop Facial* 2007; **12**: 21–3.
- 6 Sams DR, Thornton JB, Amamoo P a. Managing the dental patient with sickle cell anemia: a review of the literature. *Pediatr Dent* 1990; **12**: 316–20.
- 7 Costa SA, Ribeiro CCC, Thomaz EBAF, Costa CPS, Souza SDFC. Mechanisms underlying the adaptive pulp and jaw bone trabecular changes in sickle cell anemia. *Oral Dis* 2023; **29**: 786–92.
- 8 Souza SFC, Thomaz EBAF, Costa CPS. Healthy Dental Pulp Oxygen Saturation Rates in Subjects with Homozygous Sickle Cell Anemia: A Cross-Sectional Study Nested in a Cohort. *J Endod* 2017; **43**: 1997–2000.
- 9 Costa CPS, Alves MS, Lima-Neto LG, Valois EM, Monteiro-Neto V, Souza SFC. Is there bacterial infection in the intact crowns of teeth with pulp necrosis of sickle cell anaemia patients? A case series study nested in a cohort. *Int Endod J* 2021; **54**: 817–25.
- 10 Costa CPS, Thomaz ÉBAF, Ribeiro CCC, Souza SFC. Biological factors associating pulp necrosis and sickle cell anemia. *Oral Dis* 2020; **26**: 1558–65.



Imagem Freepik
Foto: Freepik
Freepik.com

CAPÍTULO 6

CONDIÇÃO PERIODONTAL DE INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Susilena Arouche Costa
Ana Regina Oliveira Moreira
Cyrene Piazero Silva Costa
Soraia de Fátima Carvalho Souza

Indivíduos com Anemia Falciforme vivem sob um estado inflamatório sistêmico crônico e de imunossupressão, sendo, consequentemente, mais susceptíveis às infecções ¹.

Além da imunossupressão e do estado inflamatório sistêmico crônico, esses indivíduos apresentam alterações ósseas maxilomandibulares, como a hiperplasia dos espaços medulares ^{2,3} que podem aumentar o risco de desenvolver doença periodontal ⁴. Cabe destacar que as doenças periodontais são desencadeadas pelo acúmulo de biofilme oral, que resulta em uma resposta inflamatória crônica nos tecidos periodontais de proteção e sustentação. A progressão da gengivite para periodontite depende da resposta imunoinflamatória do hospedeiro ⁵. Nesta linha de raciocínio, há plausibilidade biológica para presumirmos uma associação entre doenças periodontais e Anemia Falciforme. Vários estudos, incluindo aqueles conduzidos por nosso grupo de pesquisa, investigaram essa associação ^{4,6-10}, cujos achados serão discutidos a seguir:

6.1 Relação entre Anemia Falciforme e Doenças Periodontais

Seguindo a mesma linha de pensamento de outros pesquisadores que já vinham investigando a associação entre Anemia Falciforme e doença periodontal desde a década de 90, nosso grupo de

pesquisa, em um estudo de acompanhamento longitudinal, avaliou a condição periodontal dos indivíduos estudados por meio de vários parâmetros periodontais, tais como índice de placa, índice gengival, índice de cálculo, profundidade de sondagem clínica, nível de inserção clínica, recessão gengival, mobilidade dentária, envolvimento de furca e porcentagem de perda óssea alveolar ⁹. **Nenhum desses parâmetros investigados mostrou associação com a Anemia Falciforme.**

Recentemente, uma revisão sistemática reforçou nossos achados, avaliando 13 estudos e contabilizando 2.381 participantes. Os resultados mostraram que, em comparação aos indivíduos saudáveis, aqueles com doenças falciformes apresentaram alteração no índice gengival, mostrando maior inflamação gengival, sem alteração nos demais parâmetros periodontais ¹¹.

A inflamação sistêmica prolongada pode ser a explicação para a resposta inflamatória gengival exacerbada em indivíduos com Anemia Falciforme, mesmo sem diferença na quantidade de biofilme dentário, quando comparados aos indivíduos sem a doença ¹¹. Considerando que a inflamação gengival precede a periodontite, o avanço da idade pode colocar estes indivíduos sob risco de desenvolver periodontite. Nesta perspectiva, mais estudos observacionais, com melhor

delineamento, são necessários para esclarecer essas relações ¹¹.

Mas como explicar a falta de associação entre Anemia Falciforme e periodontite nos estudos, já que parece óbvio supor que o indivíduo com Anemia Falciforme seja susceptível à periodontite, considerando o caráter infeccioso que desencadeia a doença periodontal e o papel da resposta inflamatória na destruição dos tecidos periodontais de suporte?

O contexto da relação entre doença periodontal e Anemia Falciforme é complexo e requer uma análise cuidadosa das variáveis e dos indivíduos incluídos nestes estudos.

Primeiro, pacientes diagnosticados com alterações hematológicas (doenças falciformes) são normalmente incluídos em um programa terapêutico que inclui acompanhamento odontológico periódico, controle profissional do biofilme bacteriano e incentivos para higiene oral ^{9,11}. Para confirmar essa hipótese nosso grupo de pesquisa avaliou de forma retrospectiva os registros de dados secundários dos pacientes com Anemia Falciforme assistidos no setor de Odontologia da Supervisão de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão (HEMOMAR) ¹².

Figura 6.1 Caso de gengivite, caracterizado por inflamação gengival induzida pelo acúmulo de biofilme bacteriano. Esta condição ocorre quando a higiene bucal não é adequada, resultando em edema, eritema e sangramento gengival. A gengivite é o estágio inicial das doenças periodontais e pode ser revertida com controle adequado do biofilme e cuidados profissionais regulares.



FONTE: Fotos cedidas pela autora, Profa Dra Ana Regina Oliveira Moreira (Professora Adjunta da disciplina de Periodontia do Curso de Odontologia da UFMA).

A partir desses dados, concluiu-se que, de uma amostra de 574 prontuários,

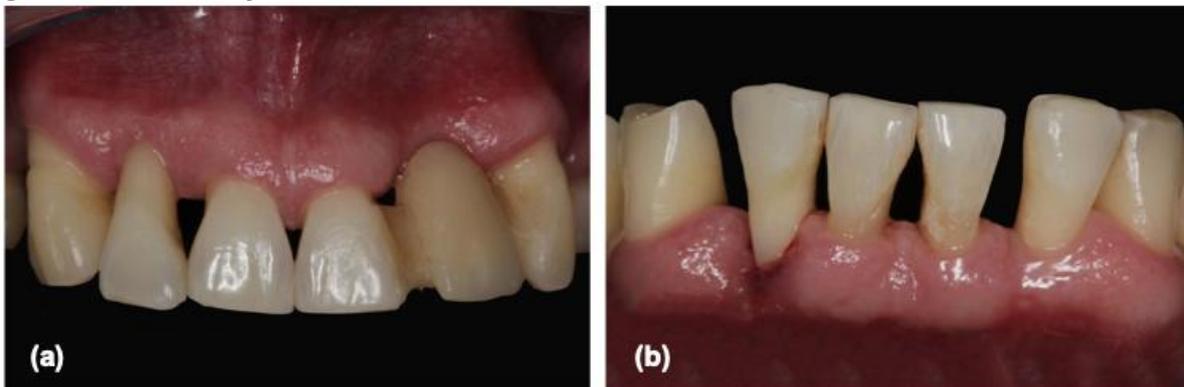
apenas 11,5% desses pacientes tiveram alguma alteração periodontal e foram

submetidos a algum tipo de procedimento periodontal básico, o que pode ser considerado uma medida indireta do perfil de saúde periodontal dessa população ¹². Assim, sabendo que as doenças periodontais se iniciam como uma resposta inflamatória dos tecidos gengivais ao acúmulo de placa bacteriana durante dias ou semanas, sem interrupção ou remoção (**Fig. 6.1**) ^{13,14}, o controle rigoroso do biofilme dentário pode minimizar o risco de desenvolver periodontite.

Nosso grupo de pesquisa confirmou em estudo observacional que

indivíduos com Anemia Falciforme assistidos pela HEMOMAR recebem cuidados odontológicos periodicamente ⁹. Isto pode justificar a ausência de associação entre Anemia Falciforme e doenças periodontais em nossos estudos, já que níveis adequados de higiene bucal mantidos profissionalmente podem ser eficazes na prevenção de doenças periodontais em crianças e adultos ¹⁵. **Assim, fica claro a importância dos cuidados odontológicos nesta população, desde a infância, para prevenção das doenças periodontais.**

Figura 6.2 Caso de periodontite, uma condição que resulta na destruição dos tecidos de suporte do dente, com perda de inserção periodontal e perda óssea alveolar. Para que a periodontite se desenvolva, é necessário um indivíduo susceptível, já que a resposta imunoinflamatória frente à presença de bactérias no biofilme desempenha um papel crucial na progressão da doença.



Fonte: Fotos cedidas pela autora, Profa Dra Ana Regina Oliveira Moreira (Professora Adjunta da disciplina de Periodontia do Curso de Odontologia da UFMA).

Ademais, sabemos que necessariamente há o envolvimento de bactérias para o estabelecimento das doenças periodontais e que a destruição dos tecidos periodontais depende da resposta imunoinflamatória do hospedeiro ¹⁶ (**Fig. 6.2**).

Neste ponto, destaca-se que indivíduos com Anemia Falciforme fazem uso de fármacos como Ácido Fólico e Hidroxiuréia para controle das manifestações clínicas da doença. A suplementação dietética de 2 mg de ácido fólico sistêmico

aumentou a resistência da gengiva à irritantes locais, levando a uma redução na inflamação gengival ao longo de um período experimental de 30 dias ¹⁷. Há evidências de que a utilização da Hidroxiuréia resulta na diminuição da adesividade das células falciformes ao endotélio vascular e na diminuição da expressão de citocinas inflamatórias ¹⁸. Assim, especulamos que o uso destas medicações pode ser um fator de proteção para as doenças periodontais nesta população, embora nenhum estudo tenha testado essa hipótese.

Por fim, um aspecto crucial a considerar é a faixa etária dos participantes nos estudos disponíveis. Em sua maioria, esses estudos envolveram crianças, adolescentes e adultos jovens, refletindo as limitações impostas pela própria fisiopatologia da Anemia Falciforme, que frequentemente reduz a expectativa de vida dos indivíduos afetados. Esta restrição temporal pode explicar em parte a falta de associação evidente entre doenças periodontais e Anemia Falciforme nessas análises ¹⁹. É importante ressaltar que o envelhecimento é reconhecido como um fator de risco significativo para doenças periodontais na população em geral. A natureza crônica da inflamação e infecção associadas à doença periodontal contribui para manifestações clínicas progressivas, como perda óssea alveolar, perda de inserção clínica e recessão gengival, que são cumulativas ao longo do tempo ²⁰.

Portanto, a ausência de associação entre Anemia Falciforme e periodontite pode ser explicada pela falta de tempo suficiente para o desenvolvimento dessas complicações em indivíduos mais jovens.

Corroborando com essa argumentação, um estudo do tipo caso-controle mostrou agravos na saúde periodontal em indivíduos com Anemia Falciforme acima de 40 anos de idade ²¹. Esses resultados sugerem que, à medida que as pessoas com Anemia Falciforme atingem idades mais avançadas, o risco de complicações periodontais pode aumentar substancialmente, indicando a necessidade de intervenções preventivas específicas nessa população.

6.2 Sobrecarga de Ferro e a Condição Periodontal

Embora a maioria dos estudos não tenha encontrado associação entre Anemia Falciforme e as doenças periodontais, atenção especial deve ser dada às pessoas submetidas a transfusões sanguíneas recorrentes. A transfusão sanguínea é amplamente empregada no tratamento das manifestações clínicas da Anemia Falciforme ^{22,23}, especialmente pela eficácia na redução de eventos como acidente vascular cerebral, síndrome do abdômen agudo e crises vasoclusivas ²³. No entanto, é importante ressaltar que, embora a terapia transfusional reduza a

morbidade associada às doenças falciformes, ela frequentemente resulta em sobrecarga (*overload*) de ferro nesses pacientes ²².

A sobrecarga de ferro é um fator determinante para a morbidade e mortalidade da doença falciforme ^{25,26}. O acúmulo de ferro no organismo é potencialmente prejudicial porque o ferro livre catalisa espécies altamente reativas de oxigênio, aumentando o estresse oxidativo e podendo resultar em disfunção de órgãos como fígado, coração e órgãos endócrinos ²⁷. Na cavidade bucal, o aumento sérico de ferro pode aumentar a susceptibilidade dessa população às doenças periodontais.

Nesse contexto, ainda buscando compreender a relação entre Anemia

Falciforme e as doenças periodontais, nosso grupo de pesquisa conduziu um estudo de série de casos. Nele, observamos que indivíduos com Anemia Falciforme e com saturação de transferrina elevada (>45%) apresentaram pior estado (*status*) periodontal ¹⁰. Resultado similar foi encontrado em um estudo do tipo caso-controle em que maiores níveis de ferritina sérica correlacionaram com maior número de sítios com profundidade de sondagem $\geq 6\text{mm}$ ²¹. **Esses achados jogam uma nova luz sobre o nosso entendimento desse fenômeno, pois sugerem que altos níveis de ferro podem impactar na extensão da periodontite e na taxa de progressão da perda óssea alveolar nessa população.**

SAIBA MAIS ¹⁰:

A transferrina é uma proteína que transporta o ferro no sangue. Saturação de transferrina maior que 45% pode indicar uma condição de **sobrecarga de ferro**, na qual o corpo tem níveis excessivos de ferro circulante. Pacientes com saturação de transferrina >45% apresentaram 1,5 vezes mais chance de ter sítios com perda de inserção clínica $\geq 3\text{mm}$; 4 vezes mais chance de ter sítios com perda de inserção clínica $\geq 5\text{mm}$; 2,7 vezes mais chance de ter sítios com profundidade de sondagem $\geq 4\text{mm}$; 5 vezes mais chance de ter sítios com profundidade de sondagem $\geq 6\text{mm}$ e 4 vezes mais chances de ter rápida progressão da doença periodontal.

O ferro pode desempenhar um papel crucial no desenvolvimento das doenças periodontais, porque além de ser um fator de crescimento essencial e regulador da virulência de patógenos periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Prevotella intermedia*^{28,29}, também é fundamental para a diferenciação celular normal do ligamento periodontal humano³⁰. Além disso, a sobrecarga de ferro tem um impacto negativo no processo de remodelação do osso alveolar^{31,32}, ocasionando osteopenia e osteoporose³³, o que pode aumentar a suscetibilidade às doenças periodontais. Essas interações destacam a importância de considerar o equilíbrio do ferro no contexto do manejo das doenças periodontais em indivíduos com Anemia Falciforme.

Nosso grupo de pesquisa revela, de forma inédita, que a condição periodontal de indivíduos com Anemia Falciforme pode ser prejudicada pela idade e sobrecarga de ferro, mas também pode melhorar com assistência médico-odontológica regular. Isso destaca a importância de uma abordagem integrada, com monitoramento da saúde bucal, controle dos níveis de ferro e intervenções preventivas e terapêuticas, especialmente para quem recebe transfusões frequentes. Tais práticas ajudam a reduzir os riscos de doenças periodontais e melhoram a saúde bucal e a qualidade de vida desses pacientes a longo prazo.

Referências

- 1 Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; **376**: 2018–31.
- 2 Neves FS, Passos CP, Oliveira-Santos C, *et al.* Correlation between maxillofacial radiographic features and systemic severity as sickle cell disease severity predictor. *Clin Oral Investig* 2012; **16**: 827–33.
- 3 Souza SFC, Carvalho HLCC, Costa CPS, Thomaz ÉBAF. Association of sickle cell haemoglobinopathies with dental and jaw bone abnormalities. *Oral Dis* 2018; **24**: 393–403.
- 4 Mahmoud MO, Ghandour IA, Attalla B. Association between sickle cell anaemia and periodontal diseases among 12- to 16-year-old Sudanese children. *Oral Health Prev Dent* 2013; **11**: 375–81.
- 5 Lang NP, Bartold PM. Periodontal health. *J Clin Periodontol* 2018; **45**: S9–16.
- 6 Arowojolu MO, Savage KO, Aken'ova YA. Periodontal disease in homozygous HBSS adolescent Nigerians. *Afr J Med Med Sci* 1996; **25**: 261–4.
- 7 Arowojolu MO. Periodontal probing depths of adolescent sickle cell anaemic (SCA) Nigerians. *J Periodontal Res* 1999; **34**: 62–4.
- 8 Benoist HM, Seck Diallo A, Diop S, *et al.* Periodontal conditions in young sickle cell anemia Senegalese patients. *Dakar Med* 2008; **53**: 91–8.
- 9 Carvalho HLCC, Thomaz EBAF, Alves CMC, Souza SFC. Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. *J Periodontal Res* 2016; **51**: 622–9.
- 10 Costa SA, Moreira ARO, Costa CPS, Carvalho SSF. Iron overload and periodontal status in patients with sickle cell anaemia: A case series. *J Clin Periodontol* 2020; **47**: 668–75.
- 11 Silva BB, Pontes AEF, Lemos CAA, Ortega RM. Association between sickle cell disease and periodontal disease: A systematic review. *J Periodontal Res* 2023. DOI:10.1111/JRE.13129.
- 12 Costa CPS, Aires BTC, Thomaz EBAF, Souza SFC. Dental care provided to sickle cell anemia patients stratified by age: A population-bases study in Northeastern Brazil. *Eur J Dent* 2016; **10**:356-60
- 13 Lindhe J, Rylander H. Experimental gingivitis in young dogs. *Scand J Dent Res* 1975; **83**: 314–26.
- 14 Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 1965; **36**: 177–87.
- 15 Tonetti MS, Eickholz P, Loos BG, *et al.* Principles in prevention of periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 2015; **42**: S5--S11.
- 16 Pihlstrom BL, Tabak L. The National Institute of Dental and Craniofacial Research: research for the practicing dentist. *J Am Dent Assoc* 2005; **136**: 728–37.
- 17 Vogel RI, Fink RA, Schneider LC, Frank O, Baker H. The Effect of Folic Acid on Gingival Health. *J Periodontol* 1976; **47**: 667–8.
- 18 Lanaro C, Franco-Penteado CF, Albuquerque DM, Saad STO, Conran N, Costa FF. Altered levels of cytokines and inflammatory mediators in plasma and leukocytes of sickle cell anemia patients and effects of hydroxyurea therapy. *J Leukoc Biol* 2009;

85: 235–42.

- 19 Araujo A. Complications and life expectancy in sickle cell disease: the greatest challenge. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; **32**: 345–9.
- 20 Van Dyke TE, Dave S. Risk Factors for Periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005; **7**: 3–7.
- 21 Davidopoulou S, Pikilidou M, Yavropoulou MP, Kalogirou TE, Zebekakis P, Kalfas S. Aggravated Dental and Periodontal Status in Patients with Sickle Cell Disease and Its Association with Serum Ferritin. *J Contemp Dent Pract* 2021; **22**: 991–7.
- 22 Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology* 2013; **2013**: 439–46.
- 23 Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al.* Management of Sickle Cell Disease. *JAMA* 2014; **312**: 1033.
- 24 Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **8**: CD012082.
- 25 Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; **38**: 30–6.
- 26 Fung EB, Harmatz P, Milet M, *et al.* Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am J Hematol* 2007; **82**: 255–65.
- 27 Pantarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med* 2005; **26**: 299–312.
- 28 Byrne DPP, Potempa J, Olczak T, Smalley JW. Evidence of mutualism between two periodontal pathogens: co-operative haem acquisition by the HmuY haemophore of *Porphyromonas gingivalis* and the cysteine protease interpain A (InpA) of *Prevotella intermedia*. *Mol Oral Microbiol* 2013; **28**: 219–29.
- 29 Goulet V, Britigan B, Nakayama K, Grenier D. Cleavage of human transferrin by *Porphyromonas gingivalis* gingipains promotes growth and formation of hydroxyl radicals. *Infect Immun* 2004; **72**: 4351–6.
- 30 Hou J, Yamada S, Kajikawa T, *et al.* Iron plays a key role in the cytodifferentiation of human periodontal ligament cells. *J Periodontal Res* 2014; **49**: 260–7.
- 31 He Y-F, Ma Y, Gao C, *et al.* Iron overload inhibits osteoblast biological activity through oxidative stress. *Biol Trace Elem Res* 2013; **152**: 292–6.
- 32 Tsay J, Yang Z, Ross FP, *et al.* Bone loss caused by iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood* 2010; **116**: 2582–9.
- 33 Sadat-Ali M, Sultan O, Al-Turki H, Alelq A. Does high serum iron level induce low bone mass in sickle cell anemia? *BioMetals* 2011; **24**: 19–22.

Imagem Freepik
Foto: Freepik
Freepik.com



CAPÍTULO 7

ALTERAÇÕES ÓSSEAS MAXILOMANDIBULARES EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Susilena Arouche Costa
Cyrene Piazero Silva Costa
Soraia de Fátima Carvalho Souza

Dentre as complicações clínicas associadas à Anemia Falciforme, as principais são aquelas que ocorrem nos tecidos ósseos. Essas complicações podem manifestar-se em qualquer sítio anatômico do esqueleto, incluindo o complexo maxilomandibular.

7.1 Alterações do padrão trabecular ósseo dos maxilares

Algumas das alterações que podem ser observadas radiograficamente nos maxilares desses pacientes é a diminuição da radiodensidade óssea maxilar e mandibular, bem como a formação de um padrão trabecular grosseiro descrito como “em forma de escada” ou em “teia de aranha” (Fig. 7.1).

Alguns estudos já apontaram maior susceptibilidade de pacientes com Anemia Falciforme à essas alterações maxilomandibulares ¹⁻³. A prevalência de diminuição da densidade óssea foi 57% e a prevalência do padrão trabecular “em forma de escada” foi de 30% nessa população, conforme demonstrado por uma revisão sistemática e metanálise ⁴. Um estudo conduzido por nosso grupo de pesquisa demonstrou que as alterações do trabeculado ósseo dos maxilares, descritas como em “formato de escada” ou como “teia de aranha”, embora não sejam consideradas sinal patognomônico da doença, parecem ser 2,17 vezes mais prevalentes nesses indivíduos quando comparados ao grupo controle sem a doença ⁵.

Figura 7.1 Padrão radiográfico de alterações ósseas da mandíbula em indivíduos com anemia falciforme. (A) Aparência de osso trabecular normal na área de molares. (B) Padrão “em forma de escada” nas áreas de pré-molares e molares (setas). (C) Padrão em “teia de aranha” nas áreas de pré-molares e molares (setas).



FONTE: CARVALHO H.L.C.C., ROLIM J.Y.S., THOMAZ E.B.A.F., SOUZA S.F.C. Are dental and jaw changes more prevalent in a Brazilian population with sickle cell anemia? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; **124**: 76–84. (Imagem cedida pelos autores).

radiograficamente por uma área circular radiopaca bem circunscrita ⁴ (**Fig. 7.2**).

Embora a literatura relate a ocorrência de osteomielite nos maxilares de pessoas com Anemia Falciforme, tais observações foram feitas apenas a partir de estudos do tipo relatos de casos ⁴. Ratificando isso, uma revisão de literatura demonstrou que já foram publicados cerca de 65 casos de osteomielite em pessoas com Anemia Falciforme ⁸. A faixa etária dos casos relatados nessa revisão foi de 16 a 36 anos, com maior predileção por homens, propensão para a área posterior da mandíbula e comumente associada a um episódio recente de crise falcêmica, antes do início dos sintomas ⁸. Assim, as osteomielites resultam de infartos ósseos e isquemia oriundos das crises vasoclusivas que criam condições favoráveis para o crescimento e proliferação de bactérias, especialmente na mandíbula por ser menos vascularizada em comparação com a maxila ⁸.

7.3 Articulação temporomandibular

Modificações morfológicas nos côndilos mandibulares de indivíduos com Anemia Falciforme também têm sido relatadas ⁹. Foi constatado por meio de tomografias computadorizadas que os homens são mais propensos a ter menor altura dos côndilos mandibulares; e as mulheres são

mais propensas à erosão e achatamento da superfície óssea condilar. A menor altura do côndilo mandibular em homens pode contribuir para o posicionamento mais retrusivo da mandíbula neste grupo ⁹.

7.4 Má-oclusão

Indivíduos com Anemia Falciforme geralmente sofrem de hiperplasia e expansão compensatória da medula óssea, graças à produção compensatória de glóbulos vermelhos. Esse fenômeno pode resultar em alterações ósseas, inclusive nas estruturas craniofaciais².

Acredita-se que alterações nas estruturas ósseas craniofaciais sejam fatores que contribuem para o desenvolvimento da má-oclusão dentária ^{2,10}. Um estudo relatou depressão da ponte nasal, crescimento excessivo da face média resultando em protrusão maxilar ¹¹. **Ao avaliar 93 indivíduos com Anemia Falciforme e 186 indivíduos sem a doença, nosso grupo de pesquisa identificou que indivíduos com Anemia Falciforme apresentaram mais chance de perda dentária anterior, espaçamento anterior, overjet, mordida cruzada anterior e mordida aberta. Assim, mostramos que a Anemia Falciforme é um fator de risco para o desenvolvimento de má-oclusão moderada e grave ¹⁰.**

SAIBA MAIS ³:

As alterações ósseas no complexo maxilomandibular apresentadas aqui podem impactar diretamente no planejamento do tratamento odontológico para pacientes com Anemia falciforme. Recomendamos que o dentista avalie a condição óssea desses pacientes antes de planejar o tratamento odontológico. Ratificando essa assertiva, o aumento nos espaços da medula óssea e menos estrutura trabecular complexa na mandíbula, podem dificultar ou mesmo impedir, por exemplo, a formação de osso na interface de um implante osseointegrado e afetar o prognóstico do tratamento.

Referências

- 1 Arowojolu MOO, Savage KO. Alveolar bone patterns in sickle cell anemia and non-sickle cell anemia adolescent Nigerians: a comparative study. *J Periodontol* 1997; **68**: 225–8.
- 2 Costa CPS, Carvalho HLCC de, Thomaz EBAF, *et al.* Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; **34**: 60–3.
- 3 Carvalho HLCC, Rolim JYS, Thomaz ÉBAF, Souza SFC. Are dental and jaw changes more prevalent in a Brazilian population with sickle cell anemia? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017; **124**: 76–84.
- 4 Costa TMP, Nascimento MCC, Peralta-Mamani M, Rubira-Bullen IRF, Junqueira JLC, Soares MQS. Prevalence of orofacial alterations in patients with sickle-cell disease: Systematic review and meta-analysis. 2023; **135**: 642–60.
- 5 Souza SFC, De Carvalho HLCC, Costa CPS, Thomaz ÉBAF. Association of sickle cell haemoglobinopathies with dental and jaw bone abnormalities. *Oral Dis* 2018; **24**: 393–403.
- 6 Neves FS, Passos CP, Oliveira-Santos C, *et al.* Correlation between maxillofacial radiographic features and systemic severity as sickle cell disease severity predictor. *Clin Oral Investig* 2012; **16**: 827–33.
- 7 Costa SA, Ribeiro CCC, Thomaz EBAF, Costa CPS, Souza SFC. Mechanisms underlying the adaptive pulp and jaw bone trabecular changes in sickle cell anemia. *Oral Dis* 2023; **29**: 786–92.
- 8 Mahendran K, Wali R, Patel V. Sickle cell osteomyelitis: A novel approach and review of the literature. *Oral Surg* 2021; **14**: 365–70.
- 9 Almeida V de SM, Barbosa I da S, Bittencourt MA V., *et al.* Three-Dimensional Tomographic Analysis of the Mandibular Condyle in People with Sickle Cell Disease. *Eur J Dent Oral Heal* 2023; **4**: 1–4.
- 10 Costa CPS, Carvalho HLCC, Souza SFC, Thomaz EBAF. Is sickle cell anemia a risk factor for severe dental malocclusion? *Braz Oral Res* 2015; **29**: 1–7.
- 11 Javed F, Correa FOB, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Orofacial manifestations in patients with sickle cell disease. *Am J Med Sci* 2013; **345**: 234–7.

UNIDADE III

ATENÇÃO ODONTOLÓGICA E QUALIDADE DE VIDA

Os três capítulos que compõem esta unidade descrevem as estratégias preventivas e terapêuticas para minimizar as complicações clínicas da doença, bem como os cuidados profissionais necessários durante o atendimento odontológico e a autopercepção das pessoas sobre os aspectos multidimensionais da Anemia Falciforme que podem impactar na sua qualidade de vida.

Imagem Freepik
Foto: Freepik
Freepik.com



CAPÍTULO 8

ABORDAGENS PREVENTIVAS E TERAPÊUTICAS PARA AS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME

Cyrene Piazero Silva Costa
Susilena Arouche Costa
Marcia Pereira Alves dos Santos
Soraia de Fátima Carvalho Souza

A Anemia Falciforme é uma condição que exige cuidados específicos para minimizar suas complicações. A adoção de medidas preventivas é essencial para promover a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. A seguir, são apresentadas algumas orientações sobre prevenção e tratamento que podem auxiliar no manejo clínico da doença ^{1,2}:

- **Nutrição adequada:** ter acesso a uma alimentação saudável e equilibrada.

- **Prevenção e tratamento de infecções:** realizar a profilaxia, diagnóstico e tratamento precoce de infecções, com destaque para a profilaxia com penicilina, que ajuda a diminuir o risco das infecções pneumocócicas.

- **Hidratação adequada:** manter uma boa hidratação, evitando exposição a condições climáticas adversas.

- **Imunização:** além do esquema tradicional de vacinação, as crianças com Anemia Falciforme devem receber vacinas específicas, como anti-Hepatite B, antipneumocócica e anti-hemofílica.

- **Suplementação de Ácido Fólico:** a prescrição de ácido fólico é fundamental para apoiar a maturação e a produção eficiente de glóbulos vermelhos.

Além dessas medidas preventivas, o tratamento da Anemia Falciforme pode incluir o **uso da Hidroxiuréia**, primeira opção de medicamento, **transfusões**

sanguíneas e transplante de medula óssea ³.

A **Hidroxiuréia** é considerada um agente quimioterapêutico capaz de aumentar os níveis de hemoglobina fetal, melhorando, assim, a severidade do curso clínico da doença e os parâmetros hematológicos. Esse medicamento é capaz de reduzir a frequência e a intensidade das crises de dor, a duração das internações hospitalares, o número de transfusões necessárias, além de diminuir em 50% a ocorrência de episódios de síndrome torácica aguda, que é a principal causa de morte em pacientes com Anemia Falciforme ².

A **Hidroxiuréia** foi aprovada para utilização no tratamento da Anemia Falciforme em 1999 pela FDA (*Food and Drug Administration*). No Brasil, a Hidroxiuréia foi incluída nos protocolos de tratamento das doenças falciformes (Anemia Falciforme, talassemia HbS β , HbSD, HbSC) por meio da portaria de nº 872 do Ministério da Saúde (MS), em 06 de novembro de 2002. Em 2010, a portaria nº 55/MS ampliou o uso desse medicamento para crianças.

Apesar da implementação da **Hidroxiuréia** reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas crônicas, cerca de 90% dos adultos com Anemia Falciforme recebem pelo menos uma transfusão sanguínea durante a vida. As

transfusões sanguíneas podem ser realizadas na fase aguda ou crônica da doença. A **transfusão sanguínea na fase aguda** é realizada para se obter benefícios imediatos, como aumento da capacidade de transporte de oxigênio e melhora do fluxo sanguíneo. As **transfusões na fase crônica**, são realizadas com certa periodicidade, e ajudam a prevenir complicações a longo prazo, substituindo hemácias falciformes rígidas por células normais, e suprimindo a formação de hemácias falciformes ³.

Cabe destacar que, embora a terapia de transfusão de sangue reduza a mortalidade da Anemia Falciforme, muitas vezes pode resultar em **sobrecarga sistêmica de ferro** ⁴. O acúmulo de ferro no organismo, como já discutido em capítulo anterior, é potencialmente prejudicial, porque o ferro livre catalisa espécies de oxigênio altamente reativas, aumenta o *stress* oxidativo, levando à disfunção de órgãos como fígado, coração e órgãos endócrinos ⁴.

Atualmente, o tratamento mais eficaz para pessoas com Anemia Falciforme é o **transplante de medula óssea**. A maioria dos transplantes de células

estaminais bem-sucedidos tem se limitado a procedimentos em crianças, por meio da utilização de condicionamento mieloablativo e de irmãos doadores totalmente compatíveis. Apesar dessa modalidade de terapia apresentar uma taxa de sobrevivência global de 90%, o transplante de células estaminais tem aplicação restrita, porque apenas 10-20% das pessoas têm irmãos doadores compatíveis não afetados. Além disso, a mortalidade relacionada com o transplante e a toxicidade a longo prazo, particularmente no que diz respeito à infertilidade, permanecem como preocupações após o procedimento ³.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde, por meio da Portaria nº 1.321, de 21 de dezembro de 2015, incluiu no Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes, a indicação de transplante alogênico com doador aparentado de medula óssea, sangue periférico ou sangue de cordão umbilical, com regime mieloablativo, para o tratamento da Anemia Falciforme ⁵. As indicações para realização do transplante de medula óssea, conforme a portaria, estão dispostas no **Quadro 8.1**.

Quadro 8.1 Indicações para realização do transplante de medula óssea para tratamento da anemia falciforme.

Paciente com até 16 anos de idade com doença falciforme homozigótica tipo S ou talassemia beta tipo S (Sbeta) em uso de Hidroxiuréia que apresente pelo menos uma das seguintes condições:
a. Alteração neurológica por acidente vascular cerebral, alteração neurológica que persista por mais de 24 horas ou alteração na avaliação de imagem;
b. Doença cerebrovascular associada à Anemia Falciforme;
c. Mais de duas crises vasclusivas graves (incluindo Síndrome Torácica Aguda) no ano anterior;
d. Mais de um episódio de priapismo;
e. Presença de mais de dois anticorpos em pacientes submetidos à hipertransfusão ou de um anticorpo de alta frequência;
f. Osteonecrose em mais de uma articulação.

FONTE: Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.321, de 21 de dezembro de 2015. Diário Oficial da União, Seção 1, Brasília (DF), 22 dez 2015.

O transplante de medula óssea é a opção de tratamento mais eficaz, mas muitas pessoas não têm acesso a doadores compatíveis. No entanto, atualmente, a terapia genética CRISPR-Cas9 está trazendo esperança para essas pessoas. O tratamento da Anemia Falciforme com a CRISPR-Cas9 envolve a reativação da produção da hemoglobina fetal $\alpha 2\gamma 2$, por meio da inativação de genes e proteínas responsáveis por reprimir essa produção. Em um estudo de fase I/II, três participantes com Anemia Falciforme grave foram acompanhados durante o uso do produto de terapia celular experimental OTQ923.

Embora tenha sido observado uma melhora nos níveis hematológicos e na redução dos sintomas da doença todos os participantes ainda apresentavam uma forma leve e contínua de hemólise. Isso sugere que os níveis de hemoglobina fetal nas hemácias ainda não foram suficientes para inibir completamente a polimerização da hemoglobina S, indicando que o tão almejado controle da doença não foi ainda alcançado. Entretanto, os autores do estudo identificaram o que pode ser aprimorado em novos estudos, apontando um futuro promissor para o tratamento das pessoas com Anemia Falciforme ⁶.

Referências

- 1 Galacteros F. Physiopathological basis of sickle cell disease, management and current therapeutics. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94**: 77–9.
- 2 Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, *et al.* Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 939–55.
- 3 Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet* 2017; **390**: 311–23.
- 4 Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology* 2013; **2013**: 439–46.
- 5 **Brasil. Ministério da Saúde.** Portaria nº 1.321, de 21 de dezembro de 2015. Diário Oficial da União, Seção 1, Brasília (DF), 22 dez 2015.
- 6 Sharma A, Boelens J-J, Cancio M, *et al.* CRISPR-Cas9 Editing of the HBG1 and HBG2 Promoters to Treat Sickle Cell Disease. *NE*

Imagem Freepik
Foto: ASphotofamily
Freepik.com

CAPÍTULO 9

CUIDADOS DURANTE O ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO ÀS PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME

Cyrene Piazero Silva Costa
Susilena Arouche Costa
Marcia Pereira Alves dos Santos
Soraia de Fátima Carvalho Souza

Um tratamento odontológico inadequado e infecções bucais podem desencadear crises falcêmicas ¹. Portanto, é crucial que cirurgiões-dentistas adotem medidas especiais ao atender pessoas com Anemia Falciforme para garantir sua segurança e bem-estar. Na sequência, descrevemos os cuidados a serem seguidos e as razões para sua adoção:

- **Regime preventivo odontológico rigoroso:** Recomenda-se visitas ao cirurgião-dentista desde a primeira infância e *check-ups* odontológicos regulares ^{2,3}. Isso ajuda a prevenir problemas dentários que podem desencadear as complicações sistêmicas da doença.

- **Anamnese completa:** Etapa fundamental para a atenção odontológica com qualidade, uma vez que as manifestações clínicas e complicações sistêmicas da Anemia Falciforme podem influenciar o planejamento do tratamento odontológico de rotina ².

- **Consultar o médico do paciente:** Em todos os casos e, em especial, para casos em que o paciente não esteja estável, é fundamental que o cirurgião-dentista consulte o médico responsável pelo paciente ^{2,3}. Isso garante que o tratamento dentário seja realizado com segurança.

Assim, é importante que o cirurgião-dentista verifique os níveis de hemoglobina (g/dL) das pessoas com Anemia

Falciforme antes do início de qualquer intervenção odontológica. Geralmente, elas têm níveis de hemoglobina abaixo do padrão normal, mas, é importante saber que essa condição não sugere instabilidade da doença. O **Quadro 9.1** ilustra a diversidade genotípica e os níveis correspondentes de hemoglobina.

- **Tratamento odontológico durante as crises falcêmicas:** Pacientes em crise são considerados instáveis e devem ser submetidos apenas a tratamentos odontológicos paliativos ². Isso evita complicações graves.

- **Profilaxia Antibiótica para Pacientes Hipoesplênicos ou Esplenectomizados:** Pacientes nessas condições são considerados imunodeprimidos e, quando necessitarem de tratamento odontológico devem receber profilaxia antibiótica, conforme as diretrizes da AHA (*American Heart Association*) ^{5,6}.

- **Sedação com óxido nitroso/oxigênio:** Para o manejo da ansiedade em pacientes com Anemia Falciforme, a sedação por inalação de óxido nitroso/oxigênio é a escolha segura, pois a concentração de oxigênio usada é maior que a do ar ambiente (70%). Após o uso, é essencial administrar 100% de oxigênio por cinco minutos para evitar hipóxia por difusão ^{2,3}.

Quadro 9.1 Variabilidade genotípica das doenças falciformes e respectivos níveis de hemoglobina (g/dL).

Condição sistêmica	Genótipo	Ciclo de vida	Hemoglobina g/dl
Normalidade	AA	Nascido a termo	13,5 a 18,5
		02 a 06 meses	9,5 a 13,5
		06 meses a 06 anos	11,0 a 14,00
		06 a 12 anos	11,5 a 15,5
		Homens adultos	13,0 a 17,0
		Mulheres não grávidas	12,0 a 15,0
		Gestantes (0-12 semanas)	11,0 a 14,0
		Gestantes (13-28 semanas)	10,5 a 14
		Gestantes (29 semanas ao nascimento)	11,0 a 14,0
Doenças Falciformes	SS		6,0 a 9,0
	Sβ0-thalassemia		7, 0 a 9,0
	Sβ+thalassemia		9,0 a 12,0
	SC		9,0 a 14,0

FONTE: SILVA, N. C. Colonização oral por *Candida* spp. em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão de literatura. Monografia (Monografia em Odontologia) - UFRJ, Rio de Janeiro, 2016 ⁴.

- **Evitar sedação com benzodiazepínicos:** Deve-se evitar a sedação com benzodiazepínicos, uma vez que pessoas com Anemia Falciforme são susceptíveis a efeitos adversos, como depressão respiratória, que pode desencadear uma crise falcêmica, potencialmente fatal ².

- **Uso de anestésicos e vasoconstritores:** Dentre as bases anestésicas disponíveis, a prilocaína é contraindicada, pelo potencial de metemoglobinemia. Mas, é indicado o uso de vasoconstritor, pois a indução de hipóxia e estase vascular na área da anestesia não causam complicações graves ^{2,3}.

- **Evitar aspirina e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs):** Essas substâncias podem promover acidose e desencadear crises falcêmicas, além de prejudicar a função renal. Para o controle da dor dentária é aconselhável optar por analgésicos como paracetamol e/ou codeína ².

Esses cuidados são essenciais para garantir a segurança e a eficácia do tratamento odontológico em pessoas com Anemia Falciforme, minimizando riscos e complicações sistêmicas.

Referências

- 1 Laurence B, Haywood C, Lanzkron S. Dental infections increase the likelihood of hospital admissions among adult patients with sickle cell disease. *Community Dent Health* 2013; **30**: 168.
- 2 Bryant C, Boyle C. Sickle cell disease, dentistry and conscious sedation. *Dent Update* 2017; **38**: 486–92.
- 3 Alrayyes S, Compton AA, Kavar N. Oral health considerations for pediatric patients with sickle cell disease. *Disease-a-Month* 2018; **64**: 302–5.
- 4 SILVA NC. Colonização oral por candida spp em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão de literatura. Monografia (Monografia em Odontologia) - UFRJ, Rio de Janeiro, 2016.SILVA, N. C. Colonização oral por candida spp em crianças e adolescentes com . 2016.
- 5 Laurence B, George D, Woods D, *et al.* The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans. *Spec Care Dent* 2006; **26**: 95–100.
- 6 Matiasz R, Rigolin VH. 2017 Focused Update for Management of Patients With Valvular Heart Disease: Summary of New Recommendations. *J Am Heart Assoc* 2018; **7**: 1–16.

Imagem Freepik
Foto: Freepik
Freepik.com



CAPÍTULO 10

QUALIDADE DE VIDA DAS PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME

Susilena Arouche Costa
Cyrene Piazero Silva Costa
Marcia Pereira Alves dos Santos
Soraia de Fátima Carvalho Souza

A qualidade de vida relacionada à saúde refere-se à percepção do indivíduo sobre a condição de sua vida diante da enfermidade, consequências e tratamentos referentes a ela, ou seja, como a doença afeta sua condição de vida útil. É um conceito abrangente, afetado de forma complexa pela saúde física, estado psicológico, nível de independência, relações sociais e suas relações com características marcantes de seu ambiente ¹.

As complicações clínicas que ocorrem ao longo da vida de pessoas com Anemia Falciforme prejudicam significativamente os domínios físico, mental e psicossocial, afetando sobremaneira a qualidade de vida ^{2,3}. Essa doença causa impacto negativo nas emoções, no rendimento escolar e na jornada de trabalho conforme verificado em um estudo multicêntrico que observou cerca de 2.140 pessoas com Anemia Falciforme, em 16 países ³. O estudo mostrou que tanto crianças como adultos com essa condição vivenciam consequências físicas e emocionais que afetam suas habilidades nas atividades diárias ³. Isso foi frequentemente observado em pessoas que relataram dor de cabeça, fadiga, dor óssea no último mês e para aquelas que tiveram mais crises vasclusivas no ano anterior ³.

Tanto na percepção da criança quanto na percepção dos pais, as crianças com Anemia Falciforme têm baixa qualidade de vida relacionada ao bem-estar

físico ^{4,5}. A menor qualidade de vida relacionada à saúde em crianças com Anemia Falciforme está associada a desvantagem socioeconômica, baixo nível de escolaridade e não morar com os pais biológicos ^{4,5}. Parece lógico que a qualidade de vida dessa população também pode ser afetada pelas condições bucais.

10.1 Qualidade de vida relacionada à Saúde Bucal

Embora existam estudos sobre a qualidade de vida de pessoas com doenças hematológicas em relação aos impactos comportamentais e psicológicos, a ênfase na saúde bucal tem permanecido relativamente pouco explorada.

A qualidade de vida relacionada à saúde bucal de adolescentes com Anemia Falciforme foi avaliada por uma clínica de medicina em Columbus (Ohio), comparando-os a adolescentes com outras doenças crônicas. No entanto, o estudo não mostrou diferença significativa entre os dois grupos ⁶. Similarmente, no Brasil, foi comparada a qualidade de vida relacionada à saúde bucal entre crianças com Anemia Falciforme e crianças saudáveis. Os pesquisadores concluíram que preocupações estéticas como a má-oclusão dentária e cárie entre adolescentes foram consideradas os fatores determinantes para a qualidade de vida relacionada à saúde bucal nessa população ⁷⁻⁹.

Entretanto, é importante destacar que esses achados precisam ser vistos com cautela, pois a maioria dessas pesquisas baseiam-se em amostras pequenas e de conveniência, recrutadas em ambientes clínicos. Ademais, esses estudos também não abordaram o aspecto temporal da qualidade de vida ao longo do ciclo vital das pessoas com Anemia Falciforme. Assim, mais estudos com acompanhamento longitudinal são necessários para se identificar o real impacto da condição bucal sobre a qualidade de vida dessas pessoas.

Ressalta-se ainda, que usualmente crianças com Anemia Falciforme são acompanhadas pelos pais ou cuidadores nas consultas odontológicas de rotina. Os pais são os seus principais cuidadores, oferecendo-lhes apoio emocional. O bem-estar emocional dos pais é fundamental para promover uma boa qualidade de vida para essas crianças ². No entanto, o que se tem observado é que a tarefa de cuidar de alguém, sem estar devidamente preparado pode causar conflitos pessoais e familiares e até mesmo estresse, cansaço e depressão para os cuidadores ².

Estudos com pais de crianças com Anemia Falciforme, constataram que eles têm uma qualidade de vida ruim, principalmente em relação à autoestima, funcionamento físico e percepção geral de saúde ^{2,7}. Tem sido constatado que esses impactos negativos podem ser ainda maiores

entre os pais do que entre as crianças com Anemia Falciforme. Um estudo brasileiro demonstrou que entre os pais de crianças mais novas, a cárie dentária e a gravidade da doença afetaram significativamente as subescalas de atividades e emoções parentais; já entre os pais de adolescentes, a cárie dentária, avaliada pelo índice CPOD, e a má oclusão severa afetaram negativamente as subescalas de atividades e emoções parentais ¹⁰. Assim, fica evidente a importância de uma abordagem integrativa no ambiente odontológico que acolha os pais e/ou responsáveis dessas crianças e adolescentes.

Além disso, destacamos que a principal abordagem para melhorar a qualidade de vida de pessoas com Anemia Falciforme inclui a implementação de tratamentos. A inclusão da Hidroxiuréia no protocolo de tratamento, não apenas melhora clinicamente os parâmetros de saúde, diminuindo as complicações clínicas e a mortalidade da doença, como também tem potencial impacto no bem-estar mental e social da pessoa afetada, contribuindo para melhorar sua qualidade de vida ^{4,11}. Da mesma forma, o transplante de células-tronco hematopoiéticas, tratamento curativo disponível para a Anemia Falciforme, contribui significativamente com a melhora dos domínios físico, mental e psicossocial dessa população ¹². Em adultos com Anemia Falciforme, religião e espiritualidade foram identificadas como um

fator importante para lidar com o estresse e na determinação da qualidade de vida ^{3,13}.

Ainda que não tenham sido encontrados estudos que avaliaram o impacto do tratamento odontológico na qualidade de vida de pessoas com Anemia Falciforme, destacamos que algumas das manifestações bucais discutidas neste livro (por exemplo as *alterações ósseas dos maxilares*, as *alterações adaptativas da polpa* e a *necrose pulpar* em dentes hígidos) estiveram associadas à maior gravidade da doença ^{14,15}, podendo ser consideradas indicadores de vasculopatia

crônica e de letalidade da Anemia Falciforme ^{14,15}. Nesse contexto, o cirurgião-dentista, como protagonista nessa relação, ao diagnosticar as alterações bucais relacionadas à gravidade da doença pode está identificando pessoas que cursam a doença com maior gravidade clínica. Nesses casos, recomendamos que a tomada de decisão do cirurgião-dentista para realizar alguma intervenção deve ser baseada nas evidências científicas com força de recomendação clínica de que o tratamento realizado trará algum benefício para a saúde e qualidade de vida dessas pessoas.

Referências

- 1 World Health Organization. Programme on mental health: WHOQOL user manual. *WHO* 1998.
- 2 Barakat LP, Patterson CA, Daniel LC, Dampier C. Quality of life among adolescents with sickle cell disease: Mediation of pain by internalizing symptoms and parenting stress. *Health Qual Life Outcomes* 2008; **6**: 1–9.
- 3 Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, *et al.* Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol* 2021; **96**: 404–17.
- 4 Mones HM, Hassan MK, Ahmed BAAH. Health-related quality of life of adolescents with sickle cell disease on hydroxyurea: A case-control study. *J Appl Hematol* 2022; **13**: 13–21.
- 5 Panepinto JA, O'Mahar KM, DeBaun MR, Loberiza FR, Scott JP. Health-related quality of life in children with sickle cell disease: Child and parent perception. *Br J Haematol* 2005; **130**: 437–44.
- 6 Ralstrom E, Fonseca MA, Rhodes M, Amini H. The Impact of Sickle Cell Disease on Oral Health-related Quality. *Pediatr Dent* 2014; **36**: 24–8.
- 7 Fernandes MLMF, Kawachi I, Fernandes AM, Corrêa-Faria P, Paiva SM, Pordeus IA. Oral health-related quality of life of children and teens with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; **38**: 106–12.
- 8 Fernandes MLMF, Kawachi I, Corrêa-Faria P, Pattusi MP, Paiva SM, Pordeus IA. Caries prevalence and impact on oral health-related quality of life in children with sickle cell disease: Cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2015; **15**: 1–8.
- 9 Mendes VLDC, Risso PA, Santos MPA Dos. Dental caries in the permanent dentition and health-related quality of life among children and adolescents with sickle cell disease. *Cienc e Saude Coletiva* 2024; **29**: e06752023.
- 10 Fernandes MLMF, Kawachi I, Corrêa-Faria P, Paiva SM, Pordeus IA. The impact of the oral condition of children with sickle cell disease on family quality of life. *Braz Oral Res* 2016; **30**: 1–8.
- 11 Yang M, Elmuti L, Badawy SM. Health-Related Quality of Life and Adherence to Hydroxyurea and Other Disease-Modifying Therapies among Individuals with Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Biomed Res Int* 2022; **2022**. DOI:10.1155/2022/2122056.
- 12 Bhatia M, Kolva E, Cimini L, *et al.* Health-Related Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; **21**: 666–72.
- 13 Clayton-Jones D, Haglund K. The Role of Spirituality and Religiosity in Persons Living With Sickle Cell Disease: A Review of the Literature. *J Holist Nurs* 2016; **34**: 351–60.
- 14 Costa SA, Ribeiro CCC, Thomaz EBAF, Costa CPS, Souza SDFC. Mechanisms underlying the adaptive pulp and jaw bone trabecular changes in sickle cell anemia. *Oral Dis* 2023; **29**: 786–92.
- 15 Costa CPS, Thomaz ÉBAF, Ribeiro CCC, Souza S de FC. Biological factors associating pulp necrosis and sickle cell anemia. *Oral Dis* 2020; **26**: 1558–65.

Imagem Freepik
Foto: javi_indy
Freepik.com



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Abordamos nesta obra, com o suporte de importantes evidências científicas, numa linguagem de fácil compreensão, as principais características fisiopatológicas da Anemia Falciforme e suas repercussões na cavidade bucal que são de interesse para a Odontologia. Preocupamo-nos em enfatizar as condutas adotadas pelo cirurgião-dentista para atender essa população; e, como recomendações finais, sugerimos que durante o atendimento odontológico da pessoa com Anemia Falciforme, você - estudante ou profissional - faça uma anamnese minuciosa, direcionada para o quadro de saúde geral do paciente, buscando sempre entender as complicações sistêmicas presentes e quais as suas possíveis repercussões durante os procedimentos odontológicos, e no prognóstico do tratamento. Recomendamos ainda, atenção à presença das alterações bucais que foram aqui exploradas e discutidas, uma vez que podem ser consideradas marcadores de vasculopatia grave ou mesmo um indicador de letalidade da doença.

Realizado o Depósito legal na Biblioteca Nacional conforme a Lei nº 10.994, de 14 de dezembro de 2004.

TÍTULO	Anemia Falciforme: o que o cirurgião-dentista precisa saber?
ORGANIZADORES	Soraia De Fátima Carvalho Souza Cyrene Piazero Silva Costa Susilena Arouche Costa Silas Alves-Costa
PROJETO GRÁFICO E CAPA	Silas Alves-Costa
PÁGINAS	89
FORMATO	210 x 297 mm RECURSO ELETRÔNICO
TIPOGRAFIA	Helvetica CORPO Coolvetica TÍTULOS



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias



CAPES



CNPq



Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento
Científico e Tecnológico do Maranhão



Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica



HEMOMAR

ISBN: 978-65-5363-428-2