








MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS ASSOCIADAS AOS DIFERENTES TIPOS DE ANEMIAS

Orofacial manifestations associated with different types of anemia

 Alessandra Laís Pinho Valente Pires^a,  Deivson Henrique dos Santos^b,
 Deivid Rodrigues Nascimento^b,  José Carlos Costa dos Santos Júnior^b,  Marília de Matos Amorim^c,
 Cristiane Brandão Santos Almeida^c,  Marcela Beatriz Moreira Aguiar^d

RESUMO

Introdução: As anemias correspondem a distúrbios hematológicos que podem apresentar manifestações na cavidade oral e face. **Objetivo:** Revisar a literatura acerca dos principais tipos de distúrbios anêmicos e suas manifestações orofaciais, considerando os aspectos de interesse aos cirurgiões-dentistas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, em que foram selecionados artigos em português e inglês, indexados nas bases de dados do Scielo, Medline/Pubmed e no Lilacs, com os descritores: Anemia, Oral Manifestations, Jaw Abnormalities e seus correspondentes na língua portuguesa. **Revisão de literatura:** Os distúrbios anêmicos associados aos sinais e sintomas orofaciais incluem principalmente a Anemia Ferropriva, Megaloblástica, de Fanconi, Falciforme, Talassemia e Anemia Aplástica. As manifestações variam de ardência e sintomatologia dolorosa em língua, palidez de lábios e mucosa, estomatite, glossite atrófica, queilite angular, suscetibilidade a candidíase e doença periodontal. Ainda, englobam-se as alterações dentárias, hipossalivação, má oclusão, osteomielite da mandíbula, parestesia do nervo mental e dor orofacial. **Conclusão:** Essas alterações podem ser os primeiros sinais da presença da anemia, o que confere ao cirurgião-dentista um importante papel no seu diagnóstico precoce e condução adequada ao tratamento odontológico. **Palavras-chave:** Anemia. Manifestações bucais. Anormalidades maxilomandibulares.

ABSTRACT

Introduction: Anemias correspond to hematological disorders that can present in the oral cavity and face. **Objective:** To review the literature on the main types of anemic disorders and their orofacial manifestations, considering the aspects of interest to dentists. **Methodology:** This is a literature review, in which articles were selected in Portuguese and English, indexed in the Scielo, Medline/Pubmed and Lilacs databases with the descriptors: Anemia, Oral Manifestations, Jaw Abnormalities and their correspondents in Portuguese language. **Literature review:** Anemic disorders associated with orofacial signs and symptoms include mainly Iron-Deficiency, Megaloblastic, Fanconi's, Sickle Cell, Thalassemia and Aplastic Anemia. The manifestations vary from burning and painful symptoms in the tongue, pallor of lips and mucosa, stomatitis, atrophic glossitis, angular cheilitis, susceptibility to candidiasis and periodontal disease. Also, dental changes, hyposalivation, malocclusion, osteomyelitis of the jaw, paraesthesia of the mental nerve and orofacial pain are included. **Conclusion:** These manifestations can be the first signs of the presence of anemia, which gives the dentist an important role in early diagnosis and proper management of dental treatment. **Keywords:** Anemia. Oral manifestations. Jaw abnormalities.

^a Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS). Pós-graduanda em Patologia Oral pela Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC). Professora do curso de Odontologia da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana, BA, Brasil.

^b Graduando em Odontologia, Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana, BA, Brasil.

^c Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA. Professora do curso de Odontologia da Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF), Feira de Santana, BA, Brasil.

^d Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA. Professora do curso de Odontologia da UNIFTC, Feira de Santana, BA, Brasil.

Autor de correspondência: Alessandra Laís Pinho Valente Pires – E-mail: lecaivalent@hotmail.com

Data de envio: 27/03/2020 | **Data de aceite:** 09/05/2020

INTRODUÇÃO

Uma grande variedade de sinais e sintomas de doenças imunológicas, endocrinopatias, condições hematológicas, infecções sistêmicas e distúrbios nutricionais podem se manifestar em cavidade oral e região de face¹. A identificação desses achados pode permitir diagnóstico e tratamento precoces para tais condições².

A anemia corresponde a um distúrbio hematológico, na qual os tecidos do organismo são insuficientemente oxigenados, diante do conteúdo de hemoglobina (Hb) no sangue que está abaixo da faixa de normalidade para idade e sexo do indivíduo, levando a uma incapacidade de exercer suas funções metabólicas de maneira adequada³. É um sério problema de saúde pública que atinge cerca de 30% da população mundial⁴, estando associado com altas taxas de morbimortalidade⁵.

A deficiência de ferro é globalmente a causa mais comum de anemia, no entanto outros fatores, como deficiências nutricionais (folato, vitamina B12, vitamina A), inflamações agudas e crônicas, infecções parasitárias e distúrbios herdados ou adquiridos podem afetar a síntese de Hb, a produção ou sobrevivência de glóbulos vermelhos⁶.

A anemia ferropriva é causada, principalmente, pela deficiência de ferro. Esse mineral é um componente essencial para formação da Hb e desempenha um importante papel no transporte de oxigênio³. Sangramento crônico, aumento da demanda do mineral e da diminuição da ingestão ou da absorção de ferro no organismo são as três principais causas^{2,3}.

A ocorrência da anemia megaloblástica está associada à deficiência de vitamina B12 (gerada geralmente por uma anemia perniciosa prévia, cirurgia de ressecção do íleo ou divertículos do intestino delgado) ou por uma deficiência de ácido fólico (mais comumente devido à desnutrição)^{1,3}.

A anemia de Fanconi é um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por anormalidades físicas e falência da medula óssea. Requer um acompanhamento multidisciplinar para que o manejo clínico adequado dos pacientes e suas famílias seja alcançado¹.

Na anemia falciforme, ocorre mutação no gene da Hb, o que leva à formação de uma molécula anormal e instável, denominada hemoglobina S (HbS)⁴. Em situações em que há baixa concentração de oxigênio, a molécula de HbS é desoxigenada e ocorre uma interação hidrofóbica com as outras moléculas de Hb, gerando, desse modo, um aumento da viscosidade sanguínea e um polímero de tamanho aumentado, responsável pelo estiramento da membrana eritrocitária, modificando sua forma bicôncava original para um formato de foice^{2,4}.

A talassemia é um tipo de anemia caracterizada pela formação de Hb defeituosa. Resulta de desordem quantitativa, isso é, produção reduzida ou ausente das cadeias alfa ou beta da Hb^{1,2}. A cadeia de globina que está sendo produzida normalmente fica em excesso e torna-se instável, sendo tóxica ao precursor eritróide, causando danos à sua membrana e morte celular. Tal mecanismo promove uma eritropoiese ineficaz, com consequente declínio nos níveis de Hb²⁻⁴.

A anemia aplástica é uma discrasia sanguínea rara, caracterizada pela substituição do tecido hematopoético normal por gordura, devido à produção insuficiente de células-tronco hematopoiéticas. Isso culmina com uma diminuição dos componentes sanguíneos (eritrócitos, granulócitos e plaquetas) chamada pancitopenia¹⁻³.

A maioria das manifestações desses tipos de anemias é inespecífica, mas deve alertar o cirurgião-dentista para o fato de que os sinais e sintomas orofaciais podem ser os primeiros a serem evidenciados. Essas manifestações devem ser devidamente reconhecidas, a fim de possibilitar o diagnóstico e tratamento adequado^{1,3}.

Desse modo, este artigo tem como objetivo revisar a literatura acerca dos principais tipos de distúrbios anêmicos e suas manifestações orofaciais, considerando os aspectos de interesse aos cirurgiões-dentistas.

METODOLOGIA

Uma revisão da literatura foi realizada no período compreendido entre setembro de 2019 a março de 2020, em que foram selecionados artigos indexados nas bases de dados da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed) e da Base de Dados Latino-Americana de Informação Bibliográfica em Ciências da Saúde (LILACS).

Os descritores utilizados na busca foram previamente identificados no MeSH (*Medical Subject Headings*) e no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), sendo eles: Anemia/*Anemia*; Manifestações bucais/*Oral manifestations*; Anormalidades maxilomandibulares/*Jaw Abnormalities*. Foram selecionados artigos científicos publicados na íntegra, nos idiomas Português e Inglês. Além disso, foi realizada busca manual das referências dos artigos selecionados. Foram excluídas cartas ao editor e àqueles que se apresentavam em duplicata. Não houve recorte temporal para a busca.

REVISÃO DE LITERATURA

De acordo com sua etiologia, a anemia pode ser causada por deficiências nutricionais, variação genética, decorrente de infecções parasitárias, e induzida por doença crônica. A maioria dos casos anêmicos é leve e facilmente tratada. No entanto, uma anemia grave e de longa duração causa diminuição significativa no nível de energia e danos ao coração, cérebro, músculos e outros órgãos do corpo³.

Esse distúrbio afeta a saúde do corpo em geral, apresentando como sinais e sintomas clínicos: fadiga generalizada, anorexia, palidez de pele e mucosas, olhos amarelados, dificuldade de aprendizagem nas crianças, falta de ar e lipotimia¹⁻³.

A importância de identificar e reconhecer as manifestações das anemias reside no fato de que os sinais e sintomas orofaciais podem ser a primeira apresentação clínica desses distúrbios⁵.

Anemia ferropriva

A deficiência de ferro no organismo é a causa mais comum de anemia em todo o mundo⁶. O íon ferro é fundamental para o crescimento e diferenciação de todos os tecidos, desempenhando um papel importante para o transporte de oxigênio, transferência de elétrons, além de servir como cofator para muitas enzimas, como as enzimas geradoras de peróxidos e óxidos de nitrogênio, que são críticas para as células do sistema imunológico⁷⁻¹⁰.

A anemia ferropriva pode se manifestar raramente na região oral como glossite atrófica, palidez de lábios e mucosa, queilite angular, candidíase e periodontite severa^{4,11}(Tabela 1).

A glossite atrófica caracteriza-se pelo “achatamento das papilas”, resultando em uma língua lisa e eritematosa que pode mimetizar a glossite migratória, no entanto, na glossite atrófica, as lesões aumentam de tamanho ao invés de mudar de posição. É frequentemente acompanhada de sensação de ardência⁴.

A queilite angular é uma inflamação que propicia formação de fissuras dolorosas localizadas em um ou ambos os ângulos de boca e em lábios³. Frequentemente está associada a infecções por fungos (*Candida albicans*), sucção labial e desidratação^{2,6,8}.

A deficiência de ferro predispõe o paciente à infecção por cândida devido à redução dos níveis de lactoferrina, uma proteína presente na saliva que exerce função de defesa através da ligação com ferro. Quando os níveis de lactoferrina são baixos, a cândida pode se transformar em ferro livre³.

Além disso, esse déficit de ferro afeta a oxigenação, nutrição e sistema imunológico do periodonto^{6,8,11}, resultando em uma severa expressão da doença periodontal.

O tratamento deve se concentrar no fornecimento de energia, proteína e nutrientes adequados para promover o restabelecimento dos níveis férricos^{2,4}. Quando a queilite angular é causada por infecções oportunistas, devido à diminuição da resistência imunológica secundária às deficiências nutricionais, o tratamento envolve uma terapia antifúngica, bem como a correção da deficiência de nutrientes e modificação da dieta^{2,6}.

Anemia megaloblástica

As causas mais comuns para a ocorrência da anemia megaloblástica são deficiência de cobalamina (vitamina B12) ou de ácido fólico (vitamina B9). Esses dois nutrientes são fundamentais, pois atuam como coenzimas em reações que ocorrem na síntese de DNA². A divisão celular se torna lenta, a despeito do crescimento citoplasmático; assim, observa-se uma assincronia da maturação do núcleo em relação ao citoplasma. As células se preparam para uma divisão que não ocorre, e, como resultados, as células acabam se tornando maiores^{3,4}.

A glossite e a glossodinia são duas manifestações orais clássicas e frequentes em pacientes com deficiência de vitamina B12. Em alguns casos avançados, a mucosa e os lábios são comprometidos totalmente pela inflamação constituindo uma estomatite ou mucosite (presença de úlceras)^{4,12} (Tabela 1).

A palidez da mucosa resulta do número reduzido de eritrócitos, já que seus precursores são sintetizados de maneira defeituosa, ficam com o tamanho aumentado (megaloblastos) e acabam sofrendo apoptose, não se transformando em eritrócitos. A candidíase oral é encontrada em pacientes com deficiência de vitamina B12³.

O tratamento desse distúrbio anêmico, muito comum, baseia-se na regulação dos níveis nutricionais por meio do aumento de ingestão de alimentos que possuem alto nível de vitamina B12 ou B9 - como vegetais, leguminosas, melão, laranja, ostras, salmão e bife de fígado ou uso de suplementos nutricionais específicos¹².

Anemia de Fanconi

A anemia de Fanconi é uma doença genética extremamente rara, com prevalência de 1:350.000 nascimentos, caracterizada por instabilidade cromossômica que induz anormalidades congênitas múltiplas (como o tamanho anormal dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas) nos indivíduos, por progressiva falência da medula óssea e predisposição ao câncer¹³. Ademais, pode promover hematopoiese defeituosa, levando também à falência da medula óssea. Os indivíduos são suscetíveis a infecções recorrentes e possuem elevados riscos de hemorragia, bem como atraso e má cicatrização de lesões^{13,14}.

As complicações hematológicas incluem progressivamente pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, macrocitose e eritropoiese do tipo fetal^{1,13}. Enquanto que os achados orais frequentemente associados a essa síndrome, incluem alterações periodontais, como gengivite e periodontite; úlceras aftosas recorrente; palidez da mucosa; agenesia e presen-

ça de dentes supranumerários; hipossalivação; atrofia papilar; macroglossia e carcinoma escamocelular¹³⁻¹⁶ (Tabela 1).

Para o tratamento, pode-se prescrever o uso de corticosteroides para o alívio de dor em cavidade oral. Nos casos mais graves, há necessidade de realizar transfusões de sangue e até transplante de medula¹⁷⁻²⁰.

Anemia falciforme

A anemia falciforme é um distúrbio causado pela produção anormal da HbS, em que há a substituição da valina pelo ácido glutâmico na sexta posição da extremidade do terminal NH₂ da cadeia da β -globina, este distúrbio afeta pelo menos 5,2% da população global²¹. Com a diminuição da tensão de oxigênio, a Hb anormal se polimeriza, formando polímeros fluidos (tactoides) que fazem com que os glóbulos vermelhos se modifiquem para uma forma de foice, obstruindo diferentes áreas da microcirculação^{2,3}.

As características marcantes do distúrbio falciforme são a hemólise crônica e a oclusão dos vasos, resultando em lesão isquêmica do tecido³. Embora um amplo espectro de complicações resulte disso, a principal manifestação de preocupação é a “crise falciforme” de tipos aplásicos, hemolíticos ou dolorosos (vaso-oclusivos), levando a complicações multissistêmicas devastadoras, incluindo acidente vascular cerebral, doença pulmonar, atraso no crescimento, osteomielite, lesão de órgãos e disfunção psicossocial. Todos os tecidos e órgãos do corpo estão em risco de sofrer danos devido à falcização^{2,3,22}.

Embora relativamente incomum, uma série de alterações orofaciais também foram observadas na doença falciforme^{1,2,14,21,22}. Quando ocorre, a patogenicidade básica é semelhante à de outros órgãos. Essas alterações orofaciais na HbS incluem crescimento excessivo da face medial atribuível à hiperplasia da medula óssea, outras alterações no crânio e na mandíbula, como aumento do espessamento do crânio, alterações osteoporóticas e infarto mandibular – o qual pode ser seguido por osteosclerose, osteomielite da mandíbula, parestesia do nervo mental, dor orofacial, hipomineralização do esmalte e diastema^{2,21}. Essas deformidades dentofaciais são radiograficamente caracterizadas por uma aparência em escada do osso alveolar e áreas de densidades diminuídas e padrão trabecular grosseiro, mais facilmente visto entre os ápices radiculares dos dentes e a borda inferior da mandíbula^{2,22,23} (Tabela 1).

A osteomielite mandibular é a complicação orofacial muito comumente observada em pacientes com anemia falciforme, que raramente se manifesta com outras complicações, facilitando tanto o diagnóstico quanto o tratamento. A mandíbula é a parte mais afetada da face, porque o suprimento sanguíneo é relativamente insuficiente quando comparado à maxila^{1,2,24}. Além disso, o aumento do número de máis oclusões em pacientes com doença falciforme pode estar relacionado ao desequilíbrio muscular, ausência de selamento labial ou alterações na base óssea, levando a um aumento da intervenção ortodôntica^{1,22,25}.

Talassemia

A talassemia é um distúrbio hereditário raro resultante da desordem nos valores de síntese ou ausência das cadeias na estrutura celular da Hb, tornando-a instável e tóxica ao precursor eritróide. Esse mecanismo resulta em uma eritropoiese ineficaz e declínio nos níveis de matéria vermelha no sangue^{26,27}.

Nos indivíduos com esse distúrbio, é comum o relato de dor na língua ou ardor, devido à deficiência do ácido fólico, bem como hipossalivação, tornando-os suscetíveis à cárie dentária²⁶⁻²⁸. A osteoporose é outra desordem muito frequente na talassemia. Os ossos se tornam frágeis e podem fraturar facilmente. Os pacientes relatam sentir muito desconforto nos ossos e dentes, além de experimentar protrusão da maxila (onde pode haver variados graus de má oclusão); esse achado orofacial também é conhecido como “face de esquilo”^{26,27}. As chances de migração e espaçamento dos dentes anteriores superiores também aumenta. Além disso, a dentição pode ficar descolorida e ter suas coroas e raízes curtas^{27,28} (Tabela 1).

Como esse distúrbio é comumente tratado com transfusões sanguíneas, isso gera excesso do íon ferro no sistema vascular, o que pode promover problema ao sistema cardiovascular do indivíduo, incluindo batimentos cardíacos irregulares, ataques cardíacos e até a morte por insuficiência cardíaca²⁶. Além disso, os pacientes podem ter um aumento do baço, estando suscetíveis a riscos de infecção²⁶⁻²⁸.

Anemia aplástica

A anemia aplástica trata-se de uma discrasia sanguínea rara, caracterizada pela substituição do tecido hematopoiético normal por gordura, em consequência da síntese insuficiente de células-tronco hematopoiéticas. Isso gera uma diminuição dos componentes celulares sanguíneos (eritrócitos, granulócitos e plaquetas), conhecida como pancitopenia^{2,29}.

As alterações em cavidade bucal dessa doença variam de acordo com a gravidade dessa depressão hematopoiética, sendo geralmente raras^{29,30}. As manifestações mais comuns são as hemorragias múltiplas, que geralmente se desenvolvem em pacientes com contagem de plaquetas $< 25 \times 10^9$ /litro. Além disso, podem ser observadas ulceração oral, candidíase e infecção viral, em especial o herpes vírus^{2,29,31} (Tabela 1).

Tabela 1: Tipos de anemias e suas manifestações orofaciais.

Tipos de anemias	Manifestações orofaciais
Anemia ferropriva	Glossite atrófica; ardência e sintomatologia dolorosa em língua; palidez de lábios e mucosa; queilite angular; suscetibilidade a candidíase e doença periodontal ^{2,6,8-11} .
Anemia megaloblástica	Estomatite; palidez da mucosa; glossite atrófica; ulceração da mucosa (úlceras aftosas recorrentes); palidez da mucosa oral e candidíase ^{1-4,12} .
Anemia de Fanconi	Alterações periodontais; úlceras aftosas recorrentes; palidez da mucosa; agenesia e presença de dentes supranumerários; hipossalivação; atrofia papilar, macroglossia e carcinoma escamocelular ^{1,13-18} .
Anemia falciforme	Hiperplasia da medula óssea (aumento do espessamento do crânio, alterações osteoporóticas e infarto mandibular); osteomielite da mandíbula; parestesia do nervo mental; dor orofacial; hipomimeralização do esmalte e diastema ^{2,14,21-25} .
Talassemia	Ardor ou dor na língua; hipossalivação; osteoporose (dor orofacial); má oclusão (protrusão da maxila, aumento do overjet e mordida aberta anterior); face de esquilo, diastema dos dentes anteriores; dentição pode ficar descolorida e ter suas coroas e raízes curtas ²⁶⁻²⁸ .
Anemia aplástica	Equimoses; petequias; palidez; hemorragias espontâneas; hiperplasia gengival; ulceração oral, candidíase e lesões herpéticas ^{2,29-31} .

DISCUSSÃO

Uma variedade de distúrbios hematológicos, como as anemias, apresenta manifestações na cavidade oral e na região facial²⁹⁻³¹, o que suscita a necessidade de apropriação acerca da referida enfermidade por parte dos cirurgiões-dentistas.

Dentre as manifestações bucais mais frequentes, tem-se a palidez de mucosa, a qual se relaciona, principalmente, à anemia ferropriva, megaloblástica, talassemia e aplástica^{14,17-22}. Essa alteração é resultante do número reduzido de eritrócitos, já que seus precursores são sintetizados de maneira defeituosa, apresentando tamanho aumentado (megaloblastos) e, por isso, podem sofrer apoptose, não ocorrendo a transformação em eritrócitos^{3-5,9,29,30}.

Muitos indivíduos com quadro de anemia são mais suscetíveis a infecções, principalmente pela *Candida albicans*³¹⁻³³. Outros achados orais presentes referem-se às estomatites, queilites angulares, ulcerações e a glossite atrófica, as quais são, frequentemente, relatadas em todas as formas de anemias citadas no estudo^{6,7,14,26,30}. Isso pode ser justificado pelas alterações epiteliais promovidas da anemia, como atrofia celular, alterações na cinética celular e diminuição de reparo da capacidade da mucosa^{8,13,14,17,28-30,34}.

É válido salientar que alterações no padrão ósseo também são manifestações faciais, inclusive bem difundidas na literatura. Esses achados são observados, principalmente, na anemia falciforme e na talassemia^{1,17,30,31,35}. Isso é decorrente da hipertrofia sofrida pela medula óssea para compensar o déficit hematopoiético^{13-17,26,27}, conseqüentemente, há perda das finas e numerosas trabéculas ósseas e a substituição por poucas e grosseiras trabéculas dispostas horizontalmente, resultando na formação de amplos espaços medulares. Na maxila, por se tratar de um osso predominantemente medular, as alterações são mais visíveis. Como implicação, os indivíduos podem apresentar prognatismo maxilar e overjet acentuado^{2,14,21-23,27,28,36}.

Os indivíduos com anemia podem apresentar sinais gerais como palidez da pele e mucosas, taquicardia e hipotensão arterial, além de sintomas inespecíficos como fadiga, dispneia, palpitações, cefaleias ou cansaço fácil²³⁻²⁶. Esses sinais e sintomas clássicos devem ser ponderados frente ao atendimento odontológico. Assim, durante a consulta é importante realizar um exame clínico completo, dando ênfase à história clínica, além de solicitar exames hematológicos, como a eletroforese da Hb, exame de esfregaço de sangue periférico, contagem de reticulócitos, níveis de ferritina e vitamina B12 e realizar o devido encaminhamento para tratamento médico especializado^{1-3,15,23-26}.

Dessa forma, o cirurgião-dentista deve ter profundo conhecimento acerca da referida enfermidade, considerar o estado clinicamente comprometido do paciente e praticar uma abordagem multidisciplinar, para, assim, conduzir adequadamente o diagnóstico e fornecer um tratamento odontológico com segurança^{31,33,36}.

CONCLUSÃO

As complicações induzidas pelos distúrbios anêmicos têm como alvo tanto os tecidos moles quanto as estruturas ósseas, inclusive da cavidade oral e região facial. E, por isso, as manifestações orofaciais podem ser os primeiros sinais da presença da anemia, o que confere ao cirurgião-dentista um importante papel no seu diagnóstico e execução de condutas adequadas frente ao tratamento odontológico.

REFERÊNCIAS

1. Gupta S, Gupta S, Swarup N, Sairam H, Sinha N, Nair SS. Orofacial manifestations associated with anemia. *World J Anemia*. 2017;1(2):44-7.
2. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AA, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res*. 2011;22(3):454-61.
3. Limaje JS, Choudhary NG. Oral complications associated with different types of anemia: a mini review. *IJIRMF*. 2016;2(10):134-9.
4. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Geneva; 2011.
5. Kassebaum NJ. The global burden of anemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2016;30 (2):247-308.
6. Lu S. Perception of iron deficiency from oral mucosa alterations that show a high prevalence of *Candida* infection. *J Formos Med Assoc*. 2016;115(8):619-27.
7. Matello J, Torgal M, Neves A. Maternal and perinatal outcome in pregnancy with aplastic anemia: case report. *AOGP*. 2013;7(3):211-4.
8. Enhos S, Duran I, Erdem S, Buyukbas S. Relations hip between iron-deficiency anemia and periodontal status in female patients. *J Periodontol*. 2009;80(11):1750-5.
9. Carvalho MC, Baracat ECE, Sgarbieri VC. Anemia ferropriva e anemia de doença crônica: distúrbios do metabolismo de ferro. *Segur Alim Nutr*. 2006;13(2):54-63.
10. Mahajan A, Asi K, Thakur N, Rasila D. Dimorphic anemia and mental depression as a result of systemic manifestations of generalized aggressive periodontitis: a pioneer case report. *J Indian Soc Periodontol*. 2017;21(5):412-6.
11. Gooding AJ, Packer CD, Pensiero AL. Zinc deficiency-induced hypogeusia in a patient with refractory iron-deficiency anemia: a case report. *Cureus*. 2019;11(12):1-6.
12. Franco BM, Gonçalves JCH, Santos CRR. Manifestações bucais da anemia falciforme e suas implicações no atendimento odontológico. *Arq Odontol*. 2007;43(3):92-6.
13. Goswami M, Bhushan U, Goswami M. Dental perspective of rare disease of fanconi anemia: case report with review. *Clin Med Insights Case Rep*. 2016;9:25-30.
14. Pasquini R, Jeto N, Medeiros CR, Bitencourt MA, CMS Bonfim, Moreira VA, et al. Carcinoma de células escamosas em língua pós-transplante de medula óssea por Anemia de Fanconi. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003;25(4):239-46.

15. Araújo MR, Oliveira RM, Koubik AC, Mattioli T, Lima AA, França BH. Anemia de Fanconi: manifestações clínicas e radiográficas. *Dis Oral*. 2007;13(3):291-5.
16. Tekcicek M, Tavil B, Cakar A, Pinar A, Unal S, Gumruk F. Achados orais e dentários em crianças com anemia de fanconi. *PediatrDent*. 2007;29(3):248-52.
17. Jacomacci WP, Gibim CH, Higa TT, Iwaki LCV, Silva MC, Veltrini VC. Manifestações bucais em pacientes portadores de anemia: estudo clínico e radiográfico. *RFO UPF*. 2014;19(3):337-42.
18. Nowzari H, MG Jorgensen, Contreras A, Slots J. Periodontite agressiva associada à anemia de Fanconi: relato de caso. *J Periodontol*. 2001;72(11):1601-6.
19. Otan F, Açikgöz G, Sakallioğlu U, Özkan B. Úlceras aftosas recorrentes na anemia de Fanconi: relato de caso. *Int J Pediatr Dent*. 2004;14:214-7.
20. Masserot C, Peffault LR, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, et al. Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço em 13 pacientes com anemia de Fanconi após transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Cancer*. 2008;113(12):3315-22.
21. Lopes CMI, Cavalcanti MC, Alves-Luna AC, Marques KMG, Rodrigues MJ, Menezes VA. Enamel defects and tooth eruption disturbances in children with Sick cell anemia. *Braz Oral Res*. 2018;32:1-8.
22. Alves PVM, Alves DKM, Souza MMG, Torres SR. Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. *Angle Orthodontist*. 2006;76(2):269-73.
23. Fonseca MA, Queis HS, Casamassimo PS. Sickle cell anemia: a review for the pediatric dentist. *Pediatric dentistry*. 2007;29(2):159-69.
24. Gomes RFT, Munerato MC. The stomatological complications of diamond-blackfan anemia: a case report. *Clin Med Res*. 2016;14(2):97-102.
25. Samad A, Mohan N, Balaji RV, Augustine D, Patil SG. Oral manifestations of plummer-vinson syndrome: a classic report with literature review. *J Int Oral Health*. 2015;7(3):68-71.
26. Helmi N, Bashir M, Shireen A, Ahmed IM. Thalassemia review: features, dental considerations and management. *Physician*. 2017;9(3):4003-8.
27. Park N, Lazow S, Berger J. Thalassemia: medical and surgical considerations in managing facial deformities: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(4):284-9.
28. Wahadni AA, Qudeimat MA, Omari MA. Dental arch morphological and dimensional characteristics in jordanian children and young adults with β -thalassaemia major. *Int J Paed Dentistry*. 2005;15(2):98-104.
29. Brennan MT, Sankar V, Baccaglioni L, Pillemer SR, Kingman A, Nunez O, et al. Oral manifestations in patients with aplastic anemia. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol*. 2001;92(5):503-8.
30. Oyaizu K, Mineshiba F, Mineshiba J, Takaya H, Nishimura F, Tanimoto I, et al. Periodontal treatment in severe aplastic anemia. *J Periodontology*. 2005;76(7):1211-6.
31. Sepúlveda E, Brethauer U, Rojas J. Oral manifestation of aplastic anemia in children. *J Am Dent Association*. 2006;137(4):474-8.
32. Dantas LGS, Sanchez HF. Proposal of oral health care for patients with sickle cell anemia in primary health care. *Rev APS*. 2016;19(4):623-9.
33. Vieira RCS, Ferreira HS. Prevalência de anemia em crianças brasileiras segundo diferentes cenários epidemiológicos. *Rev Nutr*. 2010;23(3):433-44.
34. Pedrosa MAS. Importância do conhecimento da anemia falciforme para o cirurgião dentista [monografia]. Recife (PE): Faculdade Integrada de Pernambuco; 2017.
35. Coutinho TCL. Evaluation of the clinical care of children with sickle cell anemia by pediatric dentists from Rio de Janeiro, RJ, Brazil. *Rev Fluminense Odontol*. 2010;16(33):20-7.
36. Figueira DS. Manifestações bucais da anemia falciforme: abordagem ao paciente pelo cirurgião-dentista [monografia]. Corinto (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.