

LESÕES ORAIS E DÉFICIT HEMOGLOBÍNICO — — DIAGNÓSTICO E RESPOSTA À TERAPÊUTICA HEMATOLÓGICA EM DOENTES COM ANEMIA

Francisco Salvado e Silva* e Albano Cardoso*

RESUMO: Os autores efectuaram um estudo sobre 198 doentes com lesões orais associadas pela literatura com anemia; destes apenas 18 apresentavam déficite de hemoglobina.

Após tratamento hematológico, a maioria das lesões regrediram; não encontraram, no entanto, associações entre lesões orais e anemias específicas.

Como introdução é efectuada uma revisão das anemias e é proposto um método de actuação para despiste de doença anémica em doentes com lesões orais.

ABSTRACT: The authors had studied 198 patients with oral pathology usually associated with anemia; only in 18 patients the hemoglobin values were under normal.

After hematological treatment the greater number of lesion healed.

A little introduction to anemia is made. A reasonable scheme of investigation is suggested to found correct diagnosis of the anemia.

Palavras-chave: Anemia; Ferropenia; Vit B12; Acido Fólico; Talassémia

Key-words: Anemia; Ferropenia; Vit B12; Folic Acid; Thalassemia

Anemia significa redução da massa de glóbulos vermelhos com a correspondente diminuição da capacidade transportadora de oxigénio do sangue.

Em termos práticos pode ser definida como uma redução superior ou igual a 10% dos valores médios para o sexo e grupo etário.

O primeiro passo no tratamento das anemias é efectuar o seu diagnóstico: se há defeito na produção de eritrócitos, se há aumento da destruição ou perda ou se (como pode acontecer) estes dois factores etiológicos estão presentes. Notemos, no entanto, que as perdas agudas e externas produzem

mais um quadro de shock hipovolémico que um quadro de anemia como é usual encontrarmos.

A observação microscópica dos eritrócitos permite classificar as anemias por baixa produção em microcíticas, normocíticas e macrocíticas. As anemias microcíticas incluem as ferropénicas, sideroblásticas e talassémias que apresentam em comum um déficite na composição molecular da hemoglobina (ferro, porfirina e globina) com glóbulos vermelhos pálidos e pequenos e graus variáveis de eritropoiese ineficaz.

As anemias normocíticas são secundárias a doenças subjacentes (nefropatia, hepatopatia, endocrinopatia, etc.) ou a patologia intrínseca da medula (aplasia ou mielodisplasia).

Algumas doenças crónicas ou neoplásicas em-

* Departamento de Cirurgia e Medicina Oral da Consulta de Estomatologia do Hospital de Santa Maria — Lisboa
Assistentes Hospitalares de Estomatologia

bora mais frequentemente normocíticas podem apresentar algum grau de microcitose devido ao desvio de ferro para os tecidos.

As anemias macrocíticas resultam do déficit de vitamina B12 e/ou ácido fólico que altera a replicação do DNA, particularmente nos tecidos de elevado "turn over". Macrocitose embora de menor grau mas com precursores de medula normais pode aparecer na doença hepática, hipotireoidismo, hemorragia aguda, anemias aplásticas ou hipoplásticas.

As anemias hemolíticas, embora mais raras constituem um grupo de patologias diversas com traços clínicos comuns. A vida média eritrocitária que é de cerca de 120 dias, pode estar reduzida nestas doenças a alguns dias. O mecanismo da hemólise pode ser extracapsular, intracapsular e ainda adquirido ou congénito.

São exemplos de anemia hemolítica a esferocitose hereditária (aumento da fragilidade osmótica por alteração proteica do citoesqueleto), a deficiência do enzima glucose - 6 fosfato desidrogenase (sensibilidade aos factores oxidantes), drepanocitose (HgS por substituição da valina pelo ácido glutâmico na porção 6 da cadeia B, com teste de falciformização positivo) e as talassémias (defeito na síntese das subunidades hemoglobínicas).

As anemias que mais frequentemente causam lesões orais são as ferropénicas, déficit de ácido fólico ou Vit B12 e as hemolíticas.

Nas anemias ferropénicas as perdas crónicas de sangue, resultam habitualmente de patologias do tubo digestivo ou genital feminino, podendo ser intermitentes. Outra etiologia possível é a diminuição da absorção de ferro do tubo digestivo (gastrectomia, acloridria, síndrome de má absorção).

Os índices eritrocitários revelam microcitose e hipocromia. Os testes laboratoriais usados na confirmação do diagnóstico são a siderémia e a capacidade total de fixação de ferro. Conjuntamente com a ferritina, protoporfirina e Hg A2 permitem fazer o diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrómicas. A sobrecarga de ferro, avaliada pela biópsia hepática ou TAC, em indivíduos com anemias crónicas pode resultar de múltiplas transfusões ou absorção gastrointestinal aumentada.

Nas anemias megaloblásticas a divisão celular está atrasada enquanto o desenvolvimento citoplasmático progride normalmente e a relação RNA/DNA está elevada. Tal como nas microcíticas

cas há um defeito de maturação associado a eritropoiese ineficaz. A hipersegmentação do núcleo dos neutrófilos é típica da megaloblastose, de modo que a existência de seis ou mais núcleos, deve levar a suspeita do diagnóstico. Os megacariócitos estão diminuídos e mostram também anomalias morfológicas.

A deficiência do ácido fólico é frequente nos alcoólicos, toxicodependentes, idosos e síndromes de má absorção ou sub-nutrição, grávidas, anemias hemolíticas crónicas e doentes a fazer citostáticos que interfiram com a síntese do DNA, são também grupos de risco. A causa mais frequente de déficit de Vit B12, em climas temperados é a anemia perniciosa, por déficit de secreção de factor intrínseco, consequência da atrofia da mucosa gástrica.

Vegetarianos, infestação por *Diphilobotrium Latum*, alcoolismo e síndromes de má absorção são também factores de risco. O teste de Schilling permite determinar a patogenia da deficiência de Vit B12. Na avaliação das anemias megaloblásticas é essencial determinar a deficiência de ácido fólico ou Vit B12 pois, apenas esta permite a correcção das lesões neurológicas.

A talassemia é uma anormalidade quantitativa da hemoglobina ao contrário da drepanocitose que é qualitativa. Na talassemia minor, uma entidade relativamente frequente mas raramente associada a manifestações clínicas significativas, a Hg A2 está elevada duas vezes e a Hg F ligeiramente elevada. Mais grave é contudo a talassemia major (anemia de Cooley). O diagnóstico das talassemias é feito pela electroforese da hemoglobina que mostra a presença de hemoglobina fetal com padrão de migração diferente, em quantidades elevadas.

MANIFESTAÇÕES ORAIS DAS ANEMIAS

Há uma grande variedade de sinais e sintomas orais de anemia resultantes das alterações do metabolismo no epitélio oral que é muito sensível às variações de qualidade de afluxo sanguíneo.

No seu estadio terminal estas variações conduzem à atrofia generalizada dos tecidos epiteliais orais.

A língua, e sobretudo as papilas filiformes são muito afectadas. Em alguns casos as papilas desaparecem completamente.

O aparecimento de ulcerações orais generaliza-

das e sensação de ardor nas mucosas está também relacionada com as alterações da estrutura das células e do seu padrão de queratinização.

A diminuição de imunidade celular com alterações intrínsecas dos mastócitos podem justificar a gengivite marginal tão frequente nestes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante 26 meses foram observados 198 doentes com queixas idênticas às descritas como sendo relacionadas com anemia. Em todos eles foi efectuado um screening laboratorial para esclarecimento do seu status hematológico; apenas em 18 casos pudemos confirmar o diagnóstico de anemia (ferropénica, megaloblástica e/ou hemolítica). (Quadro I,II).

QUADRO I

Quadro geral dos doentes e patologias

N.º de doentes observados	198
N.º de doentes com alterações sanguíneas	18
Tipo de Anemias:	
Anemias ferropénicas	— 11
Anemias megaloblásticas	— 6
Anemias hemolíticas	— 1
Sinais e sintomas encontrados	
— Alterações do paladar	
— Ardor lingual	
— Ulceração	
— Estomatite generalizada	
— Candidíase	
— Queilite angular	
— Gengivite	
— Atrofia das papilas filiformes	
— Palidez das mucosas	

Sob controle de um especialista de hematologia foi estabelecido um protocolo para compensação dos déficits hematológicos existentes. Em todos os doentes efectuámos desinfeção oral suave, tratamento de cáries existentes e ao mesmo tempo incentivámos a melhoria da higiene oral.

QUADRO II

Distribuição das lesões orais por anemias

	Total	Ferropénicas (11)	Megaloblásticas (6)	Talassémias (1)
Alterações do Paladar (P)	6	4	2	—
Ardor Lingual (A)	10	4	6	—
Ulceração (U)	5	3	1	1
Estomatite Generalizada(E)	1	1	0	0
Candidíase (C)	3	3	0	0
Queilite Angular (Q)	6	3	3	0
Gengivite (G)	3	1	1	1
Atrofias das Papilas Filiformes (E)	13	9	4	0
Palidez Mucosas (M)	18	11	6	1

Efectuámos follow-up dos doentes quer durante o período de tratamento hematológico quer após a cura de anemia.

Incluímos no estudo todos os doentes sem distinção de sexo e idade.

DISCUSSÃO (Quadro III e IV)

Quando observamos o quadro discriminativo dos doentes, facilmente verificamos a inexistência de uma correlação segura entre as diversas lesões orais com uma etiologia específica.

Como era de esperar o sinal mais frequentemente encontrado em qualquer das anemias é a palidez das mucosas (apenas irrelevante num caso) e a atrofia das papilas filiformes (12 dos doentes apresentavam-na).

As alterações do paladar (Hipoguesias, agueusias e disguesias) foram encontradas em 6 casos com uma distribuição idêntica nas anemias ferropénicas e megaloblásticas (36% e 33%).

A ulceração (única ou associada a estomatite generalizada) foi, ao contrário de outros trabalhos publicados, encontrada num pequeno número de indivíduos. No entanto, é de realçar que os casos da literatura apresentavam quadros hematológicos graves com valores de hematócritos francamente baixo ($\leq 12g$). A ulceração associada à talassémia é pouco significativa pelo pequeno nú-

QUADRO III

Quadro clínico inicial e diagnóstico hematológico dos 18 doentes

Idade	Sexo	Sintomas	Diagnóstico	
1	46	F	P, Δ, M	Ferropénica
2	32	F	Δ, Q, M, F	Ferropénica
3	23	F	S, M, F, Δ, Q	Megaloblástica
4	19	M	Q, U	Talassemia
5	65	M	P, M, F	Ferropénica
6	70	F	P, Δ, M, Q	Megaloblástica
7	31	M	U, G, M, Δ	Megaloblástica
8	25	F	P, C, M, F	Ferropénica
9	68	F	U, M, F	Ferropénica
10	16	F	M, F, Δ	Megaloblástica
11	62	F	Δ, S, M, F	Ferropénica
12	36	M	P, F, M, Δ	Megaloblástica
13	54	F	U, M, Q	Ferropénica
14	33	F	P, C, Q, M, F	Ferropénica
15	72	F	E, G, M, F	Ferropénica
16	38	F	U, M, F	Ferropénica
17	44	F	Δ, C, M, F	Ferropénica
18	30	F	Q, M, F, Δ	Megaloblástica

Alteração do Paladar: P Querite Angular: Q
 Ardor Lingual: A Gengivite: G
 Ulceração: U Atrofia da Papila Filiforme: F
 Estomatite generalizada: E Palidez da Mucose: M
 Candidíase: C

mero de casos e ainda por se tratar de uma doença relativamente rara.

A Candidíase foi encontrada sempre associada à anemia ferropénica e com uma incidência baixa (3 casos em 11).

Embora a queilite angular seja referida como um dos sinais frequentes na patologia oral das anemias ferropénicas, esteve presente em igualdade de casos nos doentes com anemia megaloblástica.

Após a pesquisa hematológica os doentes foram seguidos em conjunto pelo Estomatologista e o Hematologista.

Todos os doentes seguiram os protocolos de tratamento hematológico normais com diagnóstico de etiologia e compensação dos factores mineis e vitamínicos em falta. Quando o diagnóstico de Candidíase foi confirmado juntou-se terapêutica com Nistatina oral. Em 2 doentes com ulcerações orais dolorosas foi utilizado como tratamento paliativo a Lidocaína tópica em pomada a 3%.

Após a terapêutica, todos os doentes apresentavam valores de hemoglobina e hematócritos normais.

Ao avaliarmos o comportamento das lesões orais podemos concluir que:

- a grande maioria das lesões orais regrediram completamente sem deixar sequelas.
- aparentemente o sintoma mais frequente e difícil de tratar é o ardor lingual. Gorsky, Silverman e Chinm efectuaram uma valiosa revisão de 13 casos de ardor oral e verificaram haver uma associação significativa entre este síndrome e alteração psicológica mais ou menos evidente; provavelmente a instabilidade emocional provocada pelo diagnóstico de anemia e o seu tratamento contribuíram para a manutenção deste sintoma em 3 doentes; pensamos, no entanto, que estudos mais aprofundados sobre a matéria são necessários de modo a evidenciar a etiopatogenia do ardor lingual.
- em 1 caso não houve regressão das ulcerações orais apesar da compensação do hematócrito. No entanto, a alteração intrínseca eritrocitária mantém-se nestes doentes (talassémica). Por outro lado a terapêutica crónica com sais de ferro e outros medicamentos quelantes do ferro podem contribuir para a maior incidência de úlceras nestes doentes.

QUADRO IV

Quadro clínico após o tratamento hematológico

1	46	F	—	Ferropénica
2	32	F	A	Ferropénica
3	22	F	—	Megaloblástica
4	19	M	U	Talassemia
5	65	M	—	Ferropénica
6	70	F	—	Megaloblástica
7	31	M	—	Megaloblástica
8	25	F	—	Ferropénica
9	68	F	—	Ferropénica
10	16	F	—	Megaloblástica
11	62	F	A	Ferropénica
12	36	M	—	Megaloblástica
13	89	F	—	Ferropénica
14	33	F	—	Ferropénica
15	72	F	—	Ferropénica
16	38	F	—	Ferropénica
17	44	F	A	Ferropénica
18	30	F	—	Megaloblástica

CONCLUSÕES

A apresentação clínica das anemias depende da doença subjacente bem como a sua gravidade e tempo de evolução. Não havendo uma associação clara entre as manifestações clínicas, nomeadamente as orais e a sua etiologia e com o objectivo de despistar formas lactentes da anemia, é necessário proceder a investigação laboratorial sobretudo em determinados grupos de risco. Contudo, por imperativos económicos é necessário fazê-lo de modo orientado.

São os seguintes os grupos de risco que propomos para investigação laboratorial da possível anemia: Doentes com estomatite ou ulcerações orais e história, ainda que vaga, de anemia; doentes com lesões orais e história atípica ou resistência anormal ao tratamento; doentes com ardor lingual ou alterações do paladar, mesmo sem lesões da mucosa; todos os doentes com candidíase oral recidivante ou de difícil tratamento.

Numa primeira fase devem ser pedidos hemograma completo com reticulócitos e esfregaço sanguíneo. Os valores da hemoglobina e hematócrito dão uma ideia da gravidade da anemia e os reticulócitos permitem distinguir entre subprodução e hemólise. Os índices eritrocitários caracterizam as anemias por diminuição da produção de eritrócitos em macrocíticas, microcíticas e normocíticas. O exame do sangue periférico permite observar várias anomalias morfológicas encontradas em diversos tipos de anemias. A maioria das anemias hemolíticas têm alterações morfológicas características.

Numa segunda fase, consoante as alterações encontradas poderemos caracterizar melhor a anemia com testes mais específicos como a sideremia e a capacidade total de fixação do ferro (ferropénicas), determinação de Vit B12 e/ou

ácido fólico (megaloblásticas), electroforese da hemoglobina (talassemias) ou teste de falciformização (drepanocitose).

A biópsia da medula óssea é por vezes necessária em anemias de causa desconhecida e sobretudo útil em casos de subprodução eritrocitária.

A velocidade de sedimentação poderá ser um teste adicional, não específico, mas útil em casos de doença inflamatória crónica ou neoplasia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BODDINGTON, M.M.: Changes in buccal cells in the anaemias. *J. Clin. Pathol.* 12:222, 1959.
2. BRIGHTMAN V.S., GREENBERG M.S.: *Burket's oral Medicine Philadelphia, Lippincott, 1984.*
3. DAYAL P.K. et al: Clinical aspects of tongue in anaemia. *Ann. Dent.* 38; 1979; 21-26.
4. FARRANT, P.C.: Nuclear changes in squamous cells from buccal mucosa in pernicious anaemia. *B. Med. J.*; 1: 1694; 1960.
5. GORSKY, SILVERMAN and CHINN: Burning mouth syndrome; *Oral surg; Oral Med, Oral Pathol.*; 1991; 72; 192-95.
6. LAMEY, P.J., HAMMOND A, et al: Vitamin status of patients with burning mouth syndrome and the response to replacement therapy. *Br. Dent. J.*; 1986; 160:81-4.
7. ROOK, A. WRKINSON D.S., EBLING (Eds): *Text book of dermatology. Oxford, Blackwell, 1979.*
8. SKLAR G., McCARTHY P.L.: *The oral manifestations of systemic diseases. Boston, Butterworths; 1976.*

CORRESPONDÊNCIA

— Francisco Salvado
Departamento de Cirurgia e Medicina Oral da Consulta de Estomatologia
Hospital de Santa Maria
Av. Egas Moniz, Lisboa