

Yanessa Bispo dos Santos Batista
yanessabs@hotmail.com

Graduanda em Odontologia, Faculdade Adventista da Bahia.

Taliane Oliveira Lopes
talianne.lopez@gmail.com

Graduanda em Odontologia, Faculdade Adventista da Bahia.

Juliana Santos de Jesus Azevedo
julianasazevedos@gmail.com

Graduada em Odontologia, Faculdade Adventista da Bahia.

Erielma Lomba Dias Julião
erielma.lomba@outlook.com

Graduada em Odontologia, Faculdade Adventista da Bahia.

Juliana Borges de Lima Dantas
juliana.dantas@adventista.edu.br

Programa de Pós-graduação do Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas (PPgpios) pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS-UFBA). Professora do curso de Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia.

Júlia Vianna Néri Andrade Reis
julia.reis@adventista.edu.br

Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (FOUFBA). Professora do curso de Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia.



Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu - CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF

MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS E PROTOCOLOS DE TRATAMENTO ODONTOLÓGICO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DA DOENÇA FALCIFORME: UMA REVISÃO DE LITERATURA

OROFACIAL MANIFESTATIONS AND DENTAL TREATMENT PROTOCOLS IN INDIVIDUALS WITH SICKLE DISEASE: A LITERATURE REVIEW

RESUMO

Introdução: A doença falciforme (DF) é definida como um grupo de hemoglobinopatias hereditárias causadas pela mutação genética da hemoglobina S (HbS). As células apresentam-se alongadas e com formato de foice, o que ocasiona a obstrução dos vasos sanguíneos e danos progressivos ao organismo. Indivíduos portadores da DF apresentam complicações sistêmicas e orofaciais que geram impacto em sua qualidade de vida. **Objetivo:** Realizar um levantamento de dados na literatura científica acerca das principais manifestações orofaciais em pessoas com Doença Falciforme, e observar se já existem protocolos específicos de atendimento odontológico para esses pacientes. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura narrativa com busca de artigos científicos publicados nas LILACS, Pubmed e SciElo, através do cruzamento dos descritores em inglês: "sickle cell disease", "oral manifestations", "oral treatment". **Desenvolvimento:** A cavidade oral pode sofrer complicações decorrentes da DF e achados bucais como necrose pulpar, palidez da mucosa oral, atrofia das papilas linguais, dor orofacial e alterações ósseas, são comumente encontrados nestes indivíduos. Os tratamentos propostos incluem o planejamento odontológico individual frente à prática clínica, cuidados com a higiene oral, antibioticoterapia e intervenção cirúrgica. Além disso, os procedimentos devem ser realizados na ausência de crises agudas. **Considerações Finais:** Frente às manifestações orofaciais, torna-se relevante a presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar no tratamento ao portador da DF com intuito de estabelecer protocolos de tratamento odontológico a fim de minimizar a sintomatologia decorrente da doença e melhorar a qualidade de vida de pacientes falcêmicos.

PALAVRAS-CHAVE:

Doença falciforme, Manifestações orofaciais, Tratamento odontológico.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease (SCD) is defined as a group of hereditary hemoglobinopathies caused by the genetic mutation of hemoglobin S (HbS). The cells are elongated and sickle-shaped, which causes blood vessel obstruction and progressive damage to the body. Patients with SCD have systemic and orofacial complications that impact their quality of life. Objective: To carry out a survey of data in the scientific literature about the main orofacial manifestations in people with Sickle Cell disease, and to observe if there are specific dental care protocols for these patients. Materials and Methods: This is a review of narrative literature with a search for scientific articles published in the LILACS, Pubmed and SciELO databases, by crossing the descriptors in English: "sickle cell disease", "oral manifestations", "Oral treatment". Development: The oral cavity can suffer complications resulting from SCD and oral findings such as pulp necrosis, pallor of the oral mucosa, atrophy of the lingual papillae, orofacial pain and bone changes are commonly found in patients with SCD. The proposed treatments include individual dental planning according to clinical practice, oral hygiene care, antibiotic therapy, and surgical intervention, in addition, the procedures must be performed in the absence of acute crises. Final Considerations: In the face of orofacial manifestations, the presence of the dental surgeon in the multidisciplinary team in the treatment of patients with SCD cell becomes relevant, to establish dental treatment protocols to minimize the symptoms resulting from the disease and improve the quality of life.

Keywords: Sickle cell disease, Orofacial manifestations, Dental treatment.

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é definida como um grupo de hemoglobinopatias hereditárias, causada pela mutação genética da hemoglobina S (HbS).^[1] Alterações estruturais ocorrem tanto no décimo sétimo nucleotídeo, através da modificação da timina para a adenina, quanto na sexta posição da cadeia da globina, que acarreta na substituição do ácido glutâmico pela valina.^[2] Tais alterações levam à desoxigenação da HbS e, por consequência, à formação de um núcleo polimérico.^[1] Neste processo, a arquitetura e flexibilidade molecular são modificadas^[2], transformando-as em células alongadas e com formato de foice.^[3]

O diagnóstico da DF é realizado com base na análise da hemoglobina, através de métodos como eletroforese e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Tais testes são eficazes para identificação primária do traço falciforme (TF) ou confirmação do mesmo, o que permite a diferenciação deste para a doença.^[4]

Dentre as doenças genéticas, a DF é a que mais acomete a população, caracterizando-se como um importante problema de saúde pública. A África subsaariana, Oriente Médio e partes da Índia são regiões comumente afetadas pela doença. Devido às mudanças demográficas, grande parte do mundo também é afetada, assim como a Europa e América do Norte. A incidência nos Estados Unidos é cerca de 1:5000, enquanto em crianças afro-americanas a incidência é cerca de 1:500, estimando-se 0,1 a 0,3% da população negra. No Brasil, a estimativa

é que 4% da população possua o traço falciforme.^[5]

A crise vaso-oclusiva é o principal sintoma da DF. Pode-se explicar tais crises através da obstrução dos capilares, com consequente diminuição do fluxo sanguíneo para os órgãos, o que leva à isquemia, à dor e à necrose tecidual. Desta forma, danos progressivos podem acometer os sistemas cardíaco, pulmonar, renal, musculoesquelético, neurológico e hepatobiliar.^[5] Portanto, os indivíduos acometidos pela doença enfrentam uma série de problemas físicos devido às complicações agudas e crônicas desta doença, com impacto direto na qualidade de vida relacionada à saúde.^[6]

Dentre as manifestações orofaciais resultantes da DF estão a palidez na mucosa bucal, atraso na erupção dentária, alterações no trabeculado ósseo, má oclusão, hipomineralização e/ou hipomaturação de esmalte e dentina^[7], alterações das papilas do dorso da língua, osteomielite mandibular, dor orofacial^[8], perfil facial convexo, protrusão maxilar^[9], parestesia do nervo alveolar inferior e necrose pulpar assintomática^[10].

Por se tratar de uma doença de acometimento mundial, faz-se necessário o reconhecimento e diagnóstico das manifestações orofaciais por parte do cirurgião dentista. Através das suas características clínicas, pode-se traçar um plano de tratamento odontológico específico para estes pacientes, com o intuito de oferecer maior eficiência e segurança no atendimento clínico. Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar um levantamento de dados na literatura científica acerca das principais manifestações orofaciais em pacientes portadores da doença falciforme, assim como observar se já existem protocolos específicos de atendimento odontológico para esses pacientes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

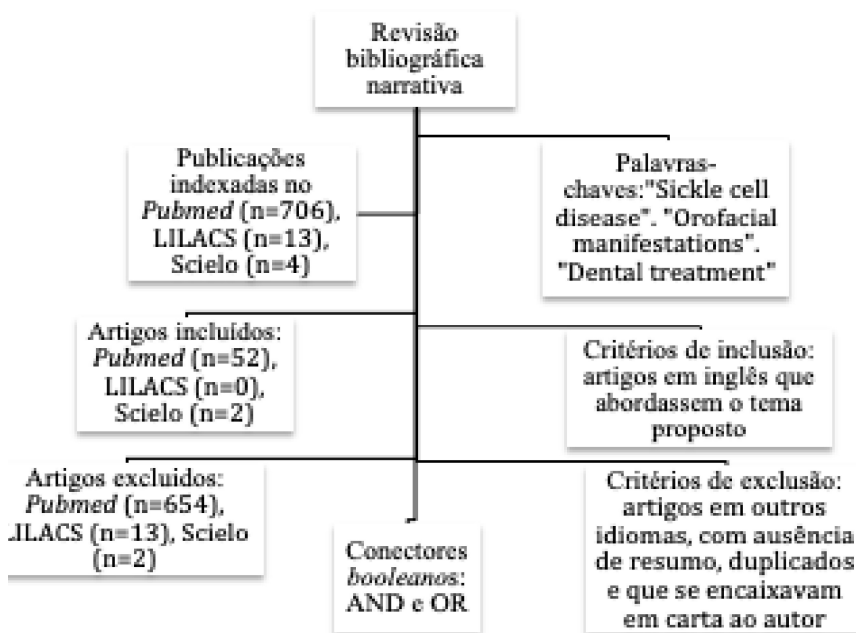
Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, com busca ativa de artigos científicos que abordaram as manifestações orofaciais em pacientes portadores da doença falciforme e o seu respectivo tratamento, publicados nas bases de dados LILACS, Pubmed e Scielo, através do cruzamento dos seguintes descritores em inglês resultantes da busca no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "sickle cell disease", "oral manifestations", "oral treatment", utilizando os operadores booleanos AND e OR.

Os seguintes critérios de inclusão foram eleitos para o presente trabalho: artigos publicados na língua inglesa, relatos de caso, estudos caso controle, estudos observacionais retrospectivos, estudos observacionais prospectivos, revisões de literatura narrativa, revisões sistemáticas, artigos com presença de resumo e artigos com assuntos relevantes com a temática. Os artigos em outros idiomas, com ausência de resumo, duplicados e que se encaixavam em carta ao autor foram excluídos. Não houve limite de ano estipulado para a busca dos artigos científicos.

Uma pesquisa inicial identificou 706 artigos na base de dados Pubmed, 13 (treze) artigos na base de dados LILACS e 4 (quatro) artigos na base de dados Scielo. A partir de uma busca ativa secundária através das referências dos artigos encontrados nas bases de dados, 23 artigos foram incluídos. Dos 54 artigos utilizados, 24 foram dispostos como revisões de literatura, 3 (três) como revisões sistemáticas, 6 (seis) como estudos transversais, 3 (três) como estudos caso-controle, 6 (seis) como relatos de caso, 5 (cinco) como estudos retrospectivos e prospectivos, 4

(quatro) como estudos observacionais, 2 (dois) como estudos de coorte e 1 (um) como ensaio clínico randomizado (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma referente aos materiais e métodos da presente revisão de literatura.



RESULTADOS

De acordo com as estratégias de busca determinadas na metodologia, foram encontrados 54 artigos, nas bases de dados PubMed e SciELO. Destes artigos, 12 (doze) foram publicados entre os anos de 2015 a 2020. A distribuição na tabela I descreve a caracterização dos estudos segundo autores, ano de publicação, tipo de estudo e as manifestações orofaciais descritas nos presentes estudos.

A figura 2 representa as manifestações orofaciais encontradas a partir da tabela I, na qual foi realizada uma contagem de acordo com a quantidade de vezes que tais manifestações foram citadas na literatura.

4. REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

4.1 PANORAMA GERAL DA DOENÇA FALCIFORME

O termo doença falciforme (DF) é usado para referir-se a todos os genótipos diferentes que resultam nas características clínicas da síndrome.^[2] A DF é definida como uma hemoglobinopatia autossômica recessiva e hereditária, causada pela mutação genética da hemoglobina S (HbS).^[1] A forma mais grave e comum da DF é a anemia falciforme, condição em que há herança β de ambos os pais (HbSS), a qual favorece a formação patológica da doença. Dentre as formas existentes da DF, incluem-se as condições heterozigotas compostas como HbS com β talassemia (HbS/ β 0- talassemia ou HbS / β + -talassemia), hemoglobina C (HbC) com HbS

(HbSC), além da união da HbS com outras variantes, como HbSD ou HbSO. Todas as formas que herdam HbS são capazes de causar falcização celular.^[11]

Ress et al. (2010)^[2], em seu estudo, relataram que a HbS é causada por uma mutação no gene da β -globina, no qual o 17º nucleotídeo é alterado de timina para adenina, e o 6º aminoácido na cadeia da β -globina se torna valina ao invés de ácido glutâmico (Glu6Val, β S). Essa mutação produz um motivo hidrofóbico no tetrâmero HbS desoxigenado, que resulta na ligação entre as cadeias β 1 e β 2 de duas moléculas de hemoglobina. De acordo com Kavadia-Tsatata et al. (2014)^[1], este processo de cristalização modifica a arquitetura celular, o que leva à distorção do eritrócito para um formato alongado ou de foice.

Malowany et al. (2012)^[5] salientaram que dentre as doenças genéticas, a DF é a doença que mais acomete a população, sendo um importante problema de saúde pública. A África subsaariana, Oriente Médio e partes da Índia são regiões comumente afetadas pela doença. Devido às mudanças demográficas, grande parte do mundo também é afetado, como a Europa e América do Norte. A incidência nos Estados Unidos é cerca de 1:5000, enquanto que em crianças afro-americanas a incidência é cerca de 1:500, estimando-se 0,1 a 0,3% da população negra.

Segundo Ware et al. (2017)^[11], em países de baixa renda o prognóstico para essa doença torna-se desfavorável, em particular na África Subsaariana, região que possuía alta taxa de mortalidade infantil. Grosse et al. (2011)^[12] justificaram tal incidência devido à ausência de triagem neonatal, bem como do tratamento profilático com penicilina e imunização pneumocócica. Para Malowany et al. (2012)^[5], no Brasil, a estimativa é que 4% da população possua o traço falciforme.

4.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA FALCIFORME

Hasan et al. (2020)^[14] discutiram em seu estudo que em países com recursos, o diagnóstico da DF é realizado com base na análise da hemoglobina, através de métodos como eletroforese e cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Segundo Ryan et al. (2010)^[13], tais testes são eficazes para identificação primária do traço falciforme (TF) ou confirmação do mesmo, o que permite a diferenciação deste para a doença. Ballardini et al. (2013)^[15] alegaram que o diagnóstico neonatal para a DF pode diminuir a taxa de mortalidade por sepse, infecção que muitas vezes resulta em óbito.

4.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC)

A cromatografia líquida de alta eficiência pode ser usada para a detecção e quantificação de hemoglobinas S, A 2 e F, além da identificação provisória e quantificação de hemoglobinas variantes. Esse método visa a separação das hemoglobinas A, A 2, M, S, C, D, D-Punjab e G-Filadélfia entre si^[13].

Para Ryan et al. (2010)^[13], dentre as vantagens desta técnica, pode-se citar a dispensabilidade de grandes volumes de amostras para análise. Em todas as amostras são encontradas a quantificação de hemoglobina variante normal e separada, e a identificação provisória de hemoglobina variante é produzida em grande escala. Da Fonseca et al. (2015)

[16] relataram que a HPLC foi considerada um método de escolha por muitos anos, no entanto, segundo Adeyemo et al. (2014)^[17], tal técnica foi substituída pela eletroforese, deixando assim de ser o método de primeira escolha na triagem de hemoglobinopatias.

4.2.2 Eletroforese da hemoglobina

De acordo com Naik et al. (2015)^[18], a eletroforese da hemoglobina é um método de baixo custo e de alta eficiência. O princípio desta técnica consiste na separação das hemoglobinas por seu tamanho e carga, através de diferentes tipos de géis como, acetato de celulose e ágar citrato. Outra forma para identificação das hemoglobinas é a focagem isoelétrica (IEF), eletroforese altamente sensível capaz de identificar Hb pelo seu ponto isoelétrico. Na triagem neonatal, a técnica IEF é a mais utilizada.

4.3 PROGNÓSTICO DA DOENÇA FALCIFORME

Lanzkron et al. (2013)^[53] realizaram um estudo nos Estados Unidos, a fim de investigar as causas de óbitos de indivíduos com a DF durante os anos de 1979 a 2005, no qual observaram que a faixa etária média de mortes para mulheres foi de 36,9 anos e para os homens foi de 33,4 anos. Além disso, notou-se o aumento da taxa de mortalidade em adultos e a diminuição dela em crianças. A justificativa para essa diminuição se dá pela realização da triagem neonatal e da profilaxia com penicilina. Ware et al. (2017)^[11] reafirmaram haver uma melhora significativa na saúde e sobrevivência de crianças com DF que realizavam triagem neonatal, profilaxia antibiótica e que tinham acesso à educação a respeito das complicações oriundas da doença.

Ware et al. (2017)^[11] esclareceram que em países com pouco recurso o prognóstico é desfavorável. Houston-Yu et al. (2003)^[54] relataram que indivíduos portadores da DF possuem maior probabilidade de serem hospitalizados, o que favorece a taxa de mortalidade e, para Ress et al. (2010)^[2], as infecções bacterianas são as principais causas de morbidade e mortalidade desses indivíduos.

4.4 COMPLICAÇÕES SISTÊMICAS DA DOENÇA FALCIFORME

Devido à falcização celular, os eritrócitos tornam-se rígidos e, portanto, há obstrução dos capilares com consequente diminuição do fluxo sanguíneo para os órgãos, o que leva a isquemia, dor e necrose tecidual.^[5] Tais episódios de dor são chamados de ataques vaso-oclusivos, principal sintoma da DF.^[19] Os ossos e as articulações são os mais afetados pela dor, contudo, outras partes do corpo também podem ser acometidos como cérebro, fígado, pulmões, baço, pênis e região abdominal.^[20] Ainda na infância, o acidente vascular cerebral (AVC) tem sido a complicação mais comum e grave da DF.^[19]

Tanto para Da Silva et al. (2018)^[20] quanto para Vichinsky et al. (2017)^[21], o baço é um órgão crucial para a defesa do organismo contra infecções. Todavia, durante a infância dos portadores da DF, esse órgão é afetado devido à diminuição do fluxo de oxigênio. Apesar disso, Ware et al. (2017)^[11] expõem que a asplenia funcional torna tais pacientes mais propensos

a infecções como pneumonia, meningite e sepse.

Em 2018, Wang et al.^[22] descreveram que a síndrome aguda torácica (SCA) é uma complicação recorrente da DF, caracterizada por infiltrado pulmonar, que pode ser identificada através de exame radiográfico. Seus principais sintomas são: tosse, dispneia, febre e dor no peito. Pacientes hospitalizados tornam-se mais susceptíveis a essa complicação e autores como Ware et al. (2017)^[11] e Wang et al. (2018)^[22] consentem que esta é a condição de maior causa de óbito em portadores da DF adultos.

De acordo com Chinegwundoh et al. (2019)^[23], o priapismo é uma complicação aguda associada à ereção dolorosa, persistente e irreduzível, sem a presença de estímulo sexual que não leva à ejaculação. Essa condição afeta pelo menos 40% dos indivíduos homens portadores da DF e é considerada uma urgência terapêutica. Além disso, Ware et al. (2018)^[11] evidenciaram em seu estudo que o priapismo recorrente está relacionado a uma qualidade de vida prejudicada e à morbidade.

Nath et al. (2015)^[24] relataram que a DF pode levar a alterações hemodinâmicas renais e Hariri et al. (2018)^[25] citaram várias formas de nefropatias, como hematúria, glomerulopatias e proteinúria, que resultam em insuficiência renal grave ocasionada devido à oclusão vascular renal. Desta forma, não são recomendados o uso de drogas nefrotóxicas para esses pacientes.

Para Maitre et al. (2000)^[26], a hiperplasia medular óssea, causada pela anemia crônica da DF, gera um congestionamento que impede o fluxo sanguíneo e resulta em infarto ósseo e osteomielite. As áreas comumente afetadas pelo infarto ósseo são a cavidade medular e epífise medular, que geram crises ósseas dolorosas. A osteomielite, por sua vez, afeta ossos longos e vértebras. Segundo o estudo de Keeley et al. (1982)^[27], pode ser difícil a diferenciação entre ambas complicações devido à semelhança clínica e radiográfica.

4.5 MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS RELACIONADAS À DOENÇA FALCIFORME

A cavidade oral também pode sofrer complicações provenientes da DF por se tratar de uma doença multissistêmica. Alterações como atraso na erupção dentária, palidez na mucosa oral, osteomielite mandibular, atrofia das papilas da língua, dor orofacial, necrose pulpar, danos no nervo alveolar^[19], hipomineralização de esmalte e dentina, hipercementose^[28], crescimento excessivo da face média^[29], protrusão maxilar, overjet, sobremordida, retrusão da mandíbula e trabeculado ósseo aumentado^[30] podem ser encontradas em indivíduos portadores da DF. Além disso, há chances do desenvolvimento da doença cárie^[31] e maior susceptibilidade desses indivíduos às infecções.^[6]

Para Da Fonseca et al. (2007)^[17], a palidez na mucosa oral é a manifestação oral mais prevalente encontrada em portadores da DF. Mello et al. (2012)^[32] esclareceram que a coloração amarelada se dá devido à deposição de pigmentos sanguíneos secundários a hiperbilirrubinemia, decorrente da eritrocitose. Pode-se observar também atrofia do epitélio da mucosa bucal bem como regiões ulceradas na mesma.^[33] A explicação desta atrofia pode ser elucidada através do estudo de Paraizo et al. (2013)^[34], no qual os autores relataram ser resultante da maturação anormal dos queratinócitos que sofrem esfoliação prematura.

O termo necrose pulpar é atribuído à falência da polpa dentária, condição em que clinicamente observa-se alterações na coloração da coroa dentária geralmente causada por

fatores etiológicos como a doença cárie e traumas dentários. Para o diagnóstico desta alteração, os pacientes respondem negativamente aos testes térmicos, os quais não provocam nenhuma reação no paciente devido à insensibilidade dentária causada pela necrose pulpar.^[19] O achado desta condição dentária também foi pautado por Alves et al. (2006)^[35], em cujo estudo observou-se que pacientes com DF podem apresentar dentes clinicamente saudáveis e com necrose pulpar. Mulimani et al. (2016)^[51], bem como Lopes et al. (2018)^[28], ressaltam, em seus estudos, haver associação da DF com a necrose pulpar.

A relação da DF com a necrose pulpar ocorre devido às oclusões vasculares da microcirculação pulpar^[19], o que pode ser explicado por Al-Jafar et al. (2016)^[33], quando expõem que o principal fator para a sua ocorrência é a trombose. O sintoma dor ainda é questionável. Autores como Chekroun et al. (2019)^[19] relataram casos de pacientes com necrose pulpar sem apresentar quadros de dor, entretanto Javed et al. (2013)^[36] alegaram que a dor pulpar pode estar presente nestes indivíduos mesmo na ausência da cárie, cisto, tumores e traumas.

Muito se discute na literatura científica a respeito da ocorrência da doença cárie em indivíduos com DF, porém, Passos et al. (2012)^[38] consideraram o fator socioeconômico como sugestivo para esta relação e, para Okafor (1986)^[7], a cárie dentária está associada à ingestão de doces. Kawar et al. (2018)^[30] afirmaram que a hipomineralização dentária e o déficit na higiene oral também são fatores de risco para desenvolver a cárie.

Segundo De Carvalho et al. (2015)^[38], a doença periodontal está associada a portadores do traço falciforme. Contudo, Kawar et al. (2018)^[30] preconizaram que o baixo nível socioeconômico diminui a procura de pessoas com DF ao consultório odontológico, o que aumenta o risco de cárie dentária e outras infecções orais como a doença periodontal. De igual forma, para Passos et al. (2012)^[38], a condição da DF ou sua gravidade clínica não são os principais fatores para desenvolvimento da doença periodontal e cárie.

Costa et al. (2012)^[39] relataram, em seu estudo, que devido à vida curta dos glóbulos vermelhos e à progressão da DF, há uma expansão e hiperplasia medular óssea, a qual ocasiona disfunções craniofaciais clínicas comumente encontradas em pacientes portadores da DF como protrusão maxilar, retrusão mandibular, overjet, overbite e espaçamento anterior dos arcos dentários. Segundo Hammersley et al. (1984)^[40], essa hiperplasia gera pressão óssea capaz de provocar uma reabsorção e consequente trabeculado ósseo irregular, aumento dos espaços medulares e afinamento da cortical óssea.

Alves e Luna et al. (2014)^[41] observaram que houve uma prevalência de 100% de má oclusão no grupo dos pacientes com DF de 12 (doze) a 18 anos de idade. Taylor et al. em 1995^[42] constataram que 79% a 100% dos portadores da DF apresentaram alterações ósseas radiográficas nos maxilares independente da faixa etária. Porém, Costa et al. (2012)^[39] sugerem a falta de estudos que confirmem ou não a correlação verdadeira entre alterações ósseas craniofaciais e má oclusão com a DF. Segundo eles, esses estudos podem conter vieses importantes, como a quantidade da amostra estudada, a idade dos indivíduos selecionados e a etnia, que podem vir a influenciar o resultado.

A osteomielite é uma condição inflamatória aguda que envolve a cavidade medular assim como o sistema de Havers. A falcização intravascular leva à obstrução do fluxo sanguíneo que resulta em isquemia tecidual e necrose óssea, o que favorece o crescimento de bactérias. A mandíbula é mais afetada em relação à maxila, devido à diminuição significativa

da vascularização^[36,43]. Segundo Patton et al. (1990)^[43], a osteomielite ocorre numa proporção de cem vezes mais em indivíduos com DF, enquanto Santos et al. (2013)^[44], em seu estudo, afirmaram que a osteomielite ocorre duzentas vezes mais nesses indivíduos do que no restante da população. Para Kelleher et al. (1996)^[45], durante a vida, pelo menos 29% dos portadores da DF irão sofrer episódios de osteomielite, em contrapartida, Javed et al. (2013)^[36] postulam que essa é uma condição rara.

Bishop (1995)^[46] descreve que embora complicações orais sejam relatadas, as mesmas não são tão comuns quanto outras complicações sistêmicas. Chekroun et al. (2019)^[19] afirmaram serem necessários mais estudos epidemiológicos que possam esclarecer tais aspectos.

Quadro I – Artigos científicos que abordam as principais manifestações orofaciais decorrentes da Doença Falciforme.

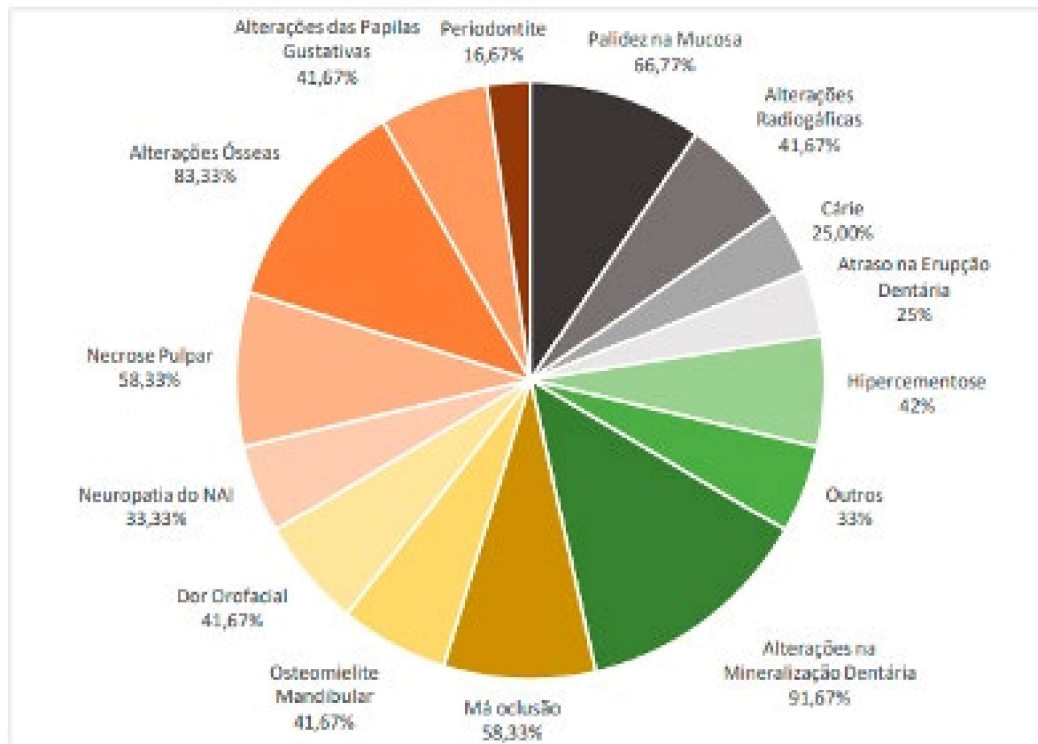
AUTOR E ANO	TIPO DE ESTUDO	MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS	TRATAMENTO ODONTOLÓGICO PROPOSTO
Acharya et al. (2015)	Relato de Caso	Palidez da mucosa; Coloração amarela do tecido; Alterações radiográficas; Atraso na erupção dentária; Alteração na mineralização de esmalte e dentina; Alterações nas células superficiais da língua; Má oclusão; Hipercementose; Grau de periodontite incomum em crianças.	O cirurgião-dentista deve instituir cuidados dentários preventivos agressivos, incluindo higiene bucal, controle da dieta, manutenção da higiene oral através do uso do fio dental e do gel de flúor.
Mulimani et al. (2016)	Revisão Sistemática	Cárie; Hipomineralização dentária; Dor orofacial; Neuropatia do NAI; Inchaço facial; Palidez da mucosa oral; Má oclusão; Necrose pulpar; Erosões corticais; Hiperplasia medular; Espaçamento no trabeculado ósseo.	Avaliação rotineira dos dentes clinicamente saudáveis; Tratamento endodôntico; Tratamento ortodôntico com aparelhos fixos em conjunto com extrações e aparelhos ortopédicos extraorais; Uso de flúor; Boa higiene oral; Consultas odontológicas rotineiras.
Jafar et al. (2016)	Revisão da Literatura	Atraso na erupção dentária; Hipercementose; Susceptibilidade à cárie devido hipomineralização e hipomaturação; Necrose pulpar assintomática; Gengivite; Palidez da mucosa; Má oclusão; Descoloração dentária	Exames dentários regulares para detectar precocemente anormalidades ou osteonecrose maxilar; Enxaguatório bucal. O tratamento de escolha consiste de ácido fólico, hidroxocobalamina, reidratação, analgésicos opioides e anti-inflamatórios não esteroides para controlar a dor intensa e reduzir a inflamação, ou mesmo uma transfusão de sangue para reduzir a crise anêmica
Kalbassi et al. (2017)	Estudo Transversal	Atraso na erupção dentária; Atrofia das papilas da língua; Palidez da mucosa oral; Mineralização dentinária prejudicada; Dor orofacial; Osteomielite mandibular; Alterações esquelético craniofacial.	NI

Silva et al. (2018)	Revisão da Literatura	Palidez da mucosa; Coloração amarelada dos tecidos; Atrasos na erupção dentária; Periodontite; Mudanças nas células da superfície da língua; Hipomaturação e hipomineralização do esmalte dentário e dentina; Calcificação da polpa; Hipercementose; Protrusão maxilar; Necrose pulpar asséptica e assintomática; Neuropatia do nervo mental; Osteomielite mandibular; Cárie dental.	O tratamento odontológico de rotina nestes pacientes deve ser realizado em períodos sem crises; Consultas realizadas pela manhã, com procedimentos de curta duração; Raspagem supragengival; Tratamento restaurador com selagem das cavidades com CIV e polimento coronal; Restos de raiz e as bordas do polimento coronário restante precisam ser arredondados; Hemograma e teste de coagulação devem ser solicitados em casos de intervenção cirúrgica; Antibioticoprofilaxia; Benzodiazepínicos em pequenas doses também é indicado como pré-medicação anestésica; Óxido nítrico também pode ser usado para analgesia consciente.
Lopes et al. (2018)	Estudo Transversal	Defeito no desenvolvimento do esmalte e dentina; Presença de erupção tardia; Palidez mucosa; Atraso erupção dentária; Hipercementose; Calcificações pulpares; Alterações nas células da superfície da língua; Alterações ósseas.	NI
Kawar et al. (2018)	Revisão da Literatura	Hipomineralização dentária; Risco de cárie severa; Espessamento trabecular anormal; Infartos ósseos mandibular; Necrose pulpar de origem desconhecida; Má oclusão dentária moderada e potencialmente grave; Erupção dentária retardada; hipoplasia do esmalte; Protrusão maxilar; Overjet; Sobremordida; Retrusão da mandíbula e osso trabecular grande.	Exames periódicos de saúde bucal pelo menos a cada 6 meses; Dieta saudável; Exames dentários de rotina e manutenção regular da higiene bucal; Visitas curtas pela manhã; No tratamento da dor no pós-operatório, recomenda-se acetaminofeno ou acetaminofeno com codeína. Analgésicos anti-inflamatórios devem ser utilizados na menor dose efetiva e pela menor duração; Uso de selantes; Uso regular de produtos contendo flúor, como cremes dentais, lavagens orais e aplicação tópica de verniz fluoretado; Uso periódico de clorexidina. Para o tratamento de discrepâncias oclusais e esqueléticas, o encaminhamento a um ortodontista é necessário. Próteses parciais removíveis são uma opção de tratamento protético conservador para pacientes desdentados, enquanto a prótese parcial fixa (coroas e pontes) possui um prognóstico imprevisível.
Basyouni et al. (2018)	Estudo Transversal	Erupção dentária tardia; Palidez da mucosa; Dor orofacial; Aumento da suscetibilidade a infecções; Hipercementose; Necrose pulpar; Hipomineralização de esmalte e dentina.	NI
Brandão et al. (2018)	Estudo Transversal	Maior risco de desenvolver cárie dentária devido à alta prevalência de opacidades em os dentes (alterações na formação de esmalte e dentina e calcificação).	Cuidados de saúde bucal primários, escovação diária após as refeições principais e seleção cuidadosa tipo de dieta consumida.

Akbari et al. (2019)	Estudo de Coorte Retrospectivo	Necrose pulpar assintomática; Parestesia do NAI; Aumento gengival; Crescimento excessivo da face média; Osteomielite mandibular; Fraturas por estresse.	NI
Chekroun et al. (2019)	Revisão da Literatura	Palidez da mucosa oral; Erupção dentária retardada; Atrofia papilar da língua; Osteomielite mandibular; Neuropatia do NAI; Dor orofacial; Necrose asséptica.	Cuidados de rotina; Prevenção de infecções dentárias; Tratamento endodôntico; Profilaxia antibiótica; Sequestrectomia; Curetagem; Debridamento; Corticotomia do osso parcial ou ressecção para osteomielite; Uso de ansiolítico ou mistura de oxigênio e óxido nítrico através da sedação consciente; Associação de paracetamol e codeína é a melhor solução analgésica
Mulimani et al. (2019)	Revisão Sistemática: estudos de Ensaio de Ensaios clínicos randomizados (ECR) e quase-ECR	Neuropatia do NAI; Má oclusão; Osteomielite Mandibular; Necrose pulpar avascular; Hipomineralização dentária; Dor orofacial; Palidez da mucosa oral; Erosões corticais; Hiperplasia medular; Alterações anormais do espaçamento trabecular.	Antibióticos profiláticos; anestésico local, sedação consciente, ansiolíticos e sedativos para aliviar a ansiedade; antidepressivos anticonvulsivantes e clonidina são usados para tratamento da dor neuropática. O tratamento ortodôntico é realizado usando forças leves e períodos de descanso aumentados. Profilaxia com antibióticos anterior a procedimentos cirúrgicos dentários invasivos. Acetaminofeno ou codeína para controle da dor pós-operatória. Sequestrectomia, curetagem, debridamento, corticotomia e ressecção dos músculos mandibulares afetados pela osteomielite mandibular. Avaliação rotineira. Tratamento endodôntico. Uso de flúor, manutenção da higiene bucal e consultas odontológicas rotineiras.

Legenda: ECR: ensaios clínicos randomizados; NAI: nervo alveolar inferior; CIV: cimento de ionômero de vidro; NI: não informado; DDE: defeitos de desenvolvimento do esmalte; HO: higiene oral; DF: doença falciforme; CD: cirurgião dentista; BTM: beta talassemia maior.
Fonte: Autoria própria

Figura 2 – Percentual das principais manifestações orofaciais obtidas a partir da tabela I.



Fonte: Autoria própria

4.6 TRATAMENTOS PARA A DOENÇA FALCIFORME

Por se tratar de uma condição genética, a DF não tem cura e, devido seus efeitos vasculares, quaisquer órgãos podem ser afetados pela doença.^[21] Com isso, são propostas abordagens ou terapias alternativas a fim de melhorar significativamente os sintomas e, conseqüentemente, a qualidade de vida dos pacientes afetados.^[47] A hidroxureia (HU), também conhecida como hidroxycarbamida, diminui a síntese da HbS e aumenta a concentração de hemoglobina fetal (HbF), sendo um potente inibidor da ribonucleotídeo redutase^[48], que mostra a efetividade na melhoria da qualidade de vida indivíduos com DF.^[11]

O procedimento mais eficaz para o tratamento da DF é a transfusão de sangue. Para benefícios imediatos, são realizadas transfusões agudas com intuito de aumentar a capacidade de transporte de oxigênio e melhorar o fluxo sanguíneo. Por sua vez, para a prevenção de complicações a longo prazo, realizam-se transfusões crônicas.^[49] Contudo, esse procedimento é de alto custo e limitado a um percentual de pacientes.^[47]

4.6.1 Protocolos de Tratamento Odontológico

Diante das manifestações orofaciais dos indivíduos portadores da DF, Acharya et al. (2015)^[50] preconizaram a importância do cirurgião-dentista em instruir o paciente a realizar uma boa higiene oral, além do controle da dieta, uso do fio dental e aplicação de flúor. De forma semelhante, Brandão et al. (2018)^[31] afirmaram ser necessário realizar os cuidados primários da saúde bucal e cautela no tipo de dieta consumida.

Mulimani et al. (2016)^[51] relataram que além da boa higiene oral, é preciso realizar consultas odontológicas rotineiras, bem como a realização do tratamento endodôntico em casos de necrose pulpar e tratamento ortodôntico e ortopédico para correção de má oclusão. Mulimani et al. (2019)³ descreveram que as forças utilizadas no tratamento ortodôntico devem ser leves e com períodos de descanso aumentado. Da Silva et al. (2018)^[20] explicaram que tais consultas devem ser de curta duração, realizadas pela manhã e em períodos onde o paciente encontra-se com ausência de crises. Em casos de intervenção cirúrgica, devem ser solicitados hemograma e teste de coagulação, e para a analgesia, recomenda-se o uso do óxido nitroso.

Chekroun et al. (2019)^[19] e Mulimani et al. (2019)^[52], em seus estudos, consentem que, para o tratamento da osteomielite mandibular, são propostos procedimentos como curetagem, sequestromia, debridamento, corticotomia óssea ou ressecção muscular. Para um maior conforto e segurança da realização do procedimento de escolha, está indicado o uso de anestésico local, antibióticos profiláticos, sedação consciente, ansiolíticos e sedativos para o controle da ansiedade.

Para Al-Jafar et al. (2016)^[33], o controle da dor intensa e redução da inflamação se dá pelo uso de analgésicos opioides e anti-inflamatórios não esteroidais, opondo-se da ideia de Da Silva et al. (2018)^[20], e Chekroun et al. (2019)^[19], que descreveram que o uso do paracetamol com a codeína proporciona um melhor efeito analgésico. Importante ressaltar que Kawar et al. (2018)^[30] enfatizaram sobre os cuidados a respeito do uso de analgésicos e anti-inflamatórios, os quais devem ser prescritos na menor dose efetiva.

5. CONCLUSÃO

Manifestações na cavidade oral são comumente encontradas em paciente com DF, além disto, observou-se que a doença cárie e a doença periodontal não são patognomônicos da DF. Devido à complexidade dessa patologia e sua correlação com a ocorrência de manifestações na cavidade oral, é indispensável a participação da equipe multidisciplinar com a presença do cirurgião-dentista (CD) na assistência à saúde dos portadores da DF, contexto em que o CD irá contribuir no diagnóstico e tratamento das manifestações orofaciais. Além disso, esse profissional também irá instruir sobre os cuidados com a higiene bucal e acompanhamento de rotina para a prevenção de doenças e manutenção da saúde oral.

Ademais, faz-se necessário estabelecer protocolos de tratamento odontológico específicos frente às manifestações encontradas, visto que a partir desta revisão narrativa de literatura foi possível observar que ainda não há entre os estudos um padrão de protocolo para atendimento a estes pacientes. Ademais, torna-se relevante o planejamento terapêutico individualizado de acordo com a necessidade de cada paciente, com intuito de minimizar a sintomatologia decorrente da doença, que afeta a qualidade de vida e causa impacto na saúde geral.

REFERÊNCIAS

1. Kavadia-Tsatala S, Kolokytha O, Kaklamanos EG, Antoniadis K, Chasapopoulou E.

- Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy. *Odontology*. 2004;92(1):68-72. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131035/>.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131035/>.
 3. Barabino GA, Platt MO, Kaul DK. Sickle cell biomechanics. *Annu Rev Biomed Eng*. 2010;12:345-67. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20455701/>.
 4. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(1):71-86. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17365985/>.
 5. Malowany JI, Butany J. Pathology of sickle cell disease. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29(1):49-55. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22372205/>.
 6. Basyouni A, Almasoud NN, Al-Khalifa KS, Al-Jandan BA, Al Sulaiman OA, Nazir MA. Malocclusion and craniofacial characteristics in saudi adolescents with sickle cell disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2018;6(3):149-54. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196692/>.
 7. Okafor LA, Nonnoo DC, Ojehanon PI, Aikhionbare O. Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians. *Angiology*. 1986;37(9):672-5. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3767074/>.
 8. Mourshed F, Tuckson CR. A study of the radiographic features of the jaws in sickle-cell anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;37(5):812-9. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4524387/>.
 9. Brown D, Sebes JI. Sickle cell gnathopathy: Radiologic assessment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986;61(6):653-56. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3459999/>.
 10. Kaya DA, Aktener BO, Unsal C. Pulpal necrosis with sickle cell anaemia. *Int Endod J*. 2004;37(9):602-6. Acesso em: 14 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15317563/>.
 11. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23. Acesso em: 17 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159390/>.
 12. Grosse SD, Odame I, Atrash H, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle Cell Disease in Africa: A Neglected Cause of Early Childhood Mortality. *Am J Prev Med*. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405. Acesso em: 17 fev 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099364/>.
 13. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol*.

- 2010;149(1):35-49. Acesso em: 17 feb 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20067565/>.
14. Hasan MN, Fraiwan A, An R, Alapan Y, Ung R, Akkus A, et al. Paper-based Microchip Electrophoresis for Point-Of-Care Hemoglobin Testing. *Analyst*. 2020;145(7):2525-42. Acesso em: 17 feb 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32123889/>.
 15. Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, et al. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. *Blood Transfus*. 2013;11(2):245-49. Acesso em: 17 feb 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626476/>.
 16. Da Fonseca M, Oueis HS, Casamassimo PS. Sickle cell anaemia: a review for the paediatric dentist. *Paediatr Dent*. 2007;29(2):159-69. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17566539/>.
 17. Adeyemo T, Ojewunmi O, Oyetunji A. Evaluation of high-performance liquid chromatography (HPLC) pattern and prevalence of beta-thalassemia trait among sickle cell disease patients in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2014;18-71. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230225/>.
 18. Naik RP, Haywood C Jr. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):160-7. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637716/>.
 19. Chekroun M, Chérifi H, Fournier B, Gaultier F, Sitbon I-Y, Ferré FC, et al. Oral Manifestations of Sickle Cell Disease. *Br Dent J*. 2019;226(1):27-31. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631169/>.
 20. a Silva MGP, Leite CA, Borges AH, Aranha AMF, Eubank PLC, Oliveira FR, et al. Oral Changes in Patients with Sickle Cell Anemia of Dentistry Interest. *J Health Sci*. 2018;20(2):94-9. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/326792577_Oral_Changes_in_Patients_with_Sickle_Cell_Anemia_of_Dentistry_Interest.
 21. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Haematology Am Soc Haematol Educ Program*. 2017;2017(1):435-39. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222290/>.
 22. Wang MX, Pepin EW, Verma N, Mohammed TL. Manifestations of sickle cell disease on thoracic imaging. *Clin Imaging*. 2018;48:1-6. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28946013/>.
 23. Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD004198. Acesso em: 21 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926088/>.
 24. Nath KA, Heibel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(3):161-71. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25668001/>.

25. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, Bahous SA. Sick cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(6):1075-83. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29383580/>.
26. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest*. 2000;117(5):1386-92. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10807826/>.
27. Keeley K, Buchanan GR. Acute infarction of long bones in children with sickle cell anemia. *J Pediatr*. 1982;101(2):170-5. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7097407/>.
28. Lopes CMI, Cavalcanti MC, Alves e Luna AC, Marques KMG, Rodrigues MJ, De Menezes VA. Enamel defects and tooth eruption disturbances in children with sickle cell anemia. *Braz Oral Res*. 2018;32:87. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242018000100261.
29. Akbari M, Patel R, Carrao V, Hagar W, Vichinsky E, Chuang S-K. Evaluation of Mandible Fractures in Patients With Sickle Cell Anemia-A Nationwide Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(7):1418-22. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707980/>.
30. Kavar N, Alrayyes S, Yang B, Aljewari H. Oral health management considerations for patients with sickle cell disease. *Dis Mon*. 2018;64(6):296-301. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471966/>.
31. Brandão CF, Oliveira VMB, Santos ARRM, Da Silva TMM, Vilella VQC, Simas GPP, et al. Association between sickle cell disease and the oral health condition of children and adolescents. *BMC Oral Health*. 2018;18(1):169. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342522/>.
32. Mello SMF, Araujo RPC, Alves C. Oral considerations in the management of sickle cell disease: a case report. *Oral Health Dent Manag*. 2012;11(3):125-8. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22976572/>.
33. I-Jafar H, Dashti H, Al-Haddad SJ, Al-qattan S, Al-Ramzi A. Dental Alterations in Sickle Cell Disease. *J Dent Oral Care Med*. 2016;2(2):203. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/300071884_Dental_Alterations_in_Sickle_Cell_Disease.
34. Paraizo JU, Rech IAV, Azevedo-Alanis LR, Pianovski MAD, De Lima AAS, Machado MAN. Cytomorphometric and cytomorphologic analysis of oral mucosa in children with sickle cell anemia. *J Cytol*. 2013;30(2):104-8. Acesso em: 24 mar 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701333/>.
35. Alves PVM, Alves DKM, De Sousa MMG, Torres SR. Orthodontic Treatment of Patients with Sickle-cell Anemia. *Angle Orthod*. 2006;76(2):269-73. Acesso em: 3 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16539552/>.

36. Javed F, Correa FO, Nooh N, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi. Orofacial Manifestations in Patients With Sickle Cell Disease. *Am J Med Sci*. 2013;345(3):234-7. Acesso em: 3 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22990048/>.
37. De Carvalho HLCC, Thomaz EBAF, Alves CMC, Souza SFC. Are sickle cell anemia and sickle cell trait predictive factors for periodontal disease? A cohort study. *J Periodontal Res*. 2015;51(5):622-29. Acesso em: 3 apr. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26670655/>.
38. Passos CP, Santos PRB, Aguiar MC, Cangussu MCT, Toralles MBP, Da Silva MCBO, et al. Sickle cell disease does not predispose to caries or periodontal disease. *Spec Care Dentist*. 2012;32(2):55-60. Acesso em: 3 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22416987/>.
39. Costa CPS, De Carvalho HLCC, Thomaz EBAF, Sousa SFT. Craniofacial bone abnormalities and malocclusion in individuals with sickle cell anemia: a critical review of the literature. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(1):60-3. Acesso em: 3 apr 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842012000100016.
40. Hammersley N. Mandibular infarction occurring during a sickle cell crisis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1984;22(2):103-14. Acesso em: 3 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6231948/>.
41. Ives e Luna AC, Godoy F, De Menezes VA. Malocclusion and treatment need in children and adolescents with sickle cell disease. *Angle Orthod*. 2014;84(3):467-72. Acesso em: 3 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24274957/>.
42. Taylor LB, Nowak AJ, Giller RH, Casamassimo PS. Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental bone changes. *Spec Care Dentist*. 1995;15(1):38-42. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7676364/>.
43. Patton LL, Brahim JS, Travis WD. Mandibular osteomyelitis in a patient with sickle cell anemia: report of case. *J Am Dent Assoc*. 1990;121(5):602-4. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2229739/>.
44. Santos PRB, Machado PDCS, Passos CP, Aguiar MC, Nascimento RJM, Campos MIG. Prevalence of orofacial alterations in sickle cell disease: a review of literature *Braz J Oral Sci*. 2013;12(3):153-57. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-32252013000300001.
45. Kelleher M, Bishop K, Briggs P. Oral complications associated with sickle cell anemia: a review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;82(2):225-8. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863314/>.
46. Bishop K, Briggs P, Kelleher M. Sickle cell disease: a diagnostic dilemma. *Int Endod J*. 1995;28(6):297-302 Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8863314/>.

[gov/8601519/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8601519/).

47. Telen MJ, Malik P, Vercellotti GM. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(2):139-158. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30514970/>.
48. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1995;332(20):1317-22. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319217/>.
49. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:439-46. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24319217/>.
50. Acharya S. Oral and Dental Considerations in Management of Sickle Cell Anemia. *Int J Clin Paediatr Dent.* 2015;8(2):141-44. Acesso em: 4 apr de 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562049/>.
51. Mulimani P, Ballas SK, Abas AB, Karanth L. Treatment of dental complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD011633. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103509/>.
52. Mulimani P, Ballas SK, Abas AB, Karanth L. Treatment of dental complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD011633. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103509/>.
53. Lanzron S, Carroll CP, Haywood C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: US, 1979–2005. *Public Health Rep.* 2013;128(2):10-16. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23450875/>.
54. Houston-Yu P, Rana SR, Beyer B, Castro O. Frequent and prolonged hospitalizations: a risk factor for early mortality in sickle cell disease patients. *Am J Hematol.* 2003;72(3):201-3. Acesso em: 4 apr 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12605392/>.