



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

Manifestações orais e novos métodos de diagnóstico em pacientes talassémicos – Revisão integrativa

[Oral manifestations and new diagnostic methods in thalassemia patients – Integrative
review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Marco Balzano

Orientadores:

Prof. Doutor Filipe Castro

Mestre José Frias Bulhosa

Julho 2025

**Manifestações orais e novos métodos de diagnóstico em pacientes
talassêmicos – Revisão integrativa**

[Oral manifestations and new diagnostic methods in thalassemia patients – Integrative
review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Marco Balzano

Orientadores:

Prof. Doutor Filipe Castro

Mestre José Frias Bulhosa

Fevereiro 2025

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa pela oportunidade que me foi concedida de me realizar nesta área da Medicina. Agradeço a todos os professores, começando pelos meus orientadores de tese, Prof. Doutor Filipe Castro e Mestre José Frias Bulhosa, bem como a todas as pessoas que trabalham nesta universidade.

Gostaria de agradecer à minha família, pelo apoio, pelo tempo que me foi concedido e pela grande oportunidade de poder estudar no estrangeiro. Graças a eles, pude crescer pessoalmente, conhecer diferentes realidades e assim enriquecer o meu percurso cultural. Agradeço-lhes infinitamente, porque, apesar da distância e da minha ausência, nunca senti a minha família longe. Apesar de alguns percalços e atrasos no meu caminho, nunca me faltou o seu apoio moral.

Agradeço ao meu avô materno, Antonello, que me esperou para uma última despedida.

Agradeço às minhas irmãs, Antonella e Alessandra, pela maior prenda que me poderiam ter dado: tornar-me tio.

Agradeço ao Riccardo, Antonino, Martina, Alice, Gabriele, Paolo, Marco, Eugenio Vincenzo, Luigi, Mattia, Raman, Michele – com vocês cresci e partilhei tudo, desde o percurso universitário até experiências e emoções. Considero-vos parte da minha vida.

Agradeço ao Federico, à Claudia, ao Daniele, ao Aldo, ao Fabio, ao Andrea, ao Massimiliano, ao Emanuele, à Sabrina, à Erica, ao Nicola, ao Alessandro – estiveram sempre presentes apesar dos milhares de quilómetros que nos separavam, compreenderam sempre os meus sentimentos e as dificuldades que tive em viver-vos à distância.

Resumo

A talassemia é um dos distúrbios genéticos mais comuns a nível global, com distribuições características de determinadas áreas geográficas, étnicas e socioculturais. Consiste num distúrbio na síntese da hemoglobina caracterizado pela produção reduzida ou ausente de uma das cadeias de globina com excesso relativo da outra. Estes desequilíbrios das cadeias de globina causam hemólise, o que resulta em anemia leve a grave. Tem um amplo espectro de gravidade clínica, para a classificação clínica dividimos a talassemia em talassemia maior (TM), talassemia intermédia (TI) e talassemia menor. O quadro clínico das talassemias além de incluir anemia grave e progressiva, entre outras características, apresenta também alterações esqueléticas e deformações ósseas resultantes de níveis elevados de ferro no sangue, da expansão da medula óssea causada pela hematopoiese e renovação rápida de células sanguíneas e manifestações a nível oral. Os pacientes talassémicos apresentam um elevado risco de cárie dentária e são suscetíveis à doença periodontal. Assim, medidas preventivas eficazes devem ser implementadas para minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos extensivos. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo identificar os novos métodos de diagnóstico não invasivo assim como as implicações da talassemia na cavidade oral. Neste sentido, o objetivo desta revisão integrativa é analisar as principais manifestações orais encontradas em pacientes talassémicos, bem como verificar quais os métodos de diagnóstico existentes na atualidade. Para tal será efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados: PubMed, Science Direct e Google Scholar com combinações das seguintes palavras-chave: “talassemia”; “diagnostico não invasivo”; “doenças orais”; "doença dentaria". São definidos os seguintes critérios de inclusão: publicações escritas em português, italiano e inglês, com limite temporal dos últimos 15 anos (2009-2024), de modo a reunir informação pertinente sobre as implicações da talassemia na cavidade oral e os novos métodos de diagnóstico não invasivo. Serão excluídos os artigos que não estavam nas línguas escolhidas, duplicados, não realizados em humanos, sem disponibilidade na íntegra ou em que após a leitura do resumo e do corpo de texto, não servem o objetivo proposto. Através desta revisão integrativa verificou-se que existem estudos contrastantes que refletem a diversidade de resultados referentes às estruturas orais e maxilofaciais em pacientes talassémicos. Os pacientes talassémicos apresentam um elevado risco de cárie dentária e são suscetíveis à doença periodontal. Assim, medidas preventivas eficazes devem ser implementadas para minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos

extensivos. Contudo ainda há uma escassez de literatura sobre as manifestações orais, considerações dentárias e acompanhamento dentário em pacientes com talassemia, sendo necessário a realização de mais estudos neste âmbito e com uma maior amostra para evitar o viés.

Palavras-chave:

Talassemia; diagnóstico não invasivo; doenças orais; doença dentária

Abstract

Thalassemia is one of the most common genetic disorders worldwide, with characteristic distributions in certain geographical, ethnic, and sociocultural areas. It is a disorder of hemoglobin synthesis characterized by reduced or absent production of one of the globin chains, resulting in a relative excess of the other. These imbalances in globin chains cause hemolysis, leading to mild to severe anemia. It has a wide range of clinical severity and is clinically classified into major thalassemia (TM), intermediate thalassemia (TI), and minor thalassemia. The clinical presentation of thalassemia, in addition to including severe and progressive anemia among other features, also shows skeletal changes and bone deformities resulting from elevated iron levels in the blood, expansion of the bone marrow due to hematopoiesis, rapid renewal of blood cells, and manifestations in the oral cavity. Thalassemic patients are at high risk of dental caries and are susceptible to periodontal disease. Therefore, effective preventive measures should be implemented to minimize the need for extensive dental procedures. This literature review aims to identify new non-invasive diagnostic methods as well as the implications of thalassemia in the oral cavity. In this context, the objective of this integrative review is to analyze the main oral manifestations found in thalassemic patients, as well as to verify the diagnostic methods currently available. To this end, a bibliographic search will be conducted in the databases: PubMed, Science Direct, and Google Scholar using combinations of the following keywords: “thalassemia”, “non-invasive diagnostic”, “oral diseases”, and “dental diseases”. The following inclusion criteria are defined: publications written in Portuguese, Italian, and English, with a time limit of the last 15 years (2009–2024), in order to gather relevant information about the implications of thalassemia in the oral cavity and new non-invasive diagnostic methods. Articles will be excluded if they are not in the selected languages, are duplicates, not conducted in humans, not available in full text, or if, after reading the abstract and the main body, they do not serve the intended purpose. Through this integrative review, it was found that there are contrasting studies reflecting the diversity of findings regarding oral and maxillofacial structures in thalassemic patients. Thalassemic patients are at high risk of dental caries and are susceptible to periodontal disease. Therefore, effective preventive measures should be implemented to minimize the need for extensive dental procedures. However, there is still a lack of literature on oral

manifestations, dental considerations, and dental follow-up in patients with thalassemia, highlighting the need for more studies in this field with larger sample sizes to avoid bias.

Keywords:

Thalassemia, Non-invasive diagnostic, oral diseases, dental diseases

Índice Geral

Resumo	vii
Abstract.....	x
Índice de Figuras	xv
Lista de Siglas e Abreviaturas	xvi
I. Introdução.....	1
II. Desenvolvimento	3
1. Materiais e Métodos	3
2. Revisão da Literatura.....	5
2.1. Talassemias.....	5
2.2.1. Classificação.....	5
2.1.2. Epidemiologia.....	7
2.2. Diagnóstico das talassemias	8
2.2.1. Métodos Convencionais invasivos	8
2.2.2. Métodos Modernos não-invasivos.....	10
2.2.3. Inteligência Artificial e diagnostico da talassemia	11
2.3. Manifestações Craniofaciais.....	12
2.4.1. Prognatismo Maxilar	12
2.4.2. Depressão da raiz nasal.....	12
2.4.3. Hipertelorismo	12
2.4.4. Espessamento dos ossos cranianos	13
2.4. Manifestações Clínicas	13
2.4.1. Anemia e Complicações Relacionadas.....	13
2.4.2. Problemas de Acumulação de Ferro.....	13
2.4.3. Complicações Cardíacas.....	13

2.4.4. Problemas Endócrinos	14
2.4.5. Problemas de Crescimento e Desenvolvimento	14
2.4.6. Infecções.....	14
2.4.7. Complicações Psicológicas e Sociais	14
3. Resultados.....	15
4. Discussão	19
III. Conclusão	23
IV. Referências Bibliográficas.....	25

Índice de Figuras

Figura 1 : Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos	4
--	---

Lista de Siglas e Abreviaturas

Hemoglobina e Talassemia

β^+ – Mutação que reduz a síntese das cadeias de beta-globina

β^0 – Mutação que impede completamente a síntese das cadeias de beta-globina

BMD – Densidade Mineral Óssea (Bone Mineral Density)

CBC – Hemograma Completo (Complete Blood Count)

CPOD – Índice de Cárie (Nº de: Dentes Cariados, Perdidos e Obturados)

Hb – Hemoglobina

HbA – Hemoglobina adulta (α_2 , β_2)

HbA2 – Hemoglobina A2 (β_2 , δ_2)

HbE – Hemoglobina E (variante comum no Sudeste Asiático)

HbF – Hemoglobina fetal (α_2 , γ_2)

HbH – Hemoglobina H (associada à talassemia intermédia)

HbS – Hemoglobina S (variante associada à anemia falciforme)

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (High-Performance Liquid Chromatography)

IA – Inteligência Artificial

IL-6 – Interleucina 6 (marcador inflamatório)

IL-8 – Interleucina 8 (associada à resposta imunológica)

MMP-8 – Metaloproteinase de Matriz 8 (enzima envolvida na degradação do colagénio gengival)

MMP-9 – Metaloproteinase de Matriz 9 (enzima associada à progressão da doença periodontal)

NGS – Sequenciação de Nova Geração (Next-Generation Sequencing)

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (Polymerase Chain Reaction)

PCR digital – Variante da PCR utilizada para quantificação precisa do ADN

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
(normas para revisões sistemáticas)

TDT – Talassemia Dependente de Transfusão

TNDT – Talassemia Não Dependente de Transfusão

I. Introdução

A hemoglobina (Hb) é uma das proteínas mais abundantes e importantes do organismo humano, e é o transportador primordial do oxigênio na corrente sanguínea, permitindo assegurar as necessidades metabólicas das células, exercendo também funções importantes no transporte do CO₂ e na manutenção do equilíbrio ácido-base. A sua estrutura molecular, determinada geneticamente, e o equilíbrio da síntese das globinas que a constituem desempenham um papel fulcral na manutenção da sua função, devendo estar preservadas (Torres & Júnior, 2016).

As hemoglobinopatias, ou doenças da hemoglobina, são condições hereditárias que levam a alterações quantitativas da síntese de globinas ou à formação de uma hemoglobina mutante, estruturalmente diferente, ou ainda ambas.

São doenças que afetam milhões de pessoas no mundo, atingindo uma grande proporção em muitos países, muitos dos quais em vias de desenvolvimento. As repercussões fazem-se sentir a nível social e económico, com a diminuição da esperança de vida e o aumento da morbidade dos afetados (Bajwa & Basit, 2023).

A talassemia é um grupo de hemoglobinopatias autossómicas recessivas que afetam a produção de cadeias normais de globina alfa ou beta que compõem a hemoglobina. A produção ineficaz de cadeias de globina alfa ou beta pode resultar em eritropoiese ineficaz, destruição prematura dos glóbulos vermelhos e anemia (Helmi et al., 2017). A anemia crónica e grave em pacientes com talassemia pode resultar em expansão da medula óssea e hematopoiese extramedular. A eletroforese de hemoglobina pode revelar características comuns de diferentes subtipos de talassemia, mas o teste genético é necessário para confirmar o diagnóstico (Baird, Batten & Sparks, 2022).

Neste sentido, o objetivo desta revisão integrativa é analisar as principais manifestações orais descritas em pacientes talassémicos, bem como verificar quais os métodos de diagnóstico existentes na atualidade para o médico dentista.

II. Desenvolvimento

1. Materiais e Métodos

A questão clínica formulada para a prossecução dessa revisão integrativa foi baseada na estratégia PECO (*Population, Exposure, Comparison, Outcome*) (Tabela 1). A questão clínica foi: “Os pacientes com talassemia apresentam maior prevalência de manifestações orais?”

Tabela 1

Modelo PECO para a formulação da questão clínica.

População	População pediátrica ou adulta
Exposição	Apresentar talassemia confirmada
Comparação	Pacientes sem talassemia
Resultado	Presença ou ausência de manifestações orais e alterações craniofaciais

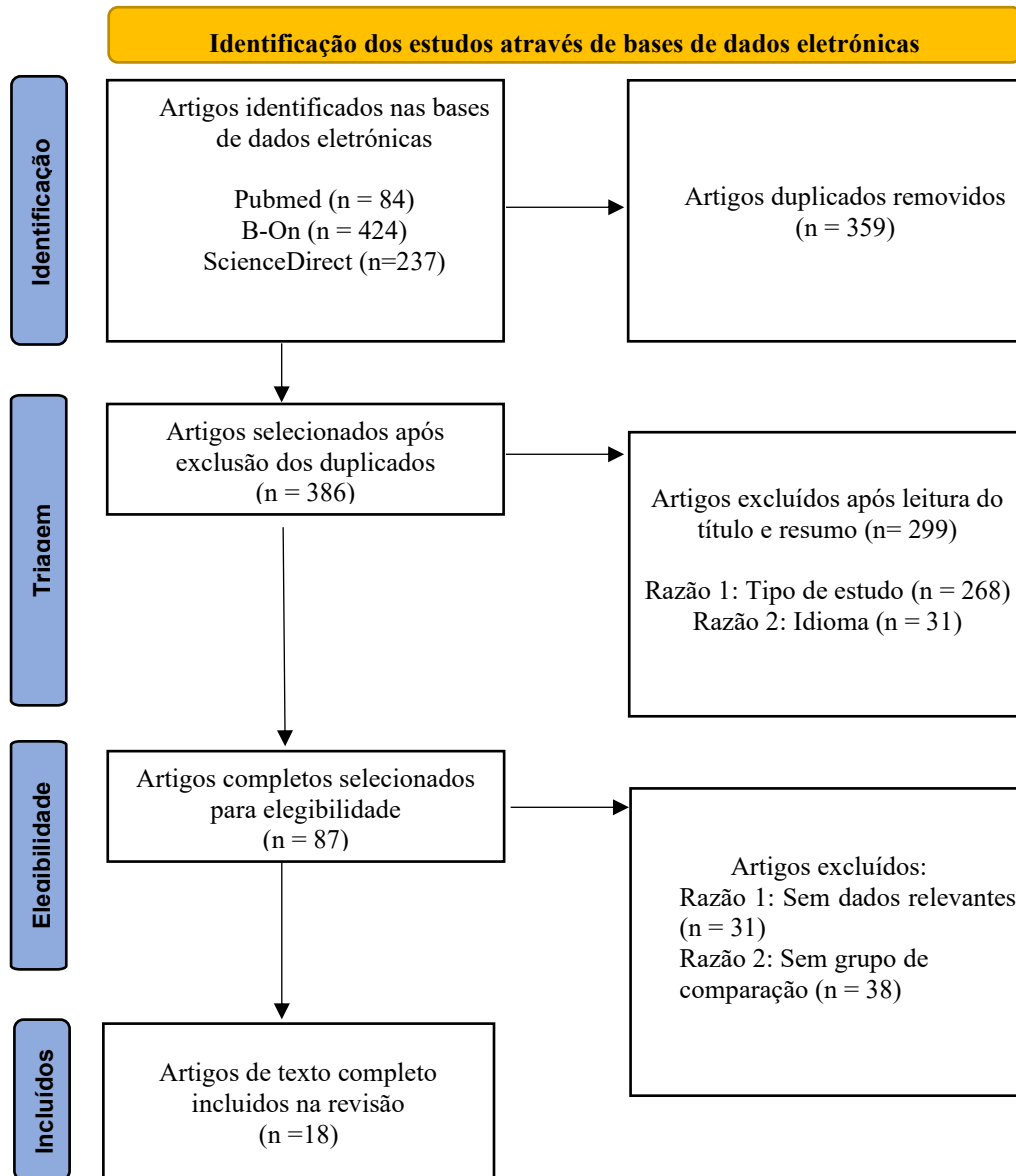
Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed*, *Scielo*, *Cochrane Library* e *Lilacs*. Foram utilizadas combinações de palavras-chave *MeSH* com o marcador booleano “AND” e “OR”: “oral manifestations”, “thalassemia”, “oral health”, “periodontal disease”, “carie” e “dentistry”. Nos filtros de pesquisa do *PubMed* foi selecionado o “free full text”, limite temporal de 2014-2024 e idiomas português e inglês.

Para a escolha dos artigos foram aplicados um conjunto de critérios de inclusão e exclusão.

Crítérios de inclusão: estudos realizados em adultos ou crianças com talassemia confirmada e que abordassem manifestações orais; estudos transversais, estudos caso-controlo e estudos de coorte retrospectivos.

A análise de cada artigo a incluir nesta revisão, foi efetuada primeiramente através da leitura do título e *abstract* e numa segunda fase, pela leitura integral do artigo. Esta metodologia é representada no seguinte Fluxograma Prisma (cf. Figura 1)

Figura 1 : Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos



2. Revisão da Literatura

2.1. Talassemias

Hemoglobinopatias é o termo médico para designar o grupo de doenças genéticas sanguíneas que afetam a hemoglobina. Existem dois grupos principais de hemoglobinopatias: as variantes estruturais anormais de hemoglobina causadas por mutações nos genes da hemoglobina e as talassemias, que são causadas por uma produção excessiva de moléculas de hemoglobina normais. As principais variantes estruturais da hemoglobina são a hemoglobina S (HbS), hemoglobina E (HbE) e hemoglobina C (HbC). Os principais tipos de talassemia são α -talassemia e β -talassemia (Indrák et al., 2018).

A talassemia é um dos distúrbios genéticos do sangue mais comuns a nível global, com concentrações em determinadas áreas do mundo, circunscritas pela geografia, etnia e/ou nível sociocultural. É amplamente difundida na Ásia, no Médio Oriente e na região do Mediterrâneo. A talassemia, também conhecida como Anemia Mediterrânica (palavra cuja etimologia deriva do grego: "thalassa", que significa "mar", por ser prevalente nas regiões costeiras do Mediterrâneo, e "haima", que significa "sangue") ou Anemia de Cooley (nome em homenagem ao médico que primeiro descreveu cientificamente a doença), é uma doença genética hereditária que afeta o sangue, caracterizada por uma produção anormal ou ausente de hemoglobina, causada por mutações genéticas nos genes que codificam as cadeias globínicas da hemoglobina (Bajwa & Basit, 2023).

As talassemias são causadas por dois tipos de defeitos nos genes responsáveis pela síntese de globina: erros de deleção e erros de não deleção. O alcance dos erros de deleção normalmente envolve mais do que 1 kb. Os erros de não deleção consistem em substituições de um nucleótido ou deleções/inserções de oligonucleótidos (Jalil et al., 2019).

2.2.1. Classificação

Nos últimos anos, os pacientes talassêmicos têm sido classificados com base na sua dependência ou não de terapias transfusionais. V. Brancaloni et al. (2016) começaram a difundir esta terminologia, que foi posteriormente adotada em publicações científicas, estudos clínicos e diretrizes internacionais. Daqui surgem as denominações: Talassemia Dependente de Transfusão (TDT) e Talassemia Não Dependente de Transfusão (TNDDT), uma vez que a terapia transfusional e as suas complicações determinam o perfil clínico do paciente. As principais complicações da TDT incluem a acumulação de ferro, que

pode danificar órgãos vitais como o fígado, o coração e as glândulas endócrinas. Outras complicações incluem osteoporose, problemas cardíacos, endocrinopatias e infecções frequentes devido às transfusões de sangue (Ananvutisombat et al., 2024a). Entre 50% e 70% dos pacientes com TDT desenvolvem alterações ósseas, incluindo deformidades craniofaciais, osteopenia e osteoporose (Karakas et al., 2016; Ananvutisombat et al., 2024; Bouguila et al., 2015).

As complicações da TNDT incluem problemas de crescimento e desenvolvimento, osteoporose, problemas cardiovasculares como hipertensão pulmonar e complicações relacionadas ao ferro. Embora os pacientes com TNDT não precisem de transfusões regulares, podem ainda assim acumular ferro no corpo devido ao aumento da absorção intestinal de ferro, necessitando de uma terapia quelante do ferro (Ananvutisombat et al., 2024b).

Recentemente, a classificação da talassemia evoluiu para um continuum baseado na gravidade dos fenótipos, em vez de uma distinção clara entre TDT e TNDT. Esta abordagem reconhece que a talassemia é uma doença com manifestações clínicas variáveis que requerem uma gestão personalizada (Sacco, Sciandra, & Maggio, 2020).

Geneticamente (Shang & Xu, 2017), podemos classificar a β -talassemia pelas mutações presentes e pela forma como estas influenciam a síntese da β -globina. São, então, denominadas de:

1. β^0 - Mutações em que é inexistente a síntese das cadeias de β -globina.
2. β^+ - Mutações que resultam numa redução severa da síntese de cadeias de β -globina.
3. β^{++} - Mutações que resultam numa redução ligeira da síntese de cadeias de β -globina.

Como herdamos, não apenas 1, mas 2 cromossomas 11 autosómico, logo apresentamos 2 genes que codificam para a síntese da cadeia de β -globina, ocorrendo a associação destas mutações onde existirem heterozigotos ($\beta T/\beta$), ou homozigotos ($\beta T/\beta T$). Poderão existir ainda combinações mais complexas, com mais de um tipo de mutação presente e, nestes casos ter-se-á uma heterozigotia composta. Das formas de β -talassemia mais graves, 50% são casos de herança de mais do que um tipo de mutação, como é o caso da HbE/ β -talassemia ($\beta E\beta^0$ ou $\beta E\beta^+$) (Jalil et al., 2019). As mutações que originam as β -talassemias, podem ainda ser divididas em duas formas: as formas delecionais e não-delecionais. Nas β -talassemias, as formas delecionais são muito pouco comuns, predominando mutações não-delecionais de um nucleótido ou de um número limitado de

nucleótidos do gene que codifica a cadeia β ou das regiões que o flanqueiam, influenciando a quantidade de globina produzida, logo afetando a transcrição gênica, o processamento do RNA ou a tradução do RNAm (Sripichai & Fucharoen, 2017).

De acordo com a severidade clínica (Bajwa & Basit, 2023), as talassemias dividem-se geralmente em três grupos:

1. *Talassemia Minor ou Portadores*: os portadores são muitas vezes assintomáticos e não necessitam de qualquer tratamento. Corresponde ao traço α ou β talassêmico.
2. *Talassemia Intermédia*: ocorre anemia moderada (Hb 6-10 g/dL) e, ocasionalmente, é necessário realizar TS. Corresponde à doença da Hb H e β talassemia intermédia.
3. *Talassemia Major*: ocorre anemia severa e são necessárias transfusões sanguíneas para sobreviver. Corresponde à hidropisia fetal de Bart e à β Talassemia major.

A talassemia é causada pela síntese reduzida de α ou β subunidades e subsequente desequilíbrio das cadeias tipo α globina: tipo β globina. Na Hb normal o rácio de cadeias de globina tipo α : tipo β é de 1:1. Este desequilíbrio entre as cadeias de globina é um dos aspetos mais importantes para a fisiopatologia da talassemia (2). De acordo com a síntese ineficaz da(s) cadeia(s) de globina, assim as talassemias são classificadas em α , β , $\delta\beta$ e $\epsilon\gamma\delta\beta$ talassemias (15). Na α talassemia, a quantidade de β globinas é muito superior à quantidade de α globinas, pelo contrário, na β talassemia, a quantidade de α globinas é muito superior à quantidade de β globinas (Veres, N. M. 2021).

2.1.2. Epidemiologia

Estima-se que existam, mundialmente, cerca 270 milhões de portadores de hemoglobinopatias, dos quais 80 milhões são portadores de β -talassemia. Pesquisas recentes sugerem que 23000 recém-nascidos nascem com β -talassemia major a cada ano e que até 90% desses nascimentos ocorrem em países de baixos ou médios rendimentos (Bajwa & Basit, 2023).

As talassemias são prevalentes em zonas tropicais e subtropicais onde a malária foi e continua a ser endémica. A alta frequência de talassemias pode estar relacionada com a maior sobrevivência dos portadores quando contagiados com a malária (Shang et al., 2017). Para além da razão referida anteriormente, existem outras causas para a grande

frequência genética de β -talassemia nestas regiões, como é o caso dos casamentos consanguíneos (De Sanctis, 2017).

Os portadores de talassemias estão localizados sobretudo no Sudeste Asiático, na zona do Mediterrâneo, no subcontinente indiano, no Médio Oriente e em África. No entanto, devido a fenómenos de migração, a talassemia já não está limitada às zonas tradicionais de alta prevalência e, é considerada, atualmente, um problema de saúde comum no Norte dos Estados Unidos da América, no Norte da Europa e na Austrália (Shang et al., 2017; Kattamis et al., 2020).

As formas mais ligeiras de α talassemia estão presentes entre 10% a 20% da população em algumas zonas de África, 40% no Médio Oriente e Índia e até 80% na zona da Papua Nova Guiné e Norte da Índia. As formas mais severas de α talassemia são altamente prevalentes em regiões específicas no Sudeste Asiático e da bacia do Mediterrâneo. A β talassemia tem uma prevalência de 1% em regiões ao longo de África, o Mediterrâneo, o Médio Oriente, o subcontinente indiano e o Sudeste Asiático (Bajwa & Basit, 2023).

2.2. Diagnóstico das talassemias

Diagnosticar estas condições de forma precisa e atempada é fundamental para melhorar a gestão clínica e a qualidade de vida dos pacientes. Os métodos de diagnóstico para as talassemias variam entre técnicas tradicionais ou convencionais e modernas ou não invasivas (Brancaleoni et al., 2016).

Os métodos convencionais invasivos de diagnóstico da talassemia requerem amostras de sangue e incluem: Hemograma completo, eletroforese da hemoglobina, teste de solubilidade da hemoglobina, análise morfológica dos glóbulos vermelhos, quantificação do ferro sérico e ferritina, e testes genéticos.

Os métodos modernos não invasivos podem utilizar amostras como o sangue materno e incluem: Testes pré-natais não invasivos (NIPT), sequenciação de nova geração (NGS), PCR digital, tecnologias de *microarrays*, cromatografia líquida de alta eficiência. Nos últimos anos, a integração da inteligência artificial (IA) e do *imaging* médico contribuiu para melhorar a precisão e a eficiência do processo diagnóstico, abrindo novas perspetivas para a medicina (Li et al., 2024).

2.2.1. Métodos Convencionais invasivos

Hemograma Completo (CBC)

O hemograma completo é frequentemente o primeiro teste realizado em caso de suspeita de talassemia. Este exame mede vários parâmetros do sangue, bem como o número de glóbulos vermelhos, os níveis de hemoglobina e o hematócrito. Em pacientes com talassemia, este teste pode revelar anemia microcítica (glóbulos vermelhos menor volume do que o normal) e hipocrômica (glóbulos vermelhos com menos hemoglobina do que o normal). Aggarwal et al. (2014) sublinham a importância do CBC em fornecer uma indicação preliminar da presença de um distúrbio hematológico como a talassemia.

Eletroforese da Hemoglobina

A eletroforese da hemoglobina é o método de diagnóstico de eleição para a talassemia. Este teste separa os vários tipos de hemoglobina presentes no sangue, permitindo a identificação de hemoglobinas anômalas, como a hemoglobina A₂(beta₂, delta₂) e F (alfa₂, gama₂), que estão elevadas em pacientes com beta-talassemia (Adeyemo et al., 2011). Este método é útil não só para confirmar o diagnóstico, mas também para distinguir entre os diferentes tipos de talassemia.

Teste de Solubilidade da Hemoglobina

Embora o teste de solubilidade da hemoglobina seja utilizado principalmente para diagnosticar a anemia falciforme, também pode ser útil no diagnóstico diferencial de outras hemoglobinopatias, incluindo a talassemia (Adeyemo et al., 2011). Este teste avalia a solubilidade da hemoglobina S, uma variante presente na anemia falciforme, ajudando a excluir outras condições semelhantes.

Análise Morfológica dos Glóbulos Vermelhos

A análise morfológica dos glóbulos vermelhos, realizada por meio de exame microscópico, pode revelar características específicas dos glóbulos vermelhos em pacientes com talassemia, como células-alvo e poiquilocitose (eritrócitos com formas anormais). Estes achados morfológicos podem corroborar ainda mais o diagnóstico (Adeyemo et al., 2011).

Quantificação do Ferro Sérico e Ferritina

A quantificação do ferro sérico e da ferritina é essencial para distinguir a talassemia da anemia por deficiência de ferro. Em pacientes com talassemia, os níveis de ferritina são geralmente elevados devido à hemólise crônica e às frequentes transfusões de sangue

(Adeyemo et al., 2011). Este teste ajuda a prevenir o tratamento errado com suplementos de ferro em pacientes talassémicos.

Análises Genéticas

A análise genética é fundamental para identificar mutações específicas nos genes da globina, confirmando o diagnóstico de talassemia e identificando portadores assintomáticos da doença. Li et al. (2024) descreveram o uso de sistemas de PCR digital para detetar mutações genéticas associadas à talassemia, oferecendo um diagnóstico mais preciso e precoce.

2.2.2. Métodos Modernos não-invasivos

Testes Pré-Natais Não Invasivos (NIPT)

Os testes pré-natais não invasivos (NIPT) utilizam amostras de sangue materno para analisar o ADN fetal circulante, em indivíduos com risco genético identificado. Esta tecnologia permite o diagnóstico precoce da talassemia e de outras doenças genéticas sem a necessidade de procedimentos invasivos como a amniocentese. Ananvutisombat et al. (2024a) destacaram a eficácia dos NIPT na deteção das variantes genéticas da talassemia, permitindo intervenções atempadas e um planeamento pré-natal adequado.

Sequenciação de Nova Geração (NGS)

A sequenciação de nova geração (NGS) é uma tecnologia avançada que permite sequenciar rapidamente grandes quantidades de ADN, identificando variantes genéticas raras e complexas associadas à talassemia. Akbarnejad et al. (2022) utilizaram o NGS para analisar o stress oxidativo salivar, o conteúdo total de proteínas, o ferro e o pH em crianças com beta-talassemia major, correlacionando esses parâmetros com a incidência de cáries dentárias. Este estudo demonstra a aplicabilidade do NGS não só para o diagnóstico, mas também para a gestão das complicações da talassemia.

PCR Digital

A PCR digital é uma técnica altamente sensível que permite a quantificação precisa dos ácidos nucleicos. Este método é útil para detetar mutações genéticas específicas e monitorizar a carga mutacional em pacientes com talassemia. Li et al. (2024) desenvolveram um sistema de PCR digital para a deteção da deleção da alfa-talassemia

no Sudeste Asiático, demonstrando a elevada sensibilidade e especificidade desta abordagem diagnóstica.

Tecnologias de Microarray

As tecnologias de microarray permitem a análise simultânea de milhares de genes, sendo úteis para o diagnóstico genético da talassemia e para identificar variantes genéticas que podem influenciar a resposta ao tratamento. Estas tecnologias são particularmente úteis para a investigação e para a personalização dos planos de tratamento para os pacientes talassêmicos (Li et al., 2024), promovendo uma medicina de precisão.

Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)

O HPLC é frequentemente realizado como procedimento de triagem para o diagnóstico de hemoglobinopatias na análise da anemia. Este método separa as diferentes formas de hemoglobina com base na sua composição e nas propriedades de eluição. Deteta a hemoglobina fetal (HbF [alfa 2; gama 2]), a hemoglobina adulta (HbA [alfa 2; beta 2]) e a hemoglobina A2 (HbA2 [beta 2; delta 2]) (Debbarma et al., 2023).

2.2.3. Inteligência artificial e diagnóstico da Talassemia

Daniela Mazzuca et al. (2024), abordam uma abordagem inovadora na utilização da inteligência artificial (IA) para melhorar o diagnóstico da talassemia através do uso de imagens de esfregaços de sangue. Os autores propõem o uso de uma rede neuronal U-net para a segmentação semântica das imagens, um método eficaz para reconhecer e classificar as morfologias dos eritrócitos, elementos-chave para o diagnóstico da talassemia. Os autores salientam como as técnicas tradicionais de diagnóstico da talassemia costumam ser demoradas e podem confundir-se com outras condições, como a anemia microcítica, daí a sugestão da introdução da IA. O método proposto baseia-se na arquitetura U-net, que utiliza uma combinação de um percurso de contração (encoder) para recolher o contexto da imagem e um percurso de expansão (decoder) para localizar com precisão os detalhes. Este sistema permite preservar informações cruciais, garantindo uma segmentação precisa dos eritrócitos. Bhatt et al., (2023) falam das CNN (Redes Neurais Convolucionais) que são um tipo de rede neuronal artificial, inspiradas no funcionamento do córtex visual dos animais analisa características das imagens, como contorno, texturas e formas (camada convolucionais) dados e informações relevantes (Camada de pooling) e classificação final da imagem (camada totalmente conectadas). Apresenta a vantagem de ser adaptáveis e treinada por diferentes contextos. Esta

abordagem permite reduzir significativamente o tempo de diagnóstico, melhorando o tratamento dos pacientes. A capacidade da IA de identificar variações morfológicas subtis nos eritrócitos revela-se particularmente útil, não só para diagnosticar a talassemia, mas também para identificar portadores do gene em populações não anêmicas, um aspeto crucial para melhorar as capacidades de rastreio.

2.3. Manifestações Craniofaciais

A talassemia leva a várias complicações clínicas, incluindo manifestações craniofaciais. Estas manifestações são particularmente evidentes em pacientes com talassemia major, onde a necessidade de constante renovação dos glóbulos vermelhos provoca mudanças na estrutura óssea e no crescimento facial (Roussos et al., 2021). As manifestações craniofaciais na talassemia são principalmente devidas à expansão da medula óssea, um mecanismo compensatório para aumentar a produção de glóbulos vermelhos em resposta à anemia crónica, o que leva a hiperplasia óssea e deformidades esqueléticas, evidentes nos ossos craniofaciais (Karakas et al., 2016; Bouguila et al., 2015).

2.4.1. Prognatismo Maxilar

Condição em que o maxilar superior se projeta em relação ao maxilar inferior, causada pela expansão da medula óssea no maxilar, resultando num crescimento anormal dos ossos faciais (Karakas et al., 2016).

2.4.2. Depressão da raiz nasal

A depressão da raiz nasal, ou nariz em sela, é causada pela hiperplasia da medula óssea nos ossos nasais, o que leva a uma diminuição da projeção nasal (Bouguila et al., 2015).

2.4.3. Hipertelorismo

O hipertelorismo, ou seja, uma distância anormalmente aumentada entre os olhos, é outra manifestação frequente, causada pela expansão da medula óssea nos ossos faciais, que empurra lateralmente as órbitas oculares (Roussos et al., 2021a), pode ou não estar associado a exoftalmia.

2.4.4. Espessamento dos ossos cranianos

O espessamento dos ossos cranianos deve-se à expansão da medula óssea no interior do crânio. Isto pode causar um aumento do tamanho do crânio e contribuir para as características faciais distintas dos pacientes com talassemia (Roussos et al., 2021).

As radiografias do crânio e da face são essenciais para identificar as alterações ósseas. Além disso, a tomografia computadorizada (TC) pode fornecer detalhes mais precisos sobre a estrutura óssea e ajudar no planejamento do tratamento (Hattab & Yassin, 2011).

A cirurgia ortognática pode ser utilizada para corrigir o prognatismo maxilar e outras anomalias faciais. Além disso, a cirurgia plástica e maxilofacial, pode ajudar a melhorar a estética e recondicionamento funcional das estruturas faciais (Karakas et al., 2016). O tratamento ortodôntico é frequentemente necessário para gerir as más oclusões e outras anomalias dentárias associadas à talassemia. Isso pode incluir o uso de aparelhos ortodônticos para alinhar os dentes e melhorar a função mastigatória (Mulimani et al., 2023).

2.4. Manifestações Clínicas

2.4.1. Anemia e Complicações Relacionadas

A anemia crónica é a principal manifestação clínica da talassemia. Esta condição pode causar uma série de complicações, como fadiga, fraqueza, palidez e dispneia. Nos casos graves, como na beta-talassemia major, os pacientes necessitam de transfusões de sangue regulares para manter níveis adequados de hemoglobina (Aggarwal, Prakash, & Aggarwal, 2014).

2.4.2. Problemas de Acumulação de Ferro

As transfusões de sangue frequentes, necessárias para gerir a anemia grave, podem causar acúmulo excessivo de ferro no corpo, o que pode danificar vários órgãos, como o fígado, o coração e as glândulas endócrinas. A terapia quelante de ferro é essencial para prevenir estas complicações, embora possa estar associada a efeitos colaterais significativos (Ananvutisombat et al., 2024).

2.4.3. Complicações Cardíacas

Complicações cardíacas são comuns em pacientes com talassemia devido a acumulação de ferro no coração. Estas podem incluir cardiomiopatia, arritmias e insuficiência cardíaca congestiva. A monitorização regular com ecocardiogramas e ressonância

magnética cardíaca é fundamental para a gestão precoce dessas complicações (Aggarwal, Prakash, & Aggarwal, 2014).

2.4.4. Problemas Endócrinos

O acúmulo de ferro também pode afetar as glândulas endócrinas, causando problemas como hipotireoidismo, diabetes *mellitus*, hipogonadismo e insuficiência adrenal. Estes problemas requerem uma gestão clínica especializada e monitorização contínua (Ananvutisombat et al., 2024b).

2.4.5. Problemas de Crescimento e Desenvolvimento

Crianças com talassemia frequentemente apresentam atrasos no crescimento e no desenvolvimento puberal devido à anemia crónica e às complicações endócrinas. A gestão desses problemas requer uma abordagem multidisciplinar que envolva pediatras, endocrinologistas e especialistas em crescimento (Ananvutisombat et al., 2024).

2.4.6. Infecções

Pacientes com talassemia são mais suscetíveis a infeções devido à anemia crónica e às transfusões de sangue frequentes, que podem enfraquecer o sistema imunológico. É importante implementar medidas preventivas, como vacinação e o uso de antibióticos profiláticos quando necessário (Babker, 2022).

2.4.7. Complicações Psicológicas e Sociais

As complicações clínicas da talassemia podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando não só a sua saúde física, mas também o bem-estar psicológico e social. As deformidades físicas, problemas de crescimento e desenvolvimento e complicações orais podem afetar a autoestima e a capacidade de interação social dos pacientes. É essencial fornecer apoio psicológico e aconselhamento para ajudar os pacientes a lidar com os desafios emocionais e psicológicos associados à sua condição (Adeyemo et al., 2011). As deformidades orofaciais podem ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes com talassemia. As alterações estéticas e funcionais podem influenciar a autoestima e a interação social dos pacientes. Karakas et al. (2016) destacam a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento das manifestações craniofaciais e orofaciais para melhorar o desfecho geral do tratamento.

3. Resultados

O objetivo primário da presente revisão integrativa foi investigar quais as manifestações orais mais frequentemente encontradas em pacientes talassémicos. Para uma melhor compreensão estas foram divididas em características craniofaciais e manifestações orais.

Características craniofaciais

Dos artigos selecionados, 8 deles referem-se às características craniofaciais apresentadas frequentemente em pacientes talassémicos (Karakas et al., 2016; Salem et al., 2017; Abdullah et al., 2020; Al-Tae et al., 2022; Genç et al., 2022; Nabi et al., 2022; Ali et al., 2024; Mahajar et al., 2024) (cf. Tabela 2).

O tamanho das amostras de pacientes é bastante heterogêneo variando entre 43 pacientes com talassemia (Karakas et al., 2016) a 199 pacientes com talassemia (Genç et al., 2022).

Tabela 2

Características craniofaciais evidenciadas nos estudos incluídos.

Autor, Ano	Amostra	Resultados
Karakas et al., 2016	43 pacientes com talassemia major 26 pacientes controlo	O grupo com talassemia apresenta maior largura do nariz e altura do lábio superior. Apresenta também menor protusão do nariz, largura da boca e altura da face.
Salem et al., 2017	66 pacientes com talassemia major 66 pacientes controlo	A mordida aberta, <i>overjet</i> , protusão maxilar, proeminência malar e protuberância frontal foram significativamente mais frequentes nos pacientes com talassemia.
Abdullah et al., 2020	60 pacientes com talassemia major 60 pacientes controlo	Nas mulheres, a profundidade da maxila e altura do lábio superior apresentaram variações significativas em pacientes com talassemia. Nos homens a protusão da ponta nasal
Al-Tae et al., 2022	150 pacientes com talassemia major 150 pacientes controlo	Apenas a largura da boca apresentou diferenças significativas entre os dois grupos, sem diferenças na altura total do lábio superior
Genç et al., 2022	199 pacientes com talassemia major	A largura da boca e altura do lábio superior foram estatisticamente significativamente superiores que os do controlo.

	223 pacientes controlo	Altura da face inferior, altura mandibular, largura da face e largura mandibular significativamente maiores que os do grupo controlo.
Nabi et al., 2022	150 pacientes com talassemia major 150 pacientes controlo	Os pacientes com talassemia apresentavam face de “esquilo”, nariz em sela, mucosa oral pálida, mordida aberta anterior, apinhamento dos dentes anteriores inferiores e espaçamento dos dentes anteriores maxilares
Ali et al., 2024	50 pacientes com talassemia major 35 pacientes controlo	42% dos pacientes com talassemia apresentam classe I esquelética e ortogonatismo. 58% dos pacientes com talassemia apresentam classe II e retrognatismo
Mahajan et al., 2024	100 pacientes com talassemia major 100 pacientes controlo	39% dos pacientes com talassemia apresentava uma aparência normal, 31,1% apresentava ligeira depressão nasal, 10% apresentava leve proclinação da maxila e abaulamento dos ossos frontal e zigomático e 18% exibiam face semelhante a um “esquilo”.

Manifestações orais

Dos artigos seleccionados, 11 deles referem-se às manifestações orais apresentadas por pacientes talassémicos (Pedulla et al., 2015; Hattab et al., 2017; Rajajee et al., 2017; Al-Raesi et al., 2018; Ibraheem et al., 2021; Al-Shareeda et al., 2021; Arora et al., 2022; Nabi et al., 2022; Hanif et al., 2023; Mahajan et al., 2024; Oktadewi et al., 2024). Dois dos estudos (Nabi et al., 2022; Mahajan et al., 2024) também referiram as características craniofaciais destes pacientes, tal como indicado anteriormente.

O tamanho das amostras de pacientes é bastante heterogéneo variando entre 17 pacientes com talassemia (Oktadewi et al., 2024) a 200 pacientes com talassemia (Namdar et al., 2020).

Tabela 3

Manifestações orais evidenciadas nos estudos incluídos.

Autor, Ano	Amostra	Resultados
Pedulla et al., 2015	100 pacientes com talassemia major	Diferenças significativas no índice gengival e sangramento à sondagem entre os pacientes com talassemia major em relação aos restantes grupos.

	98 pacientes com talassemia intermédia 100 pacientes controlo	CPOD significativamente mais elevada no grupo com talassemia major comparado com o grupo controlo e grupo com talassemia intermédia
Hattab et al., 2017	54 pacientes com talassemia major 54 pacientes controlo	Os pacientes com talassemia têm maior risco de cárie dentária. CPOD médio foi de 6,26 comparado a 4,84 no grupo controlo. Presença de gengivite em 92,2% dos pacientes com talassemia.
Rajajee et al., 2017	72 pacientes com talassemia major 72 pacientes controlo	Valores mais elevados de CPOD no grupo com talassemia em relação ao grupo controlo (1,6 vs 0,47). Maior índice de cálculo (0,39 vs 0,3) em relação ao grupo controlo. Incidência de má-oclusão de 38% nos pacientes com talassemia
Al-Raeesi et al., 2018	38 pacientes com talassemia major 76 pacientes controlo	Índice CPOD significativamente superior nos pacientes talassémicos, assim como o índice de cálculo. Proporção de pacientes com gengivite significativamente menor no grupo de pacientes com talassemia. Maior proporção de dentes retidos e pigmentação gengival nos pacientes talassémicos em relação aos controlos.
Ibraheem et al., 2021	50 pacientes com talassemia major 50 pacientes controlo	Média CPOD, índice modificado gengival e índice de placa foram significativamente superiores no grupo de pacientes talassémicos.
Al-Shareeda et al., 2021	72 pacientes com talassemia major 72 pacientes controlo	CPOD médio superior nos pacientes talassémicos com idade 6-8 anos (4,33 vs 0,62) enquanto na idade 9-12 foi inferior (1,0 vs 2,5). Existe uma diferença significativa entre os grupos.
Arora et al., 2022	72 pacientes com talassemia major 72 pacientes controlo	Nos pacientes talassémicos o índice gengival foi mais elevado que nos pacientes saudáveis ($1,42 \pm 0,39$ vs $0,94 \pm 0,51$). Média de CPOD de $1,5 \pm 1,8$ nos pacientes talassémicos e $1,2 \pm 2,1$ nos pacientes saudáveis sem

		associação entre cárie e talassemia. Contudo há associação entre talassemia e gengivite.
Nabi et al., 2022	150 pacientes com talassemia major 150 pacientes controlo	maior percentagem de má oclusão de classe II (35,9%) quando comparados com o grupo controlo (10,0%). Média de CPOD superior nos pacientes talassêmicos, mas sem diferença significativa.
Hanif et al., 2023	36 pacientes com talassemia major pacientes controlo	86% dos pacientes talassêmicos apresentava gengivite sendo que 6% apresentava baixa inflamação, 44% moderada e 36% severa.
Mahajan et al., 2024	100 pacientes com talassemia major 100 pacientes controlo	Diferença estatisticamente significativa na prevalência de cárie, doença periodontal e má-oclusão. Elevado índice de placa ($2,76 \pm 0,23$ vs $1,09 \pm 0,21$) nos pacientes com talassemia. 50,2% dos pacientes com talassemia tinham uma forma leve de gengivite, 24,9% moderada e 15,9% grave. 24,9% dos pacientes talassêmicos apresentavam deposição de cálculo supragengival e subgengival contra 9% dos pacientes saudáveis. 95% dos pacientes talassêmicos apresentavam relação esquelética Classe II.
Oktadewi et al., 2024	17 pacientes com talassemia major 22 pacientes controlo	Os pacientes com talassemia apresentavam um índice CPOD de $2,64 \pm 2,06$ contra $2,23 \pm 1,38$ nos pacientes saudáveis, não existindo diferença estatisticamente significativa

4. Discussão

Nos últimos anos vários são os estudos que têm vindo a ser desenvolvidos para avaliar a características orofaciais e manifestações orais presentes em pacientes talassêmicos.

Uma perturbação dos ossos faciais e do crânio (fácies de Cooley) é frequentemente encontrada em doentes com talassemia. A fácies de Cooley é bastante frequente na β talassemia major e inclui uma característica facial mongoloide com grande espaçamento entre os olhos, testa larga, ponta do nariz saliente, maçãs do rosto proeminentes e maxila aumentada. Esta condição resulta do aumento da eritropoiese que causa hiperplasia de células eritroides na medula óssea. A hiperplasia de células eritroides causa a expansão ou aumento dos ossos que leva a alterações na forma óssea, devido ao excesso de trabalho na medula óssea para superar a falta de hemoglobina.

Na área orofacial, a maxila cresce exponencialmente devido à expansão da medula óssea, causando uma má oclusão de classe II com protrusão da maxila e atrofia da mandíbula. A protrusão da maxila, um aumento da sobressaliência, uma mordida anterior aberta e um nariz em sela são características de pacientes com talassemia major sendo que estes pacientes apresentam “fácies de esquilo” (Helmi et al., 2017).

Nesta revisão integrativa apenas dois estudos relatam a presença de face de “esquilo” nos pacientes talassêmicos (Nabi et al., 2022; Mahajan et al., 2024), contudo todos eles relatam variações significativas nas características craniofaciais entre os pacientes talassêmicos e os pacientes controlo, sendo as mais relatadas ao nível da altura do lábio (Karakas et al., 2016; Abdullah et al., 2020) e largura da boca (Al-Taei et al., 2022; Genç et al., 2022).

Quanto às manifestações orais da talassemia, a maioria dos estudos incluídos refere-se à existência de cárie nestes pacientes (Pedulla et al., 2015, Hattab et al., 2017; Rajajee et al., 2017; Al-Raeesi et al., 2018; Ibraheem et al., 2021; Al-Shareesa et al., 2021; Arora et al., 2022; Mahajan et al., 2024; Oktadewi et al., 2024) seguindo-se da possível associação entre a talassemia e a doença periodontal (Pedulla et al., 2015; Hattab et al., 2017; Al-Raeesi et al., 2018; Hanif et al., 2023; Mahajan et al., 2024).

Os resultados do estudo de Arora et al (2022) em relação à prevalência e gravidade das doenças gengivais em pacientes com talassemia são semelhantes aos achados do estudo realizado por Hattab et al (2017) e Mahajan et al (2024), mas contrastam com um estudo de Al-Raeesi et al (2018) onde nos resultados não mostraram diferenças significativas no

índice de placa bacteriana e índice gengival entre pacientes com talassemia e grupos controle saudáveis, concluindo que a talassemia não está associada a taxas aumentadas de gengivite ou periodontite.

Estes resultados discrepantes podem ser explicados pela possível diferença de idades dos pacientes incluídos nos vários estudos. Além disso, os pacientes talassêmicos parecem apresentar níveis aumentados de vários marcadores inflamatórios como IL-6, IL-8, metaloproteinases de matriz (MMP)-8, MMP-9, sugerindo uma exarcebação da resposta imune local o que pode afetar a sua condição periodontal (Bostrom et al., 2019).

No estudo de Arora et al (2022) não se encontrou diferença na prevalência de cárie entre pacientes com talassemia e controles saudáveis. Este resultado foi semelhante aos resultados do estudo de Nabi et al (2022) e Oktadewi et al (2024). No entanto, em contraste com estes resultados, Pedulla et al (2015), Hattab et al (2017), Rajajee et al (2017), Al-Shareeda et al (2021), Ibraheem et al (2021) e Mahajan et al (2024) relataram que a talassemia está associada a maiores taxas de cárie dentária. Este aumento na experiência de cárie na talassemia pode ser devido a menores concentrações de IgA na saliva, o que pode permitir uma maior proliferação microbiana.

Em relação à incidência de má-oclusão em pacientes talassêmicos, esta apenas é reportada em dois estudos (Rajajee et al., 2017; Mahajan et al., 2024) sendo que apenas Mahajan et al (2024) relatou uma maior prevalência de Classe II nestes pacientes. Contudo é de salientar que a má-oclusão estará relacionada com as próprias características craniofaciais destes pacientes.

Também um estudo avaliou a prevalência de má-oclusão em 200 pacientes com talassemia major encontrando uma prevalência de más oclusões em 87,5% dos pacientes. Além disso, 69 (34,5%) pacientes tinham má oclusão de Classe I, e 62 (31%) delas tiveram má oclusão de Classe II. Além disso, a má oclusão da Classes III foi reportada em 22% (n=44) dos pacientes com talassemia major (Namdar et al., 2020).

Quando existe uma má-oclusão, o tratamento ortodôntico pode ser necessário para corrigir o alinhamento (Madhok e Madhok, 2014; Gupta et al., 2016). Qualquer procedimento cirúrgico dentário neste tipo de pacientes deve ser feito sob o efeito de antibiótico. Deve-se ter cuidado nos pacientes com talassemia devido a complicações relacionadas com o comprometimento da imunidade e problemas cardiovasculares. Desta

forma, deve ser mantida uma abordagem multidisciplinar envolvendo o médico dentista, o hematologista e ortodontista.

Pelos resultados desta revisão integrativa, indivíduos com talassemia têm um risco aumentado de desenvolvimento de cáries dentárias e doença periodontal. Além disso, podem apresentar um risco maior de hemorragia ao realizar um tratamento odontológico invasivo devido às múltiplas comorbidades associadas à sua condição. Perante isto, estes indivíduos devem ter um plano preventivo de higiene oral com acompanhamento regular. Devem-lhes ser facultadas instruções sobre higiene oral em casa, aconselhamento nutricional e medidas preventivas, incluindo profilaxia e aplicação de flúor. Devem ser aplicados selantes de fissuras de modo a minimizar o aparecimento de cáries e doença periodontal e conseqüentemente a necessidade de procedimentos dentários invasivos (Beckam et al., 2014).

Os resultados desta revisão terão uma importância prática para acompanhamento clínico da saúde oral de indivíduos com talassemia. Pois quando diagnosticados com talassemia devem receber cuidados médicos abrangentes, incluindo avaliações médico-dentárias regulares. A implementação de cuidados dentários preventivos e sistemáticos, bem como a identificação e gestão rápida de condições de saúde oro-dentária e podem melhorar significativamente o bem-estar geral destes indivíduos. Para formular regimes de cuidados de saúde oral personalizados, os médicos dentistas devem envolver-se em formatos de colaboração interdisciplinar, particularmente com médicos que se especializam no tratamento de indivíduos afetados pela talassemia.

III. Conclusão

Através desta revisão integrativa verificou-se que existem estudos contrastantes que refletem a diversidade de resultados referentes às estruturas orais e maxilofaciais em pacientes talassémicos.

De acordo com a literatura vigente, os pacientes talassémicos tendem em apresentar um elevado risco de cárie dentária e é apontada uma suscetibilidade relevante à doença periodontal. Assim, medidas preventivas eficazes devem ser implementadas para minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos extensivos.

Contudo ainda há uma escassez de literatura sobre as manifestações orais, considerações dentárias e acompanhamento dentário em pacientes com talassemia, sendo necessário a realização de mais estudos neste âmbito e com uma maior amostra para evitar o viés.

IV. Referências Bibliográficas

- Adeyemo, T. A., Adeyemo, W. L., Adediran, A., Akinbami, A. J. A., & Akanmu, A. S. (2011). Orofacial manifestations of hematological disorders: Anemia and hemostatic disorders. In *Indian Journal of Dental Research* (Vol. 22, Issue 3, pp. 454–461). <https://doi.org/10.4103/0970-9290.87070>
- Aggarwal, R., Prakash, A., & Aggarwal, M. (2014). Thalassemia: An overview. *Journal of the Scientific Society*, 41(1), 3. <https://doi.org/10.4103/0974-5009.126696>
- Akbarnejad, A. A., Mahjoub, S., Tamaddoni, A., Masrour-Roudsari, J., Seyedmajidi, S. A., & Ghasempour, M. (2022). Salivary Oxidative Stress, Total Protein, Iron and pH in Children with β -Thalassemia Major and their Correlation with Dental Caries. *Journal of Dentistry (Iran)*, 23(3), 266–271. <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2021.90070.1464>
- Al-Raeesi, S., Kowash, M., Hassan, A., & Al-Halabi, M. (2018). Oral manifestations and dentofacial anomalies in β -thalassemia major children in Dubai (UAE). *Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 38(1), 25–30. <https://doi.org/10.1111/scd.12263>
- Al-Tae, R., Al-Saedi, A. I. L., & Nahidh, M. (2022). Anthropometric measurements of peri-oral region in a sample of Iraqi thalassemic patients. *Journal of orthodontic science*, 11, 4. https://doi.org/10.4103/jos.jos_148_21
- Ananvutisombat, N., Tantiworawit, A., Punnachet, T., Hantrakun, N., Piriyaakuntorn, P., Rattanathamthee, T., Hantrakool, S., Chai-Adisaksopha, C., Rattarittamrong, E., Norasetthada, L., Fanhchaksai, K., & Charoenkwan, P. (2024a). Prevalence and risk factors predisposing low bone mineral density in patients with thalassemia. *Frontiers in Endocrinology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1393865>
- Babker, A. M. A. (2022). An overview on thalassemia and challenges during COVID-19. *International Journal of Health Sciences*, 3207–3220. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns1.5446>
- Baird, D. C., Batten, S. H., & Sparks, S. K. (2022). Alpha- and Beta-thalassemia: Rapid Evidence Review. *American family physician*, 105(3), 272–280.
- Bajwa, H., & Basit, H. (2023). Thalassemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Bouguila, J., Besbes, G., & Khochtali, H. (2015). Skeletal facial deformity in patients with β thalassemia major: Report of one Tunisian case and a review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 79(11), 1955–1958. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.08.037>
- Brancaleoni, V., di Pierro, E., Motta, I., & Cappellini, M. D. (2016). Laboratory diagnosis of thalassemia. In *International Journal of Laboratory Hematology* (Vol. 38, pp. 32–40). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12527>
- De Sanctis, V. (2017) “ β -Thalassemia distribution in the old world: A historical standpoint of an ancient disease”, *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 9(1), p. e2017018. doi: 10.4084/mjhid.2017.018.
- Debbarma, S., Bhamre, N., Shetty, P., & Pawar, R. N. (2023). Homozygous delta beta-thalassemia: A rare case report. *Journal of Hematology and Allied Sciences*, 3, 61–63. https://doi.org/10.25259/jhas_35_2022

- Dewi, R. T., Susanto, H., & Hardianti, S. (2024). Oral Aphthous-like Ulcers Response to Topical Therapy in Young Adult Woman with Beta-Thalassemia Intermedia. *Journal of Indonesian Oral Medicine Society*, 2(1), 8–13. <https://doi.org/10.32793/10.32793/Vol2iss1pp8>
- Genç, Ç. Ç., Genç, C., & Yenigürbüz, F. D. (2023). Evaluation of craniofacial anthropometry of children with β -thalassemia major in the eastern Anatolia: a case-control study. *Clinical oral investigations*, 27(10), 5793–5803. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05191-z>
- Hattab, F. N., & Yassin, O. M. (2011). Dental arch dimensions in subjects with beta-thalassemia major. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 12(6), 429–433. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1071>
- Helmi, N., Bashir, M., Shireen, A., & Ahmed, I. M. (2017). Thalassemia review: features, dental considerations and management. *Electronic physician*, 9(3), 4003–4008. <https://doi.org/10.19082/4003>
- Karakas, S., Tellioglu, A. M., Bilgin, M., Omurlu, I. K., Caliskan, S., & Coskun, S. (2016). Craniofacial Characteristics of Thalassemia Major Patients. *The Eurasian journal of medicine*, 48(3), 204–208. <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2016.150013>
- Kattamis, A., Forni, G. L., Aydinok, Y., & Viprakasit, V. (2020). Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *European journal of haematology*, 105(6), 692–703. <https://doi.org/10.1111/ejh.13512>
- Li, Y., Ye, J., Liang, L., Tan, X., Zheng, L., Qin, T., & Yu, L. (2024). Detection of α -thalassemia South-East Asian deletion based on a fully integrated digital polymerase chain reaction system DropXpert S6. *Hematology (United Kingdom)*, 29(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2365596>
- Mazzuca, D., Bergantin, F., Macrì, D., Zinno, F., & Forestiero, A. (2024). AI Approach for Enhanced Thalassemia Diagnosis Using Blood Smear Images. *Studies in Health Technology and Informatics*, 314, 123–124. <https://doi.org/10.3233/SHTI240072>
- Monni G, Ibba RM, Murgia F, Ventrella A and Murru S. Antenatal Screening and Diagnosis of β -thalassemia in High-Risk Population of Sardinia. *Ann Hematol Oncol*. 2022; 9(5):1410. <https://doi.org/10.26420/annhematoloncol.2022.1410>
- Mulimani, P., Abas, A. B. L., Karanth, L., Colombatti, R., & Kulkarni, P. (2023). Treatment of dental and orthodontic complications in thalassaemia. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2023, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012969.pub3>
- Nabi, A., Muttu, J., Chhapparwal, A., Mukhopadhyay, A., Pattnaik, S., & Choudhary, P. (2022). Implications of β -thalassemia on oral health status in patients: A cross-sectional study. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 11(3), 1174. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1215_21
- Oktadewi, F., Purnama, R., Taqwim, A., Financia, D., & Cahyaningrum, N. (2024). Caries and Oral Health-Related Quality of Life among Thalassemia Major Children. *Kesmas Indonesia*, 16, 60-70. <https://doi.org/10.20884/1.ki.2024.16.2.10156>
- Pektas, Z. O., Cubuk, S., Kircelli, B., & Uckan, S. (2015). Management of Maxillary Deformity with Segmental Osteotomy followed by Implant Insertion in β -

Thalassemia Major Patient. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 16(8), 704–707. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1744>

- World Health Organization, Regional Office for South-East Asia. (2021). *Regional desk review of haemoglobinopathies with an emphasis on thalassaemia and accessibility and availability of safe blood and blood products as per these patients' requirement in South-East Asia under universal health coverage*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342916>
- Roussos, P., Mitsea, A., Halazonetis, D., & Sifakakis, I. (2021a). Craniofacial shape in patients with beta thalassaemia: a geometric morphometric analysis. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80234-z>
- Sacco, M., Sciandra, M., Maggio, A., Sciandra, M., Sacco, M., & Maggio, A. (2019). Random forest analysis: a new approach for classification of Beta Thalassemia Parole chiave Random Forest-classificazione non supervisionata-raggruppamento-Talassemia: Vol. III. <https://ssrn.com/abstract=3557120>
- Shang, X., & Xu, X. (2017). Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 39, 3–15. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012>
- Sharma, S., Sehgal, S., Das, R., & Gulati, S. (2019). Phenotypic heterogeneity of delta-beta thalassemia. In *Indian Journal of Pathology and Microbiology* (Vol. 62, Issue 1, pp. 185–186). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_314_17
- Wang, R., Ma, X.-H., Qin, Z.-Z., Hu, X.-X., Mo, Z.-Y., Zhao, Y.-Y., Zheng, P., Lu, Q.-S., Li, Q., & Tang, X.-Y. (2024). Global, regional, and national burden of thalassemia during 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Pediatric Blood & Cancer*, 71(9), e31177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pbc.31177>
- Torres, G., & Júnior, M. (2016). *Hemoglobinopatias: manifestações clínicas e diagnósticos*. Trabalho de conclusão de curso. Centro Universitário de Brasília - UniCEUB. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/11069/1/21368503.pdf>
- Veres, N. M. (2021). *A fisiopatologia da alfa-talassemia* [Trabalho de conclusão de curso]. Repositório PGSC Cogna. Disponível em: https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/38854/1/NAIARA_MARIANO_VERES.pdf
- Bhatt, M., Patel, R., & Patel, D. (2023). *A review of convolutional neural networks in computer vision*. *Artificial Intelligence Review*, 56(1), 1–35. <https://doi.org/10.1007/s10462-024-10721-6>