



**UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA**

# **ANEMIA FALCIFORME E O SEU IMPACTO NA CAVIDADE ORAL E NOS TRATAMENTOS ODONTOLÓGICOS – REVISÃO INTEGRATIVA**

[Sickle cell anemia and its impact on the oral cavity and dental treatments - Integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Ambre Zarie Nabeth

Orientadora:

Doutora Maria Fernanda Carvalho Leal

Doutora Maria Inês de Avelar Lopes Cardoso

Junho 2025







**ANEMIA FALCIFORME E O SEU IMPACTO NA CAVIDADE  
ORAL E NOS TRATAMENTOS ODONTOLÓGICOS – REVISÃO  
INTEGRATIVA**

[Sickle cell anemia and its impact on the oral cavity and dental treatments - Integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Ambre Zarie Nabeth

Orientador:

Doutora Maria Fernanda Carvalho Leal

Doutora Maria Inês de Avelar Lopes Cardoso

Junho 2025



## **AGRADECIMENTOS**

À ma très chère maman,

Tu es bien évidemment la première personne que je me devais de remercier.

Tu es la personne à qui je dois tout ce que j'ai dans ma vie jusqu'à présent.

Et ces quelques lignes ne pourront jamais résumer tout ce pour quoi je te suis reconnaissante.

Merci de m'avoir accompagnée dans chacune des étapes de ma vie, seule et forte.

Merci d'avoir toujours fait les meilleurs choix pour chacun de nous 5, de nous avoir toujours soutenus et suivis dans nos projets.

Merci de t'être battue pour que chacun de mes rêves puisse se réaliser, tu es le pilier le plus important de ma vie.

Merci d'avoir toujours été la personne sur laquelle j'ai pu compter, merci de m'avoir soutenue, guidée, accompagnée, aidée durant ces études, mais aussi depuis 25 ans.

Merci d'avoir su parfaitement jouer les deux rôles pour qu'on n'ait jamais à ressentir le manque de qui que ce soit.

Alors oui, cette thèse, c'est la mienne, mais pas que.

Cette thèse, c'est le fruit de tous les sacrifices et de toute l'éducation que tu m'as donnée.

Et ce qui me rend le plus fière dans ce travail, ce n'est pas le travail en lui-même, mais plutôt la joie que cela t'apporte, de me voir enfin arriver au bout de ces années d'études.

Cette thèse, je te la dédie maman, on y est arrivées.

J'espère que tu es fière de moi, car moi, je suis très fière de toi.

Merci maman, je t'aime.

Elyor, Annael, Abigael et Raphael ;

Elyor, comment ne pas t'inclure dans mes remerciements.

Cette aventure, nous l'avons faite à deux et je n'ai jamais pris le temps de te remercier, alors merci d'avoir été présent, d'avoir été le pilier sans lequel je ne serais jamais venue ici.

Merci d'avoir toujours fait attention à moi et d'avoir toujours été une source de réconfort et de conseils inestimables. Je n'aurais pas pu rêver mieux comme partenaire et ces années ensemble à l'étranger seront de très bons souvenirs à raconter à nos enfants un jour.

Annael, merci d'avoir été là durant toutes ces années, de m'avoir redonné le sourire lorsque je le perdais et de me donner la motivation dont j'avais besoin. Tu as contribué à ta manière aussi à ma réussite.

Abigael et Raphael, mes petits frère et sœur, merci d'avoir patienté toutes ces années sans notre présence pour nous permettre d'en arriver là, je vous promets de me rattraper tout ce temps à mon retour, je vous aime et je vous souhaite, à vous aussi, d'arriver à réaliser tous vos rêves.

Papi et Mami:

Merci à vous d'avoir toujours été aussi présents pour nous, pour moi.

Vous savez à quel point je vous aime et vous admire.

Vous êtes une source d'inspiration sur beaucoup d'aspects.

Vous occupez une grosse place dans ma réussite, car vous avez été pour moi une très grande source de motivation de par votre amour et votre soutien.

Vous rendre fiers a été l'un de mes plus grands objectifs durant toutes ces années d'études, et cette thèse, je vous la dédie également, car je sais combien vous attendiez d'arriver et d'assister à ce moment.

Qu'Hachem vous accorde encore beaucoup d'années afin que vous puissiez assister à toutes les autres joies à venir.

Johan, mon amour, mon futur mari:

Tu as rythmé mes années ici de joie, d'amour et de bonheur.

Tu m'as toujours soutenue, que ce soit dans les examens, dans les révisions, dans mes moments difficiles ici, mais aussi dans mon projet de Chabatov, à travers lequel tu m'as toujours soutenue, guidée et félicitée.

Tu as été la personne avec qui j'ai tout partagé, et t'avoir rencontré ici est la plus belle chose que j'aurais pu espérer.

Tout ici nous a conduits à nous rencontrer, et nous avons tout surmonté ensemble durant toutes ces années.

Nous repartons du Portugal grandis, amoureux et prêts à construire une nouvelle vie à deux, et ne serait-ce que pour ça, je me dois d'être extrêmement reconnaissante.

Tu es la plus belle rencontre que la vie m'ait offerte.

Merci d'être toi.

Je t'aime.

Abigaël, Yarah, Celia et Estelle ;

Une partie de mes remerciements va bien évidemment à tous mes amis.

Mais vous, vous êtes bien plus que ça. Mon aventure ici a démarré avec vous quatre.

Vous êtes sans doute les meilleures personnes que j'ai eu la chance de rencontrer ici. Toutes ces années ensemble sont passées en un rien de temps, car vous les avez rendues tellement plus belles.

Toutes nos discussions les plus profondes, tous ces fous rires, ces Chabbat, ces nuits blanches à imaginer nos mariages et à danser... Tout ça, ce sont des souvenirs gravés à vie dans ma mémoire. Merci à chacune d'entre vous pour tout ce que vous m'avez apporté individuellement, vous êtes mes vraies sœurs pour la vie.

Et cette année sans vous m'a fait comprendre et réaliser à quel point vous étiez essentielles pour moi.

Je vous aime de tout mon cœur.

À tous mes amis ;

Merci à chacun d'entre vous d'avoir fait de cette aventure une expérience inoubliable.

Vous êtes tous gravés dans ma mémoire et avez tous marqué mon esprit par plein de souvenirs exceptionnels.

Et plus particulièrement :

Laura, ma très chère coloc, sœur, amie, confidente, et je pourrais en dire bien d'autres. Merci pour ces années ensemble où on a un peu vécu comme des sœurs finalement. Tu es précisément celle qu'il me fallait durant ces années. Tu m'as toujours supportée dans tout ce que je faisais, tu m'as toujours conseillée et tu as énormément contribué à rendre ces années bien plus faciles et bien plus belles qu'elles ne l'auraient été sans toi.

Helea, ma binôme, tu es une rencontre formidable, et je ne m'attendais pas à m'entendre aussi bien avec quelqu'un en si peu de temps. Merci pour tous ces fous rires.

Tu as été la rencontre dont j'avais vraiment besoin ici, et j'espère de tout mon cœur que nous garderons notre complicité encore très très longtemps.

Merci bien évidemment au Portugal et à l'UFP;

Merci de nous avoir accueillis ici avec une hospitalité sans égale, comme si nous faisons partie intégrante de ce pays.

Merci de m'avoir apporté tout ce avec quoi je repars d'ici : un diplôme, un mari, des amis pour la vie, des souvenirs et une expérience extraordinaire.

Je serai toujours extrêmement reconnaissante.

Mais surtout :

Merci HACHEM d'avoir fait que tout ceci soit possible, je t'aime du plus profond de mon cœur.

TU nous as guidés pas à pas jusqu'ici, et ton plan était sur mesure pour chacun d'entre nous.

Je te suis tellement reconnaissante que je ne pouvais pas finir par qui que ce soit d'autre que TOI.

## RESUMO

A anemia falciforme é uma doença hereditária comum em todo o mundo. Esta doença resulta de uma mutação no gene codificante da proteína  $\beta$ -globina componente da hemoglobina, levando à deformação dos eritrócitos. Existem inúmeras manifestações orais resultantes da anemia falciforme. No entanto, embora algumas possam não ser específicas, é importante reconhecer estas manifestações clínicas e ter um bom conhecimento da doença de modo a ser capaz de ajudar na gestão da anemia falciforme numa perspetiva de saúde oral. Desta forma, o objetivo desta revisão é analisar a literatura científica existente sobre o impacto que a anemia falciforme tem na cavidade oral, através das manifestações orais mais comuns. Para tal foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, CINAHL Plus (via EBSCO host), Web of Science e Google Scholar com diversas palavras-chave combinadas entre si. A questão de investigação desta revisão foi “Qual o impacto da anemia falciforme na cavidade oral e nos tratamentos odontológicos?”. Após a seleção dos artigos por aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos 11 artigos para inclusão nesta revisão. Verificou-se que as manifestações orais mais comuns nos pacientes com anemia falciforme são a doença periodontal e a cárie, apesar desta associação não estar bem compreendida. No futuro serão necessários mais estudos que ajudem a elucidar o impacto da hidroxiureia na saliva e na saúde oral dos doentes com anemia falciforme.

**Palavras-chave:** “Sickle cell disease”, “oral manifestations”, “dental treatment”, “oral health”, “correlation”



## **ABSTRACT**

Sickle cell anaemia is a common hereditary disease worldwide. This disease results from a mutation in the gene coding for the  $\beta$ -globin protein that makes up haemoglobin, leading to the deformation of red blood cells. There are numerous oral manifestations resulting from sickle cell anaemia. However, although some may not be specific, it is important to recognize these clinical manifestations and have a good knowledge of the disease in order to be able to help manage sickle cell anaemia from an oral health perspective. Therefore, the aim of this review is to analyse the existing scientific literature on the impact that sickle cell anaemia has on the oral cavity, through the most common oral manifestations. To this end, a bibliographic search was carried out in PubMed, ScienceDirect, CINAHL Plus (via EBSCO host), Web of Science and Google Scholar databases using various keywords in combination. The research question for this review was “What is the impact of sickle cell anaemia on the oral cavity and dental treatments?”. After selecting the articles by applying the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were obtained for inclusion in this review. It was found that the most common oral manifestations in patients with sickle cell anaemia are periodontal disease and caries, although this association is not well understood. More studies will be needed in the future to help elucidate the impact of hydroxyurea on the saliva and oral health of patients with sickle cell anaemia.

**Keywords:** “Sickle cell disease”, “oral manifestations”, “dental treatment”, “oral health”, “correlation”



# ÍNDICE GERAL

RESUMO .....	xi
ABSTRACT .....	xiii
ÍNDICE DE FIGURAS .....	xvii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xix
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS .....	xxi
I. INTRODUÇÃO .....	1
II. DESENVOLVIMENTO .....	3
1. Anemia falciforme .....	3
1.1. Caracterização .....	3
1.2. Epidemiologia e prevalência .....	4
1.3. Sintomas e manifestações clínicas.....	4
1.4. Impacto na saúde oral .....	6
2. Metodologia.....	11
2.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	11
2.2. Estratégia de pesquisa.....	12
2.3. Seleção, análise e apresentação dos estudos.....	13
2.4. Análise da qualidade metodológica e do risco de enviesamento.....	14
III. RESULTADOS.....	17
IV. DISCUSSÃO.....	23
V. CONCLUSÃO.....	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29



## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** Alterações genéticas no gene HBB. (A) Pessoa com genótipo normal (sem mutação). (B) Pessoa com genótipo de anemia falciforme (Eleftherou et al., 2021)..... 3

**Figura 2.** Representação gráfica do diagrama PRISMA (adaptado de PRISMA 2000 flow diagram (Page et. al, 2021)).....13



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome).....	11
<b>Tabela 2.</b> Estratégia de pesquisa bibliográfica.....	12
<b>Tabela 3.</b> Informações gerais dos estudos incluídos.....	17
<b>Tabela 4.</b> Características gerais dos estudos incluídos. ....	18



## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

<b>AINES</b>	Anti-inflamatórios não esteróides
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CPOD</b>	Dentes cariados, perdidos ou obturados
<b>EC</b>	Estudo coorte
<b>ECC</b>	Estudo caso-controlo
<b>ET</b>	Estudo transversal
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HbA</b>	Hemoglobina adulta
<b>HbF</b>	Hemoglobina fetal
<b>HbS</b>	Hemoglobina mutante
<b>HPLC</b>	Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês <i>High performance liquid chromatography</i> )
<b>INSA</b>	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
<b>N/A</b>	Não aplicável
<b>Nc</b>	Número de controlos
<b>Np</b>	Número de pacientes com anemia falciforme
<b>STA</b>	Síndrome torácica aguda



## I. INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é definida como uma doença hematológica de origem congénita e de carácter crónico, que afeta todo o organismo. É caracterizada por vários episódios de crises agudas, promovidas pela constrição dos vasos sanguíneos por trombos (Chekroun et al., 2019).

A anemia falciforme é provocada por uma alteração no gene codificante da proteína  $\beta$ -globina, componente da hemoglobina (Hb). Esta alteração leva à formação de moléculas Hb instáveis e atípicas, comprometendo o transporte de oxigénio aos tecidos. A presença de Hb alterada leva também ao aumento da viscosidade sanguínea (Sundd et al., 2019).

Além do aumento da viscosidade no sangue, ocorre uma polimerização celular capaz de modificar o formato original bicôncavo das hemácias, passando estas a apresentar um formato de foice. Estes aspetos físicos e funcionais das moléculas de HbS (S de Sickle, foice) favorecem eventos vasoclusivos no organismo, que são capazes de reduzir o fluxo sanguíneo. Os órgãos e tecidos mais afetados são os que estão localizados nas extremidades do corpo ou os que já possuem uma baixa nutrição sanguínea, como o baço, os pés e as mãos. Assim, considerando que todo o organismo está vulnerável às repercussões causadas pela doença, a cavidade oral também poderá ser afetada (Girgis et al., 2021).

Têm sido relatadas inúmeras manifestações orais nos pacientes com anemia falciforme, embora algumas possam não ser específicas. Desta forma, é importante ser capaz de reconhecer estas manifestações clínicas assim como ter um bom conhecimento desta patologia de modo a poder ajudar na gestão da anemia falciforme numa perspetiva de saúde oral (Kakkar et al., 2021).

A atitude de negligência da saúde oral é frequente em indivíduos com anemia falciforme. As comunidades médicas, bem como os pacientes, podem não compreender ou estar cientes do impacto que a má saúde oral pode ter nas doenças hematológicas. Assim, há uma tendência para priorizar outras necessidades de cuidados de saúde em detrimento da saúde oral (Kawar et al., 2018). Consequentemente, se o paciente negligenciar a sua saúde oral, corre maior risco de cáries e infeções que podem levar à necessidade de tratamentos dentários mais complicados e consequentemente a uma maior probabilidade de crise de anemia falciforme e internamento hospitalar de emergência.

Anemia falciforme e o seu impacto na cavidade oral e nos tratamentos odontológicos – Revisão integrativa

Desta forma, o objetivo desta revisão integrativa é analisar a literatura científica existente sobre o impacto que a anemia falciforme tem na cavidade oral, através das manifestações orais mais comuns.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Anemia falciforme

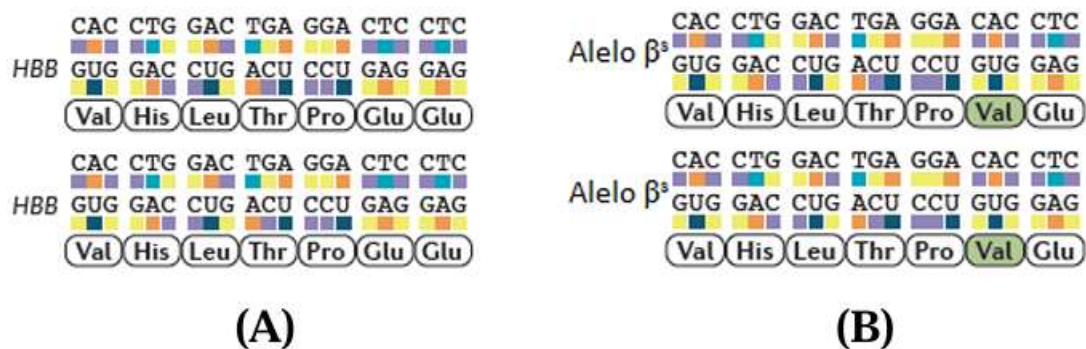
#### 1.1. Caracterização

A anemia falciforme inclui-se no grupo de hemoglobinopatias que resulta de mutações no gene que codifica a proteína  $\beta$ -globina, subunidade da Hb. A primeira descrição do transtorno "semelhante" à anemia falciforme foi fornecida pelo Dr. Africanus Horton no seu livro “*The Disease of Tropical Climates and their Treatment*”. No entanto, apenas em 1910 o Dr. James B Herrick e o Dr. Ernest Irons relataram ter notado glóbulos vermelhos em forma de foice num estudante de odontologia (Mangla et al., 2023).

A anemia falciforme, ou drepanocitose, caracteriza-se por uma mutação pontual, *missense*, no gene *HBB* que determina a substituição do ácido glutâmico (Glu) na sexta posição da cadeia de  $\beta$ -globina por uma valina (Val). A substituição de um resíduo hidrofílico de ácido glutâmico por um resíduo hidrofóbico de valina, leva à formação de uma Hb mutante (HbS) ( $\alpha_2\beta_2^s$ ) nos eritrócitos que apresentam esta patologia (Figura 2) (Eleftherou et al., 2021; Neumayr et al., 2019; Sundd et al., 2019; Tebbi, 2022).

**Figura 1**

*Alterações genéticas no gene HBB. (A) Pessoa com genótipo normal (sem mutação). (B) Pessoa com genótipo de anemia falciforme (Eleftherou et al., 2021)*



A detecção de HbS e o diagnóstico de anemia falciforme dependem de exames laboratoriais, que englobam a combinação de testes bioquímicos e moleculares que permitem detetar a hemoglobina HbS e confirmar o diagnóstico (Arishi et al., 2021).

O diagnóstico de anemia falciforme baseia-se na análise da molécula de Hb, através de diversos métodos, em que se analisa a presença ou ausência de HbS, bem como a

percentagem de Hb adulta (HbA), Hb fetal (HbF) e HbA2 que os eritrócitos apresentam (Makani et al., 2013). Atualmente, os métodos utilizados incluem hemograma, teste de solubilidade da HbS, eletroforese da Hb, focagem isoelétrica, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e testes genéticos (Arishi et al., 2021; Keohane et al., 2016).

Os programas de rastreio neonatal estão em vigor não só em diversos países da Europa, como também nos Estados Unidos da América, na Índia, em África e no Brasil (Kato et al., 2018). Em Portugal, em maio de 2021, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) iniciou um estudo piloto para o rastreio de anemia falciforme, em Lisboa e Setúbal, que identificou uma prevalência de 1 caso positivo por cada 944 recém-nascidos. Em fevereiro de 2022, o INSA alargou o estudo piloto a todas as unidades de saúde do país, com vista a aferir a real necessidade de incluir a anemia falciforme no Programa Nacional de Rastreio Neonatal. Desta forma, passará a ser possível comparar, em todo o país, a prevalência de anemia falciforme ao nascimento (INSA, 2022).

## **1.2. Epidemiologia e prevalência**

A anemia falciforme é uma doença hematológica que se estima afetar cerca de 3,2 milhões de pessoas em todo o mundo. Anualmente, 176000 pessoas morrem devido a complicações associadas a esta patologia (Sundd et al., 2019).

Por ano, nascem cerca de 230000 crianças com anemia falciforme na África Subsariana, cerca de 2600 e 1300 crianças nos Estados Unidos da América e na Europa, respetivamente, e cerca de 25000 crianças na Índia. Nos Estados Unidos da América, na França e no Reino Unido mais de 94% das crianças que nascem com anemia falciforme sobrevivem até à idade adulta. Porém, na África Subsariana 50 a 90% das crianças podem morrer nos primeiros cinco anos de vida (Inusa et al., 2019).

## **1.3. Sintomas e manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da anemia falciforme são muito diversas. Alguns doentes têm uma vida quase normal, sem crises, no entanto, outros apresentam crises graves, mesmo na infância. Geralmente, as crianças que apresentam anemia falciforme são assintomáticas até aos seis meses de idade, devido à presença de HbF (Greer et al., 2018; Inusa et al., 2019).

As crises vaso-oclusivas dolorosas são as manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com anemia falciforme e ocorrem devido aos fenómenos de vaso-oclusão já referidos. Estas crises podem ser esporádicas e imprevisíveis ou precipitadas por infeção, acidose, desidratação ou desoxigenação (como, por exemplo, alteração da altitude, cirurgias ou exercício físico brusco) (Inusa et al., 2019).

Nos bebés a dor surge associada a dactilite, um edema difuso dos dedos das mãos e/ou dos pés resultante da vaso-oclusão. No entanto, em crianças mais velhas e adultos, a dor surge nos ossos longos das extremidades (úmero, tibia e fémur), bem como no tórax e nas costas (Greer et al., 2018; Neumayr et al., 2019). Podem ocorrer até seis episódios de crises vaso-oclusivas dolorosas por ano, que persistem durante cerca de cinco dias (Chekroun et al., 2019; Keohane et al., 2016).

A síndrome torácica aguda (STA) caracteriza-se por febre e dor torácica e pela presença de infiltrados pulmonares na radiografia do tórax. Hematologicamente, verifica-se uma diminuição repentina de Hb e um aumento do número de plaquetas e leucócitos (Greer et al., 2018; Keohane et al., 2016). A STA é frequentemente desencadeada por infeções, eventos embólicos e/ou vaso-oclusão pulmonar (Neumayr et al., 2019).

Doentes com anemia falciforme apresentam maior suscetibilidade de contrair infeções por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. As infeções agudas são a causa mais comum de hospitalização nos primeiros três anos de vida. As infeções bacterianas do sangue (septicémias) são exacerbadas pelo efeito de auto-esplenectomia, visto que o baço perde a capacidade de funcionar como um tecido linfóide secundário para eliminar os microrganismos do sangue (Keohane et al., 2016).

As crises hemolíticas são manifestações clínicas comuns na anemia falciforme. Estas crises surgem devido à aceleração súbita do processo hemolítico e diminuição da Hb, acompanhados de um aumento de reticulócitos e de icterícia (Greer et al., 2018; Hoffbrand et al., 2016; Keohane et al., 2016).

As crises aplásticas são crises em que a medula óssea é suprimida temporariamente. Estas crises caracterizam-se por uma queda abrupta de Hb e de reticulócitos, devido a infeção por *Parvovirus* ou por deficiência de ácido fólico (Hoffbrand et al., 2016). A maioria das crises aplásticas são de curta duração e não requerem terapia, porém, caso a anemia seja grave e a medula óssea permaneça aplástica, será necessário recorrer a transfusão (Keohane et al., 2016).

O risco de ocorrer um acidente vascular cerebral (AVC) é de 10% nos primeiros 20 anos de vida, com um pico de incidência entre os 4 e 8 anos de idade. A maioria destes AVCs é de natureza isquêmica, enquanto o AVC hemorrágico representa menos de 10% do total dos AVCs que ocorrem (Tebbi et al., 2022). Os fatores de risco incluem o genótipo homocigótico HbSS, ataques isquêmicos transitórios prévios, baixas concentrações de Hb, elevadas contagens de leucócitos, aumento da pressão arterial sistólica e STA prévia (Mangla et al., 2023).

Poderão ainda ocorrer AVCs, bem como úlceras na parte inferior das pernas, devido a estase vascular. Na infância, o baço pode sofrer esplenomegalia. A hipertensão pulmonar é comum. Retinopatia proliferativa, priapismo, danos no fígado e no rim são complicações que também podem ocorrer na anemia falciforme (Hoffbrand et al., 2016).

#### **1.4. Impacto na saúde oral**

Existem diferentes manifestações orais da anemia falciforme. No entanto, a maioria não é específica da doença, podendo também ser observada noutras hemoglobinopatias. Uma das manifestações mais comuns desta patologia na cavidade oral é uma consequência da anemia hemolítica crónica, que pode apresentar-se na cavidade oral como palidez e icterícia da membrana mucosa. Embora a maioria dos pacientes apresente uma palidez generalizada de toda a mucosa da cavidade oral, alguns locais, como a gengiva e a mucosa bucal e labial, são mais perceptíveis do que outros (Kawar et al., 2018; Soualem et al., 2022).

##### **1.4.1. Alterações na erupção dentária e anomalias dentárias**

Foi observado atraso na erupção dentária em crianças e adolescentes com anemia falciforme (Lopes et al., 2018). Encontrou-se um risco 1,7% maior de atraso na erupção dentária em crianças com anemia falciforme comparativamente com a população saudável (Mendes et al., 2011). O estudo de Pashine et al. (2020) sugeriu que este atraso na erupção dentária pode ser uma consequência da perturbação na formação óssea e padrão de reabsorção ou pode ser atribuída a distúrbios sistémicos e hiperplasia da medula óssea.

Os doentes com anemia falciforme parecem estar em maior risco de má oclusão dentária e anomalias esqueléticas. A má oclusão pode levar a distúrbios mastigatórios, de deglutição, fonação e respiratórios, afetando a autoestima e a qualidade de vida dos pacientes (Mulimani et al., 2019).

Alguns estudos relataram anomalias dentárias em crianças e adolescentes com anemia falciforme, incluindo: hipoplasia do esmalte, hipomineralização do esmalte e dentina e hiper cementose (Kavanagh et al., 2022; Kavar et al., 2018; Pithon, 2011). Estas alterações não são patognomónicas para a anemia falciforme, tendo também sido observadas noutras doenças crónicas. A amelogénese é um processo altamente regulado que pode ser influenciado por condições patológicas como febre, infeção, alterações na saturação de oxigénio ou antibióticos (Lopes et al., 2018).

#### **1.4.2. Problemas periodontais e infeções orais**

Há pouca informação disponível sobre a doença periodontal sendo que, apesar de ser relatada uma grande incidência em pacientes com anemia falciforme, os resultados são inconclusivos quanto à existência de uma associação (Soualem et al., 2022). No entanto, parece existir esta associação pelo facto de a densidade do osso trabecular ser reduzida pela patologia nos indivíduos heterozigóticos, tornando-os mais suscetíveis às consequências da periodontite (Carvalho et al., 2016).

A infeção é o evento desencadeante mais comum de periodontite nos pacientes com anemia falciforme, podendo esta infeção conduzir a posterior agravamento da periodontite. Portanto, qualquer infeção dentária deve ser eliminada e prevenida, especialmente nesses pacientes (Eleftherou et al., 2021).

As infeções dentárias podem desencadear uma crise vaso-oclusiva, levando a uma maior probabilidade de o paciente necessitar de internamento hospitalar adicional para lidar com as complicações correlacionadas (Eleftherou et al., 2021; Mulimani et al., 2019).

#### **1.4.3. Necessidade de um acompanhamento dentário regular**

Indivíduos com anemia falciforme relataram dificuldade de acesso às consultas dentárias primárias devido à recusa de alguns dentistas em tratar estes pacientes pelo receio das complicações (Mulimani et al., 2019).

Além disso, a negligência com a saúde oral é comum nestes pacientes pois encontram-se focados nos seus problemas de saúde geral. Pessoas de famílias de baixo nível socioeconómico procuram com menos frequência cuidados de saúde oral, uma vez que o

seu rendimento pode ser uma barreira no acesso aos serviços dentários (Eleftherou et al., 2021; Mulimani et al., 2019).

Os cuidados dentários preventivos e os procedimentos dentários não invasivos devem ser o foco principal nos pacientes com anemia falciforme, de modo a evitar possíveis complicações subsequentes.

## **1.5. Estratégias de tratamento odontológico**

### **1.5.1. Diagnóstico precoce e avaliação dentária**

O tratamento odontológico deve ser realizado com uma detalhada anamnese e um exame clínico minucioso, exigindo um planeamento cuidadoso. Além disso, é necessário avaliar o histórico da doença e as suas implicações, assim como a tolerância a intervenções cirúrgicas e o estado físico e emocional, para evitar situações de stresse e desconforto. Os portadores desta doença apresentam fases de colapsos agudos que acontecem por obstrução dos vasos sanguíneos de pequeno calibre. Deste modo, esta é uma doença sistémica que pode danificar numerosos órgãos e sistemas (Kavanagh et al., 2022).

Algumas alterações radiográficas nos maxilares de crianças podem ser indicadoras de anemia falciforme, seja de forma isolada ou combinada. Estas alterações podem incluir a redução no número de trabéculas ósseas, trabéculas ósseas remanescentes com aparência grosseira e claramente definidas ou, ocasionalmente, trabéculas ósseas horizontais proeminentes entre os dentes, que conferem um aspeto semelhante a uma escada (Menezes, 2013).

### **1.5.2. Abordagens ao tratamento das complicações orais**

A intervenção odontológica para pacientes portadores de anemia falciforme deve ser evitada durante a fase aguda da doença, a não ser procedimentos paliativos ou emergências, com o intuito de diminuir a dor e o risco de infeção. Em consultas de ambulatório recomenda-se que sejam realizados procedimentos de curta duração, preferencialmente no período da manhã, quando o paciente se encontra mais descansado, de modo a evitar situações de stresse e tensão emocional (Kavanagh et al., 2022).

O tratamento de uma infeção dentária aguda pode incluir incisão, drenagem e antibióticos intramusculares ou intravenosos (Kawar et al., 2018). Para além disso, os doentes com

anemia falciforme geralmente necessitam de hospitalização para controlo da dor, hidratação e monitorização do doente (Eleftherou et al., 2021).

Não está claro na literatura que pacientes e procedimentos odontológicos precisam de profilaxia antibiótica, qual o antibiótico que deve ser prescrito e por quanto tempo. Portanto, sugere-se uma consulta com um hematologista para avaliar riscos, benefícios e adesão do paciente (Eleftherou et al., 2021). A cobertura antibiótica é necessária quando o paciente for submetido a procedimentos cirúrgicos orais que envolvam sangramento que pode causar bacteremia e subsequente infeção que pode desencadear uma crise (Silva et al., 2018). O fármaco de escolha em pacientes não alérgicos é a penicilina e a hidratação adequada deve ser assegurada durante a cirurgia e no pós-operatório (Little et al., 2018).

As políticas públicas de saúde devem proporcionar o acesso ao tratamento ortodôntico para pacientes com anemia falciforme, a fim de adotar medidas para mitigar os seus problemas oclusais (Alves e Luna et al., 2014). Embora o tratamento ortodôntico em crianças e adolescentes com anemia falciforme não seja contraindicado (Mulimani et al., 2019), deve-se levar em conta que certas formas de terapia ortodôntica (separadores, miniplacas ortodônticas, etc.) podem levar a sangramento e desencadear infeções bacterianas. Procedimentos ortodônticos que induzam bacteremia devem ser evitados. Se não for possível evitar hemorragias, recomenda-se a profilaxia antibiótica antes destes procedimentos (Pithon, 2011). A extração de dentes assintomáticos deve ser evitada e pode ser efetuada quando não há outra forma de fornecer tratamento ortodôntico adequado (Pithon, 2011). Além disso, os aparelhos ortodônticos não devem provocar irritação dos tecidos moles (Kavanagh et al., 2022). Devem ser utilizados aparelhos extra-orais em vez de extrações, mini-implantes ou cirurgias ortognáticas (Pithon, 2011).

Se a polpa estiver envolvida, a técnica de pulpotomia vital deve ser preferida em dentes vitais, enquanto a pulpectomia deve ser utilizada em dentes não vitais (Kavanagh et al., 2022). A realização de um tratamento de canal insatisfatório pode precipitar uma crise vaso-oclusiva por causa da inflamação. Neste caso, a extração deve ser considerada para eliminar a possibilidade de falha da terapêutica planeada. A restauração dos dentes hipomineralizados é mais bem conseguida com coroas de aço inoxidável do que com restaurações intracoronais por serem mais duradouras (Eleftherou et al., 2021).

### **1.5.3. Gestão da dor e tratamentos preventivos**

O tratamento de pacientes com anemia falciforme requer um acompanhamento mais rigoroso, comunicação regular com os médicos e maior atenção à prevenção. As medidas preventivas incluem instruções de higiene oral, aconselhamento dietético, terapias com flúor, colocação de selantes de fossas e fissuras, visitas frequentes ao dentista, aconselhamento preventivo e cuidados dentários contínuos até à idade adulta (Kawar et al., 2018).

A dor dentária em crianças pode ser controlada com paracetamol e anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) (Eleftherou et al., 2021; Yawn et al., 2014). Devem ser evitadas doses elevadas de salicilatos devido ao efeito "ácido" que pode desencadear uma crise (Little et al., 2018). Além disso, a aspirina não é recomendada pois pode levar ao aumento da hemorragia, acidose e supressão da medula óssea (Eleftherou et al., 2021; Yawn et al., 2014).

No tratamento da dor pós-operatória, certos medicamentos devem ser tomados com cuidado. Os anti-inflamatórios esteroides são contraindicados devido ao risco de desencadear patologias graves. A combinação de paracetamol e codeína é a melhor solução analgésica para estes pacientes (Chekroun et al., 2019).

O uso de morfina e analgésicos derivados também é possível (buprenorfina, fentanil, hidromorfona, nalbufina, oxicodona e petidina). Estes analgésicos centrais são reservados para dores intensas que muitas vezes requerem hospitalização. O uso de morfina em casa é contraindicado, pelo risco de overdose e morte (Soualem et al., 2022).

Por causa da associação de diminuição da circulação sanguínea e vasoconstrição devido ao frio, o uso de bolsa de gelo (frio) é contraindicado no pós-operatório, pois aumentaria as hipóteses de ocorrência de flebite (Chekroun et al., 2019).

#### **1.5.4. Colaboração interdisciplinar nos cuidados**

O médico-dentista, como parte de um grupo interdisciplinar e multiprofissional, desempenha um papel importante desde o diagnóstico e tratamento da anemia falciforme, até à manutenção da saúde por implementação de medidas de educação à pessoa com a doença e à sua família, uma vez que as condições de saúde oral podem causar grande impacto na saúde geral e na qualidade de vida dos indivíduos com esta doença (Silva et al., 2018).

## 2. Metodologia

Foi estabelecido um protocolo de pesquisa de acordo com o modelo Joanna Briggs Institute (JBI) (Jordan et al., 2019; Pearson et al., 2005; Pearson et al., 2012), que levou à formulação da seguinte pergunta: Qual o impacto da anemia falciforme na cavidade oral e nos tratamentos odontológicos? Assim, o acrónimo PICO encontra-se descrito na Tabela 1.

**Tabela 1**

*Estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome)*

<b>Population</b>	Pacientes com anemia falciforme
<b>Intervention</b>	Manifestações orais ou doenças relacionadas com anemia falciforme
<b>Comparison</b>	Pacientes sem anemia falciforme ou sem manifestações orais
<b>Outcome</b>	Impacto nos resultados do tratamento dentário e estado da saúde oral

Para a elaboração da presente revisão integrativa foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, CINAHL Plus (via EBSCO host), Web of Science e Google Scholar com o objetivo de encontrar estudos que relacionem a anemia falciforme com alterações na cavidade oral. A pesquisa foi efetuada utilizando as seguintes palavras-chave: “*sickle cell disease*”, “*anemia falciforme*”, “*oral health*”, “*oral cavity*”, “*dental health*”, “*stomatology*”, “*dental care*”, “*dental treatment*” e “*medical-dental management*” com recurso aos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os artigos foram selecionados através do Rayyan após serem recuperados das bases de dados mencionadas. Para a revisão final foram utilizados os itens identificados nos relatórios elaborados para orientação de revisões sistemáticas e extensão de meta-análises (PRISMA-ScR). Este protocolo foi registado no OSF (<https://osf.io/uwtch/>).

### 2.1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: estudos que abordem o tema desta tese efetuados em humanos; artigos em inglês, francês ou português.

Critérios de exclusão: artigos que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão e artigos em animais.

## 2.2. Estratégia de pesquisa

A estratégia de pesquisa foi planeada por dois revisores e revisada por um terceiro revisor considerando a Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS) checklist (McGowan et al., 2016).

Nesta revisão integrativa a pesquisa foi realizada nas bases de dados: PubMed, ScienceDirect, CINAHL Plus (via EBSCO host), Web of Science e Google Scholar. Foi implementada a estratégia de pesquisa recomendada por JBI.

Uma pesquisa preliminar realizada permitiu a identificação das palavras-chave usadas nas publicações sobre este tema. Isto permitiu o desenvolvimento da estratégia de pesquisa para cada base de dados (Tabela 2). Esta pesquisa foi realizada a 25 fevereiro 2025.

A lista de bibliografia de todos os artigos incluídos foi revista para a possibilidade de inclusão de artigos adicionais.

**Tabela 2**

*Estratégia de pesquisa bibliográfica*

Base de dados	Combinação das palavras-chave	Número de artigos
PubMed	("sickle cell disease"[All Fields] OR "anemia falciforme"[All Fields]) AND ("Oral Health"[MeSH Terms] OR "oral cavity"[All Fields] OR "dental health"[All Fields] OR "stomatology"[All Fields]) AND ("Dental Care"[MeSH Terms] OR "dental treatment"[All Fields] OR "medical-dental management"[All Fields])	4
Science Direct	("sickle cell disease"[All Fields] OR "anemia falciforme"[All Fields]) AND ("Oral Health"[MeSH Terms] OR "oral cavity"[All Fields] OR "dental health"[All Fields] OR "stomatology"[All Fields]) AND ("Dental Care"[MeSH Terms] OR "dental treatment"[All Fields] OR "medical-dental management"[All Fields])	25
CINAHL Plus (via EBSCO host)	TI sickle cell disease OR AB sickle cell disease OR SU sickle cell disease OR TI anemia falciforme OR AB anemia falciforme OR SU anemia falciforme AND TI dental care OR AB dental care OR SU dental care OR TI dental treatment OR AB dental treatment OR SU dental treatment OR TI medical-dental management OR AB medical-dental management OR SU medical-dental management AND TI oral health OR AB oral health OR SU oral health OR TI oral cavity OR AB oral cavity OR SU oral cavity OR TI dental health OR AB dental health OR SU dental health OR TI stomatology OR AB stomatology OR SU stomatology	7
Web of Science	("sickle cell disease" OR "anemia falciforme") AND ("Oral Health" OR "oral cavity" OR "dental health" OR "stomatology") AND ("Dental Care" OR "dental treatment" OR "medical-dental management")	7
Google Scholar	("sickle cell disease" OR "anemia falciforme") AND ("Oral Health" OR "oral cavity" OR "dental health" OR "stomatology") AND ("Dental Care" OR "dental treatment" OR "medical-dental management")	1090

Após a pesquisa, os artigos identificados foram depositados no programa ENDNOTE. Os resultados da pesquisa eletrónica foram exportados para o Rayyan® (Ouzzani et al., 2016) e os duplicados eliminados. O desenvolvedor do software é a Rayyan Systems Inc. de Cambridge, MA, EUA. Não foi utilizado software baseado em IA para selecionar os artigos. O software Rayyan foi utilizado como ferramenta de suporte, apenas para reunir todos os artigos que se encontram nas diferentes bases de dados acima descritas e identificar duplicados.

### **2.3. Seleção, análise e apresentação dos estudos**

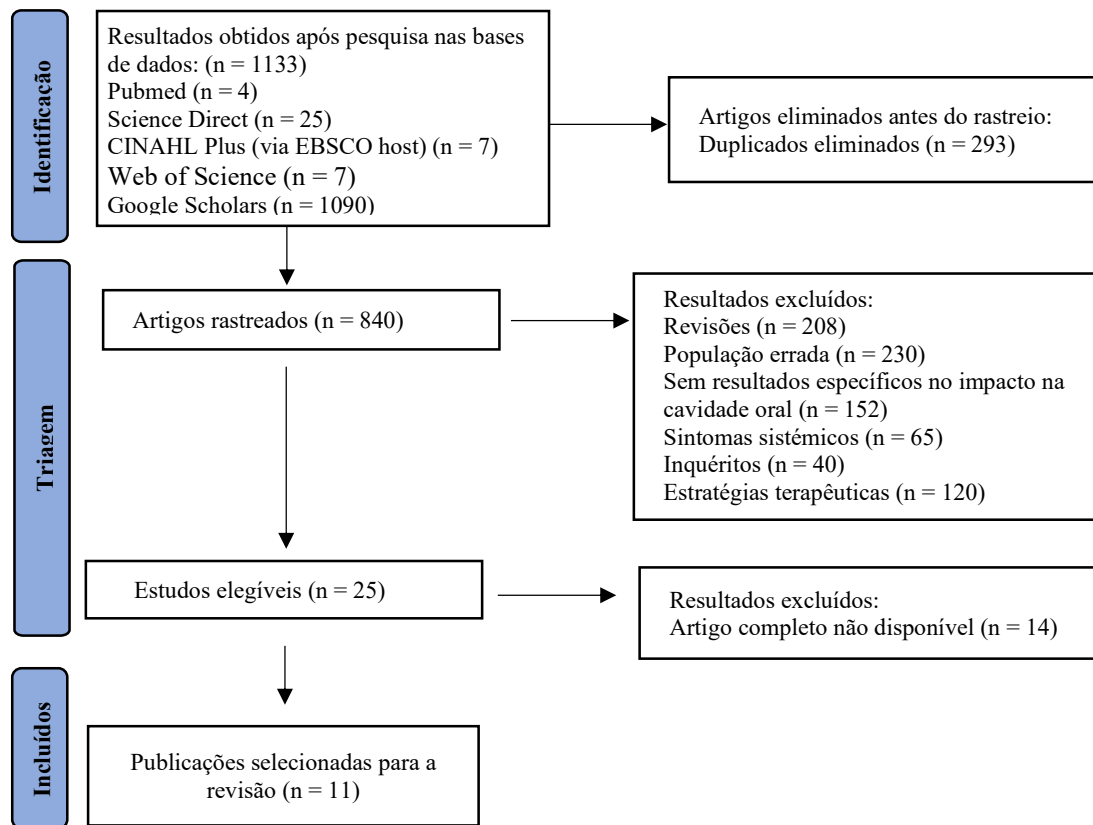
Dois revisores, independentemente, fizeram a recolha de dados dos artigos para decidir a sua inclusão nesta revisão integrativa. Dúvidas e conflitos foram discutidos com um terceiro revisor de acordo com o Peer Review of the Electronic Search Strategies (PRESS) checklist (McGowan et al., 2016).

A análise de cada artigo a incluir nesta revisão, foi efetuada primeiramente através da leitura do título e resumo e, numa segunda fase pela leitura integral de cada artigo. Esta metodologia é representada no Fluxograma Prisma (Figura 2).

Na primeira fase foram aplicados os filtros na pesquisa efetuada e artigos completos disponíveis online, resultando num total de 1133 artigos. Destes foram identificados e eliminados 293 duplicados. Nos 840 artigos obtidos realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título e resumo que levou à exclusão de 815. Um total de 25 artigos foram selecionados para leitura integral, tendo sido eliminados 14 por não estar disponível o artigo completo. No final deste processo de seleção, foram encontrados 11 artigos, que foram incluídos nesta revisão integrativa (Figura 2).

**Figura 2**

Representação gráfica do diagrama PRISMA (adaptado de PRISMA 2000 flow diagram (Page et. al, 2021)).



#### 2.4. Análise da qualidade metodológica e do risco de enviesamento

A qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão foi avaliada utilizando a ferramenta JBI (Barker et al., 2023). A ferramenta JBI utiliza 4 domínios, cada um dos quais pode ter entre 8 e 11 perguntas.

Os 4 domínios avaliados na ferramenta JBI são os seguintes:

1. Viés relacionado com a seleção e a atribuição
2. Viés relacionado com a administração da intervenção/exposição
3. Viés relacionado com a avaliação, deteção e medição do resultado
4. Viés relacionado com a retenção de participantes

A ferramenta JBI foi desenvolvida com o objetivo de avaliar a qualidade metodológica dos estudos científicos utilizados em revisões sistemáticas e integrativas, garantindo a

fiabilidade e a validade da evidência. É constituída por listas de verificação específicas adaptadas a diferentes desenhos de estudo, tais como estudos qualitativos, estudos quantitativos (coorte, caso-controlo, ensaios clínicos, entre outros), estudos de métodos mistos e relatos de caso. Estas listas de verificação orientam o processo de avaliação crítica, ajudando a identificar potenciais riscos de enviesamento e a selecionar evidências robustas para a prática clínica. Desta forma, a ferramenta JBI contribui significativamente para o reforço da prática baseada na evidência no domínio dos cuidados de saúde. Esta ferramenta incorpora algoritmos lógicos que ligam diretamente as respostas às perguntas de sinalização a avaliações padronizadas, facilitando uma aplicação sistemática, reprodutível e transparente do instrumento. Estas respostas são processadas por uma lógica interna, que conduz a uma classificação do risco de enviesamento em cada domínio. As apreciações possíveis são: baixo risco de enviesamento; risco moderado e alto risco de enviesamento. A síntese final segue estas regras: Se todos os domínios apresentarem baixo risco, o risco global será baixo risco de enviesamento; se houver pelo menos um domínio com algumas preocupações, o risco global será algumas preocupações; se um único domínio apresentar alto risco ou se houver vários domínios com algumas preocupações, o risco global será alto risco de enviesamento.



### III. RESULTADOS

Foram incluídos 11 artigos, sendo 8 estudos transversais, 1 estudo de coorte e 2 estudos de caso-controlo (Tabelas 3 e 4).

**Tabela 3**

*Informações gerais dos estudos incluídos*

<b>Autor (ano)</b>	<b>Título</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Revista</b>
<b>Makolo et al. (2024)</b>	Dental tissues of sickle cell anemia and its impact on the quality of life related to oral health.	EC	<i>Hematology</i>
<b>Ahmad et al. (2024)</b>	The association between dental caries and salivary buffering capacity in Syrian patients diagnosed with sickle cell disease.	ECC	<i>Cureus</i>
<b>Tonguç et al. (2022)</b>	Investigation of the relationship between periodontal and systemic inflammation in children with sickle cell disease: A case-control study.	ECC	<i>Cytokine</i>
<b>Minja et al. (2024)</b>	Dental Caries in Children with Sickle Cell Disease and Its Association with the Use of Hydroxyurea and Penicillin Prophylaxis in Dar Es Salaam.	ET	<i>Pediatric health, medicine and therapeutics</i>
<b>Sari et al. (2022)</b>	Association between periodontal inflamed surface area and serum acute phase biomarkers in patients with sickle cell anemia.	ET	<i>Archives of Oral Biology</i>
<b>Kowe et al. (2022)</b>	Oral Health Status of Children with sickle Cells in Kinshasa	ET	<i>Romanian Journal of Oral Rehabilitation</i>
<b>Davidopoulou et al. (2021)</b>	Aggravated Dental and Periodontal Status in Patients with Sickle Cell Disease and Its Association with Serum Ferritin.	ET	<i>The journal of contemporary dental practice</i>
<b>Pashine et al. (2020)</b>	Craniofacial and occlusal features of children with sickle cell disease compared to normal standards: a clinical and radiographic study of 50 paediatric patients.	ET	<i>European Archives of Paediatric Dentistry</i>
<b>Kalbassi et al. (2018)</b>	Comparative evaluation of oral and dento-maxillofacial manifestation of patients with sickle cell diseases and beta thalassemia major.	ET	<i>Hematology</i>
<b>Brandão et al. (2018)</b>	Association between sickle cell disease and the oral health condition of children and adolescents.	ET	<i>BMC oral health</i>
<b>Basyouni et al. (2018)</b>	Malocclusion and craniofacial characteristics in Saudi adolescents with sickle cell disease.	ET	<i>Saudi Journal of Medicine &amp; Medical Sciences</i>

EC: estudo coorte; ECC: estudo caso-controlo; ET: estudo transversal

Os resultados dos artigos selecionados encontram-se descritos na Tabela 4. As amostras dos estudos apresentam valores bastante discrepantes com valores variando entre 37 (Davidopoulou et al., 2021) e 341 (Ahmad et al., 2024) pacientes com anemia falciforme.

**Tabela 4**

*Características gerais dos estudos incluídos*

<b>Autor (ano)</b>	<b>Amostra (Np/Nc) [Idade]</b>	<b>Resultados</b>
<b>Makolo et al. (2024)</b>	68/ 86 [6 – 64]	- Índice CPOD de 2,9 no grupo com anemia falciforme comparativamente com 1,2 no grupo controlo. - Associação significativa entre cárie e impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme.
<b>Ahmad et al. (2024)</b>	341/411 [20 – 50]	- Índice CPOD médio de 6,39 no grupo com anemia falciforme em comparação com 5,20 no grupo controlo. - Capacidade tampão salivar significativamente mais baixa no grupo com anemia falciforme que no grupo controlo (6.47 vs 6.88, p=0,022)
<b>Tonguç et al. (2022)</b>	43/43 [5 – 17]	- A maioria dos participantes dos grupos com anemia falciforme (n=38, 88,4%) e controlo (n=37, 86%) apresentou sangramento gengival, edema e inflamação, tendo sido diagnosticados com gengivite. Não houve nenhum participante em ambos os grupos com diagnóstico de periodontite.  - Os parâmetros periodontais não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (p > 0,05).  - As taxas de fluxo salivar dos dois grupos também foram semelhantes (p > 0,05).
<b>Minja et al. (2024)</b>	77/16 [2,5 – 5]	- Atraso na erupção dentária (3 dentes ainda não tinham erupcionado no grupo com anemia falciforme). - Menor prevalência de cárie no grupo com anemia falciforme (2%) do que no grupo controlo (6,6%).
<b>Sari et al. (2022)</b>	80/80 [18 – 59]	- No grupo com anemia falciforme, a presença de periodontite foi mais frequente do que a saúde periodontal (p < 0,001). - Todos os registos clínicos periodontais e os valores de área de superfície inflamada periodontal foram maiores no grupo com anemia falciforme comparativamente com o grupo controlo (p < 0,001).

CPOD: Dentes cariados, perdidos ou obturados; N/A: não aplicável; Nc: Número de controlos; Np: Número de pacientes com anemia falciforme.

**Tabela 4***Características gerais dos estudos incluídos (Continuação)*

<b>Autor /Ano</b>	<b>Amostra (Np/Nc) [Idade]</b>	<b>Resultados</b>
<b>Kowe et al. (2022)</b>	194/ N/A [2 – 17]	- A prevalência de cárie dentária nos pacientes com anemia falciforme foi de 58,8% com um índice CPOD médio de 2,39 ± 3,12 enquanto 73,2% apresentaram inflamação gengival moderada.  - O índice médio de placa foi de 1,46 ± 0,89.  - 14,4% apresentavam anomalias dentárias hipoplásicas, 7,2% glossite e 1,5% tinham fraturas dos dentes anteriores.
<b>Davidopoulou et al. (2021)</b>	37/30 N/A	- 38% e 27% dos doentes com anemia falciforme apresentavam gengivite e periodontite, respetivamente. A proporção correspondente para os controlos foi de 10% para cada condição.  - Os pacientes com anemia falciforme demonstraram um índice CPOD significativamente mais elevado ( $p = 0,003$ ), que foi refletido principalmente pelo aumento da atividade de cárie ( $p = 0,005$ ) e pela elevada perda dentária resultante da cárie ( $p = 0,003$ ).
<b>Pashine et al. (2020)</b>	50/50 [10 – 18]	- As crianças com anemia falciforme apresentaram atraso na erupção dos dentes, tendência à relação molar de Classe II, com aumento do apinhamento na região anteroinferior, aumento da sobressaliência e mordida aberta quando comparadas às crianças normais.
<b>Kalbassi et al. (2018)</b>	55/ 120 N/A	- Número significativamente ( $p < 0,05$ ) maior de dentes cariados em pacientes com anemia falciforme ( $6,10 \pm 3,620$ ) em comparação com indivíduos saudáveis ( $2,33 \pm 1,221$ ).  - Valor médio do CPOD significativamente aumentado em comparação com indivíduos saudáveis ( $p < 0,05$ ).

CPOD: Dentes cariados, perdidos ou obturados; N/A: não aplicável; Nc: Número de controlos; Np: Número de pacientes com anemia falciforme.

**Tabela 4**

*Características gerais dos estudos incluídos (Continuação)*

<b>Autor /Ano</b>	<b>Amostra (Np/Nc)  [Idade]</b>	<b>Resultados</b>
<b>Brandão et al. (2018)</b>	61/63  [5 – 18]	- Índice CPOD de 2,08 no grupo de anemia falciforme e 1,05 no grupo controlo.  - Presença de sangramento gengival e cálculo dentário, sem diferença significativa entre grupos.  - Menor capacidade tampão salivar no grupo com anemia falciforme apesar de não haver diferenças no fluxo salivar entre os grupos.
<b>Basyouni et al. (2018)</b>	112/ 124  [12 – 18]	- 34,8% dos pacientes com anemia falciforme apresentaram Classe II dos dentes caninos, 41% com sobressaliência aumentada, 15,2% com sobremordida profunda e 67% com mordida cruzada posterior. 27,4% do grupo controlo apresentaram Classe II canina, 22,5% sobressaliência aumentada, 16,1% sobremordida profunda e 37,1% mordida cruzada posterior.  - Cerca de 38,4% (n = 43) dos pacientes com anemia falciforme apresentaram mordida aberta em comparação com 19,3% (n = 24) dos controlos (P = 0,001).

CPOD: Dentes cariados, perdidos ou obturados; N/A: não aplicável; Nc: Número de controlos; Np: Número de pacientes com anemia falciforme.

A Tabela 5 apresenta a avaliação do risco de viés dos estudos selecionados para esta revisão integrativa, de acordo com os critérios da ferramenta JBI.

**Tabela 5**

*Avaliação metodológica dos artigos utilizando a ferramenta JBI*

Estudos coorte (EC)											
Autor (ano)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
Makolo et al. (2024)	√	√	√	.	.	√	√	√	√	.	√
Estudos caso-controlo (ECC)											
Author (year)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	
Ahmad et al. (2024)	√	√	√	√	.	.	.	√	.	√	
Tonguç et al. (2022)	√	√	√	√	.	.	.	√	.	√	
Estudos transversais (ET)											
Author (year)	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8			
Minja et al. (2024)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Sari et al. (2022)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Kowe et al. (2022)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Davidopoulou et al. (2021)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Pashine et al. (2020)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Kalbassi et al. (2018)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Brandão et al. (2018)	√	√	.	√	.	.	√	√			
Basyouni et al. (2018)	√	√	.	√	.	.	√	√			

. não aplicável

Relativamente ao estudo de coorte (Makolo et al. 2024), todos os critérios aplicáveis foram cumpridos (8 em 8), demonstrando boa qualidade metodológica. Os critérios Q4, Q5 e Q10 não foram relevantes para este desenho, o que limitou a avaliação a aspetos específicos. Assim, o estudo apresenta um baixo risco de viés relacionado com a seleção, medição e relato de resultados.

Para os estudos de caso-controlo (Ahmad et al., 2024; Tonguç et al., 2022), ambos cumpriram todos os critérios relevantes (6 em 6). Os itens Q5, Q6, Q7 e Q9 não foram aplicáveis nestes estudos. Portanto, dentro dos critérios avaliados, estes estudos também demonstram boa qualidade metodológica e um baixo risco de viés, particularmente no que diz respeito à definição de casos e controlos e à realização de procedimentos analíticos.

Finalmente, todos os oito estudos transversais cumpriram integralmente os critérios aplicáveis (5 em 5), enquanto os critérios Q3, Q5 e Q6 foram considerados não aplicáveis a este desenho. Isto indica uma qualidade metodológica adequada em termos de descrição da população, definição de objetivos e métodos de medição de resultados, minimizando o risco de viés relevante dentro do âmbito possível para estudos transversais.

Em resumo, considerando apenas os critérios aplicáveis, os estudos de coorte, caso-controlo e transversais incluídos demonstram boa adesão aos padrões metodológicos recomendados, refletindo um baixo risco de viés nas áreas avaliadas. No entanto, a não aplicabilidade de alguns critérios limita a avaliação abrangente do risco de viés, justificando uma interpretação cautelosa dos resultados e o reconhecimento das limitações inerentes a cada desenho de estudo.

## IV. DISCUSSÃO

A anemia falciforme é uma doença genética com transmissão autossômica recessiva resultante da mutação de substituição de uma timina por uma adenina no gene *HBB* presente no cromossoma 11. Esta substituição provoca uma troca de ácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia  $\beta$ -globina, levando à alteração da estrutura tridimensional desta proteína que é um dos componentes da Hb. Assim, forma-se HbS, uma hemoglobina anormal. Com isto, ocorre uma alteração na morfologia do eritrócito, que passa de um formato bicôncavo para um formato de foice (Girgis et al., 2021).

O suprimento sanguíneo que ocorre nestes pacientes poderá ter consequências nefastas para todo o corpo, sendo também afetada a cavidade oral (Hispanol et al., 2020).

Nesta revisão integrativa apenas os estudos de Minja et al. (2024) e Pashine et al. (2020) relataram atraso na erupção dentária. Este atraso na erupção dentária pode estar associado a hipoxia tecidual, disfunção endócrina e deficiência nutricional.

Por outro lado, dos 11 estudos incluídos, as alterações do esmalte apenas foram relatadas num dos estudos (Kowe et al., 2022). Estas alterações podem resultar de danos na formação da matriz, durante o desenvolvimento do esmalte, levando à hipoplasia do esmalte, ou a danos durante as fases de mineralização e maturação que podem conduzir a maior translucidez ou opacidade do esmalte.

Contudo, as manifestações orais mais comuns encontradas nos estudos selecionados foram as doenças periodontais (gingivite e periodontite) e as cáries. Nos estudos de Tonguç et al. (2022) e de Kalbassi e colaboradores (2018), a maioria dos participantes apresentou inflamação gengival e foi diagnosticada com gengivite. A gengivite é a inflamação gengival que ocorre em resposta à placa dentária microbiana que se acumula ao redor dos dentes. É clinicamente caracterizada por eritema, edema e sangramento na margem gengival. Na gengivite, apenas o epitélio gengival e o tecido conjuntivo são afetados pela doença sendo que não ocorre perda óssea alveolar. Os níveis de índice gengival e sangramento foram ligeiramente, mas não significativamente, mais altos entre todo o grupo com anemia falciforme, bem como nos subgrupos de idade, em comparação com os grupos saudáveis. Os níveis de índice de placa dos grupos foram semelhantes (Kalbassi et al., 2018; Tonguç et al., 2022).

Poucos estudos foram encontrados na literatura que investigam o estado de saúde periodontal de indivíduos com anemia falciforme, sendo os seus resultados pouco concordantes (Brandão et al., 2018; Davidopoulou et al., 2021; Sari et al., 2022). Enquanto dois dos estudos que avaliaram a periodontite sugeriram que pacientes com anemia falciforme tinham maior prevalência desta doença (Davidopoulou et al., 2021; Sari et al., 2022), o outro não apoiou este resultado, relatando que não foram observadas diferenças no sangramento gengival entre ambos os grupos (Brandão et al., 2018). A razão para essas diferenças pode ser a utilização de diferentes critérios de doença periodontal em estudos realizados em diferentes populações e diferentes faixas etárias. Além disso, os pacientes com anemia falciforme utilizam regularmente penicilina, ácido fólico, agente quelante e hidroxureia de acordo com a gravidade da sua condição clínica médica. Os efeitos destes medicamentos na inflamação periodontal também podem estar envolvidos nessa diferença. Por exemplo, a hidroxureia é uma terapêutica eficaz nos doentes com anemia falciforme pois permite aumentar os níveis de HbF, para além de outros efeitos benéficos como o aumento da hidratação dos eritrócitos e uma diminuição da adesão dos eritrócitos ao endotélio vascular (Hsu & Fan-Hsu, 2020). Contudo, há estudos que relatam uma diminuição da função salivar nos pacientes que usam esta terapêutica, o que poderá influenciar a incidência das manifestações (Brandão et al., 2018).

O estudo de Davidopoulou et al. (2021) revelou um agravamento da saúde dentária e periodontal em pacientes adultos com anemia falciforme (idade média superior a 40 anos) em comparação com indivíduos saudáveis. Enquanto a maior ocorrência de inflamação gengival está de acordo com descobertas anteriores (Kalbassi et al., 2018), a maior prevalência de periodontite demonstrada neste grupo de adultos de meia-idade com anemia falciforme é uma observação nova. Esta descoberta significativa confirma algumas indicações anteriores de comprometimento da saúde periodontal em doentes com anemia falciforme (Kalbassi et al., 2018). No entanto, a prevalência ou gravidade da periodontite pode depender da idade das populações examinadas (Toguç et al., 2022), uma vez que é provavelmente necessário mais tempo para que uma doença crónica, como a anemia falciforme e as comorbilidades, afete a condição periodontal.

Outro facto do estudo de Davidopoulou et al. (2021) é o aumento do CPOD e das pontuações de dentes cariados destes doentes com anemia falciforme. Descobertas anteriores em crianças (Brandão et al., 2018) e adultos (Kalbassi et al., 2018), assim como

em estudos mais recentes (Ahmad et al., 2024; Makolo et al., 2024), apoiam os resultados deste estudo (Davidopoulou et al., 2021). Possivelmente, a idade dos participantes pode explicar as discrepâncias na incidência de cáries reportadas, como sugerido anteriormente também para a periodontite. Além disso, os médicos dentistas podem estar mais relutantes em fornecer tratamento devido ao medo de complicações pós-operatórias em pacientes com anemia falciforme (Mulimani et al., 2019).

Contrastando com estes resultados está o estudo recente de Minja e sua equipa (2024), que relatam uma menor prevalência de cárie nos pacientes com anemia falciforme comparativamente com o grupo controlo.

Já em relação às alterações orofaciais, dois estudos (Basyouni et al., 2018; Pashine et al., 2020) chegaram a conclusões idênticas, onde indivíduos com anemia falciforme apresentaram uma tendência à relação molar de Classe II e mordida aberta quando comparados com indivíduos normais. O aumento da destruição e redução da vida útil dos glóbulos vermelhos que ocorre em pacientes com anemia falciforme, leva à hiperplasia e expansão da medula óssea. Estas alterações na estrutura do osso podem levar ao desenvolvimento de má oclusão dentária e outras alterações orofaciais (Eleftherou et al., 2021).

Este artigo de revisão integrativa destaca que as manifestações bucais mais comuns em pacientes com anemia falciforme são a doença periodontal e a cárie. No entanto, os estudos analisados apresentam resultados contraditórios quanto à prevalência e severidade dessas condições quando comparados a indivíduos saudáveis. A principal inconsistência reside no facto de alguns estudos apontarem para uma maior incidência e gravidade dos problemas orais, enquanto outros sugerem uma prevalência semelhante ou mesmo inferior.

As principais hipóteses para justificar essas discrepâncias, conforme discutido, são:

- Idade dos participantes: A idade parece ser um fator determinante. O artigo sugere que a prevalência ou a gravidade da periodontite pode depender da idade das populações examinadas, uma vez que uma doença crónica como a anemia falciforme e as suas comorbilidades demoram mais tempo a afetar a condição periodontal<sup>4</sup>. O estudo de Davidopoulou et al. (2021), que encontrou uma pior saúde dentária e periodontal, foi realizado numa população adulta com mais de 40 anos de idade. Em contraste, estudos com crianças e adolescentes mostram resultados menos consistentes.

- Regimes de tratamento: Os tratamentos para a anemia falciforme, como a utilização de penicilina, ácido fólico, agentes quelantes e, especialmente, hidroxureia, podem influenciar os resultados. A hidroxureia, embora eficaz no tratamento da doença, pode diminuir a função salivar. Em alguns estudos, foi observada uma menor capacidade de tamponamento salivar em pacientes com anemia falciforme, o que pode aumentar o risco de cáries.

- Diferenças metodológicas: O artigo refere que a utilização de diferentes critérios para diagnosticar a doença periodontal em estudos efetuados em diferentes populações e grupos etários pode ser a causa das diferenças nos resultados.

Esta síntese demonstra que as inconsistências encontradas na literatura podem ser atribuídas, em grande parte, a diferenças na idade dos pacientes e nos seus regimes de tratamento, como o uso de hidroxureia e antibióticos profiláticos, que modulam o ambiente oral.

Apesar da qualidade metodológica geralmente boa observada nos estudos incluídos, devem ser reconhecidas várias limitações relacionadas com o risco de viés. A avaliação restringiu-se aos critérios aplicáveis a cada desenho de estudo, o que significa que alguns aspetos potencialmente relevantes não puderam ser avaliados devido à não aplicabilidade de determinados critérios. Esta limitação reduz a abrangência da avaliação do viés. No estudo de coorte, a exclusão de critérios como os procedimentos de acompanhamento e a análise estatística limita a capacidade de avaliar plenamente os riscos relacionados com o atrito ou o viés analítico. No caso dos estudos de caso-controlo, a ausência de critérios aplicáveis relacionados com o controlo da confusão e o emparelhamento pode ignorar potenciais vieses residuais de confusão ou de seleção. Do mesmo modo, no caso dos estudos transversais, as limitações inerentes à conceção e a ausência de avaliação de alguns domínios de qualidade restringem a avaliação da causalidade e o controlo dos fatores de confusão, aumentando a possibilidade de vieses de informação e de seleção. Por conseguinte, embora os estudos cumpram todos os critérios de qualidade aplicáveis, o âmbito restrito da avaliação e as limitações inerentes à conceção salientam a necessidade de uma interpretação cautelosa dos resultados devido a potenciais enviesamentos não medidos.

## V. CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença comum em todo o mundo, e as infecções dentárias podem desencadear crises dolorosas nos pacientes. Com a realização desta revisão integrativa é possível evidenciar a escassez de informações acerca da anemia falciforme no âmbito da medicina dentária.

As manifestações orais mais comumente encontradas são a doença periodontal e a cárie, mas os estudos encontrados apresentam resultados contraditórios no que diz respeito a estas duas condições, com estudos relatando uma maior incidência destas manifestações e outros relatando uma menor incidência.

Avaliar a saúde oral dos doentes com anemia falciforme é crucial, uma vez que a anemia falciforme eleva o risco de cárie dentária e provoca alteração da composição salivar. Além disso, tal como demonstrado nesta revisão integrativa, existe um maior número de casos de doenças periodontais nestes pacientes, apesar de não estar provada uma associação entre ambas as doenças.

Os cuidados dentários preventivos e os procedimentos dentários não invasivos são o foco principal nos pacientes com anemia falciforme para evitar possíveis complicações subsequentes.

Desta forma, quando há a necessidade de realizar algum procedimento cirúrgico na cavidade oral, o médico-dentista deverá solicitar exames sanguíneos complementares a fim de favorecer a segurança do procedimento e do paciente. Além disso, a suscetibilidade a infecções deverá ser considerada e, assim, pode-se incluir a profilaxia antibiótica no tratamento, com o objetivo de prevenir bacteremias e outras complicações.

Assim, a inclusão da medicina dentária no tratamento multidisciplinar dos pacientes com anemia falciforme é essencial para a prevenção de crises agudas causadas por focos infecciosos orais e na gestão das manifestações orais decorrentes da própria doença. Portanto através de ações de promoção, prevenção e remoção de focos infecciosos, as crises agudas podem ser revertidas ou minimizadas e as manifestações podem ser controladas.

A hidroxiureia é o principal tratamento para a anemia falciforme e ajuda a reduzir os sintomas da doença. No entanto, pode ter um efeito negativo na saliva, e estudos posteriores podem ajudar a elucidar o impacto da hidroxiureia na saliva e na saúde oral dos doentes com anemia falciforme.

Esta Dissertação esteve na base da elaboração de um artigo científico já aceite para publicação:

Leal, F., Guimarães, M. I., Natbeth, A., & Cardoso, I. L. (2025). Sickle cell anemia and its impact on the oral cavity - Integrative review. *International Arab Journal of Dentistry*.  
Aceite para publicação

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad, L., Aljoujou, A. A., Nadra, R., Mashlah, A. M., Al Beesh, F. A., Alyafi, A., & Moulay Driss, H. (2024). The association between dental caries and salivary buffering capacity in Syrian patients diagnosed with sickle cell disease. *Cureus, 16*(7), e64887. <https://doi.org/10.7759/cureus.64887v>
- Alves e Luna, A. C., Godoy, F., & de Menezes, V. A. (2014). Malocclusion and treatment need in children and adolescents with sickle cell disease. *The Angle Orthodontist, 84*(3), 467-472. <https://doi.org/10.2319/070913-503.1>
- Arishi, W. A., Alhadrami, H. A., & Zourob, M. (2021). Techniques for the detection of sickle cell disease: a review. *Micromachines, 12*(5), 519. <https://doi.org/10.3390/mi12050519>
- Barker, T. H., Stone, J. C., Sears, K., Klugar, M., Tufanaru, C., Leonardi-Bee, J., Aromataris, E., & Munn, Z. (2023). The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for randomized controlled trials. *JBI Evidence Synthesis, 21*(3), 494-506. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00430>
- Basyouni, A., Almasoud, N. N., Al-Khalifa, K. S., Al-Jandan, B. A., Al Sulaiman, O. A., & Nazir, M. A. (2018). Malocclusion and craniofacial characteristics in Saudi adolescents with sickle cell disease. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences, 6*(3), 149-154. [https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms\\_142\\_17](https://doi.org/10.4103/sjmms.sjmms_142_17)
- Brandão, C. F., Oliveira, V. M. B., Santos, A. R. R. M., da Silva, T. M. M., Vilella, V. Q. C., Simas, G. G. P. P., Carvalho, L. R. S., Carvalho, R. A. C., & Ladeia, A. M. T. (2018). Association between sickle cell disease and the oral health condition of children and adolescents. *BMC oral health, 18*(1), 169. <https://doi.org/10.1186/s12903-018-0629-9>
- Chekroun, M., Chérifi, H., Fournier, B., Gaultier, F., Sitbon, I. Y., Ferré, F. C., & Gogly, B. (2019). Oral manifestations of sickle cell disease. *British Dental Journal, 226*(1), 27-31.
- Carvalho, H. L., Thomaz, E. B., Alves, C. M., & Souza, S. F. (2016). Are sickle cell anaemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. *Journal of Periodontal Research, 51*(5), 622-629. <https://doi.org/10.1111/jre.12342>
- Davidopoulou, S., Pikilidou, M., Yavropoulou, M.P., Kalogirou, T.E., Zebekakis, P.E., & Kalfas, S. (2021). Aggravated Dental and Periodontal Status in Patients with Sickle Cell Disease and Its Association with Serum Ferritin. *The journal of contemporary dental practice, 22* 9, 991-997 .
- Eleftherou, D., Arhakis, A., & Davidopoulou, S. (2021). Sickle cell disease: an overview of oral health considerations for pediatric patients. *European Journal of Dental and Oral Health, 2*(3), 9-17. <https://doi.org/10.24018/ejdent.2021.2.3.53>
- Girgis, S., Cheng, L., Tsitsikas, D., & Sproat, C. (2021). Orofacial manifestations of sickle cell disease: implications for dental clinicians. *British dental journal, 230*(3), 143–147. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-2601-3>
- Greer, J. P., Arber, D. A., Glader, B. E., List, A. F., Means, R. T., Rodgers, G. M., Appelbaum, F. R., Dispenzieri, A., & Fehniger, T. A. (2018). *Wintrobe's Clinical*

*Hematology: Fourteenth edition.* Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Ltd.

- Hispaniol, L., de Farias, C. V., & Amorim, J. (2020). Intercorrências orais em pacientes portadores de anemia falciforme: revisão de literatura. *Revista Cathedral*, 2(3), 111-125. Recuperado de <http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral/article/view/187>
- Hoffbrand, A. V., Moss, P. A., & Pettit, J. E. (2016). *Hoffbrand's Essential Hematology. 7th ed.* Wiley-Blackwell.
- Hsu, L. L., & Fan-Hsu, J. (2020). Evidence-based dental management in the new era of sickle cell disease: a scoping review. *The Journal of the American Dental Association*, 151(9), 668-677.
- INSA. (2022). *Instituto Ricardo Jorge alarga estudo piloto para o rastreio neonatal da drepanocitose.* <https://www.insa.min-saude.pt/institutoricardo-jorge-alarga-estudo-piloto-para-o-rastreio-neonatal-da-drepanocitose/>
- Inusa, B. P. D., Hsu, L. L., Kohli, N., Patel, A., Ominu-Evbota, K., Anie, K. A., & Atoyebi, W. (2019). Sickle cell disease - genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(2), 20. <https://doi.org/10.3390/ijns5020020>
- Jordan, Z., Lockwood, C., Munn, Z., & Aromataris, E. (2019). The updated Joanna Briggs Institute model for evidence-based healthcare. *International Journal of Evidence Based Healthcare*, 17, 58-71.
- Kakkar, M., Holderle, K., Sheth, M., Arany, S., Schiff, L., & Planerova, A. (2021). Orofacial manifestation and dental management of Sickle Cell Disease: a scoping review. *Anemia*, 2021, 5556708. <https://doi.org/10.1155/2021/5556708>
- Kalbassi, S., Younesi, M. R., & Asgary, V. (2018). Comparative evaluation of oral and dento-maxillofacial manifestation of patients with sickle cell diseases and beta thalassemia major. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 23(6), 373-378. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1404219>
- Kato, G. J., Piel, F. B., Reid, C. D., Gaston, M. H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., Smith, W. R., Panepinto, J. A., Weatherall, D. J., Costa, F. F., & Vichinsky, E. P. (2018). Sickle cell disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4, 18010. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
- Kavanagh, P. L., Fasipe, T. A., & Wun, T. (2022). Sickle Cell Disease: a review. *JAMA*, 328(1), 57-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10233>
- Kawar, N., Alrayyes, S., Yang, B., & Aljewari, H. (2018). Oral health management considerations for patients with sickle cell disease. *Disease-a-month: DM*, 64(6), 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.12.005>
- Keohane, E. M., Otto, C. N., & Walenga, J. M. (2016). *Hematology Clinical Principles and Applications.* Elsevier.
- Kowe, D. N., Songo, B. F., Penze, N. A., Fayeta, N. B-J., Muzeke, A. R., Yanga, M. L., Agbor, M. A., Pilipili, C. M., & Fornal, N. C. (2022). Oral Health Status of Children with sickle Cells in Kinshasa, Dr Congo. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 14, 6-17.

- Little, J., Falace, D. A., Miller, C. A., & Rhodus, N. L. (2018). *Disorders of red blood cells*. In: Dental management of the medically compromised patient, 9th ed., Elsevier. Missouri, 390-401.
- Lopes, C. M. I., Cavalcanti, M. C., Alves e Luna, A. C., Marques, K. M. G., Rodrigues, M. J., & De Menezes, V. A. (2018). Enamel defects and tooth eruption disturbances in children with sickle cell anemia. *Brazilian Oral Research*, 32, e87.
- Lubeck, D., Agodoa, I., Bhakta, N., Danese, M., Pappu, K., Howard, R., Gleeson, M., Halperin, M., & Lanzkron, S. (2019). Estimated life expectancy and income of patients with sickle cell disease compared with those without sickle cell disease. *JAMA Network Open*, 2(11), e1915374. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15374>
- Makani, J., Ofori-Acquah, S. F., Nnodu, O., Wonkam, A., & Ohene-Frempong, K. (2013). Sickle cell disease: new opportunities and challenges in Africa. *The Scientific World Journal*, 2013, 193252. <https://doi.org/10.1155/2013/193252>
- Makolo, D. K., Mutombo, A. M., Bushabu, F. N., Lubamba, G. P., Yemweni, B. K., Inganya, E. E., Marob, P. S., Kazadi, E. K., Bukama, J. M. K., & Milolo, A. M. (2024). Dental tissues of sickle cell anemia and its impact on the quality of life related to oral health. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 46(4), 408-414. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.08.004>
- Mangla, A., Ehsan, M., Agarwal, N., & Maruvada, S. (2023). Sickle cell anemia. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Mendes, P. H., Fonseca, N. G., Martelli, D. R., Bonan, P. R., de Almeida, L. K., de Melo, L. A., & Martelli, H. Jr. (2011). Orofacial manifestations in patients with sickle cell anemia. *Quintessence International*, 42(8), 701-709.
- Menezes, A. S., Len, C. A., Hilário, M. O., Terreri, M. T., & Braga, J. A. (2013). Quality of life in patients with sickle cell disease. *Revista paulista de pediatria : orgão oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 31(1), 24-29. <https://doi.org/10.1590/s0103-05822013000100005>
- Minja, I. K., Wilson, E. M., Machibya, F. M., Jonathan, A., Cornel, F., Ruggajo, P., Makani, J., & Balandya, E. (2024). Dental Caries in Children with Sickle Cell Disease and Its Association with the Use of Hydroxyurea and Penicillin Prophylaxis in Dar Es Salaam. *Pediatric health, medicine and therapeutics*, 15, 121-128. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S443139>
- Mulimani, P., Ballas, S. K., Abas, A. B., & Karanth, L. (2019). Treatment of dental complications in sickle cell disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD011633. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011633.pub3>
- Neumayr, L. D., Hoppe, C. C., & Brown, C. (2019). Sickle cell disease: current treatment and emerging therapies. *The American Journal of Managed Care*, 25(18 Suppl), S335-S343.
- Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 379, 71.

- Pashine, A., Shetty, R. M., Shetty, S. Y., & Gadekar, T. (2020). Craniofacial and occlusal features of children with sickle cell disease compared to normal standards: a clinical and radiographic study of 50 paediatric patients. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 21(3), 303-311. <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00484-y>
- Pearson, A., Wiechula, R., Court, A., & Lockwood, C. (2005). The JBI model of evidence-based healthcare. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 3(8), 207-215.
- Pearson, A., Jordan, Z., & Munn, Z. (2012). Translational science and evidence-based healthcare: A clarification and reconceptualization of how knowledge is generated and used in healthcare. *Nursing Research and Practice*, 2012, 792519.
- Pithon M. M. (2011). Orthodontic treatment in a patient with sickle cell anemia. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 140(5), 713-719. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.02.039>
- Sari, A., Ilhan, G., & Akcali, A. (2022). Association between periodontal inflamed surface area and serum acute phase biomarkers in patients with sickle cell anemia. *Archives of Oral Biology*, 143, 105543. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105543>
- Silva, M. G. P., Leite, C. A., Borges Álvaro, H., Aranha, A. M. F., Eubank, P. L. C., Oliveira, F. R., & Volpato, L. R. E. (2018). Oral changes in patients with sickle cell anemia of dentistry interest. *Journal of Health Sciences*, 20(2), 94-99.
- Soualem, H., Mainassara, S., Beenjelloun, L., & Chbicheb, S. (2022). Oral manifestations and management of sickle cell disease: a literature review. *International Journal of Surgery: Global Health*, 5, e84-e84.
- Sundd, P., Gladwin, M. T., & Novelli, E. M. (2019). Pathophysiology of sickle cell disease. *Annual Review of Pathology*, 14, 263-292. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>
- Tebbi, C. K. (2022). Sickle Cell Disease, a Review. *Hemato*, 3(2), 341-366. <https://doi.org/10.3390/hemato3020024>
- Tonguç, M. Ö., Öztürk, C., Polat, G., Bobuşoğlu, O., Tek, S. A., Taşdelen, B., & Ünal, S. (2022). Investigation of the relationship between periodontal and systemic inflammation in children with sickle cell disease: A case-control study. *Cytokine*, 149, 155724. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155724>
- Yawn, B. P., Buchanan, G. R., Afenyi-Annan, A. N., Ballas, S. K., Hassell, K. L., James, A. H., Jordan, L., Lanzkron, S. M., Lottenberg, R., Savage, W. J., Tanabe, P. J., Ware, R. E., Murad, M. H., Goldsmith, J. C., Ortiz, E., Fulwood, R., Horton, A., & John-Sowah, J. (2014). Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*, 312(10), 1033-1048. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517>