

Walter Pinto Junior

HEMOGLOBINA S E TUBERCULOSE PULMONAR

Tese apresentada ao Concurso de
Livre Docência do Departamento
de Genética Médica da Faculdade
de Ciências Médicas da Universi
dade Estadual de Campinas

Há seis anos, na minha Tese de Doutorado, deixei assinalado que considero o Prof. Dr. BERNARDO BEIGUELMAN, juntamente com meus pais, responsáveis pelas minhas conquistas na carreira científica, e que dele recebi exemplos de lealdade, honestidade, honra, espírito crítico, dedicação e amor ao próximo. Hoje reafirmo isso e acrescento que, para definir o meu agradecimento pela sua atenção, apóio e amizade seria necessário usar o mesmo tempo durante o qual tive oportunidade de usufruir da sua convivência. É por isso, com justa razão e sincero sentimento que a ele dedico este trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Não poderia deixar de consignar um agradeci-
mento especial ao Prof. Dr. Roland Vencovsky
e ao Prof. Dr. Cássio R. Melo Godoy, que enri-
queceram sobremaneira este trabalho através
da orientação estatística, realizada de maneira
ra sofisticada, mas transmitida de maneira
simples e objetiva, como só os grandes Mes-
tres o fazem.

AGRADECIMENTOS

Na realização desta pesquisa tive a cooperação desinteressada de inúmeros colegas de trabalho e da profissão, sem os quais seria difícil sua concretização. Assim, expresso os mais sinceros sentimentos de gratidão às seguintes pessoas:

Dr. Antonio Sérgio Ramalho, Prof. Assistente Doutor do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;

Ddo. Luis Alberto Magna, Monitor do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;

Dr. Tarcísio José de Almeida Moura, Prof. Assistente de Tocoginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Norte;

Dr. Miguel Ignácio Tobar Acosta, do Serviço de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;

Dr. Lívio Nanni, do Serviço de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;

Dr. Reinaldo Quagliato Jr. do Serviço de Pneumologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas;

Dr. William José da Silva, Chefe do Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas;

Dr. José Antonio Padovan, Diretor Clínico dos Sanatórios São Paulo, Santa Cruz e N. Sra. das Mercês, de Campos do Jordão;

Dr. Sílvio da Costa Rios, Diretor Clínico dos Sanatórios Três de Outubro, Paulista Contra Tuberculose, Populares S₂ e Populares S₃ de Campos do Jordão;

Dr. Osório Pinto de Oliveira, Diretor Clínico do Sanatório São Cristóvão, Campos do Jordão;

Dr. Pedro Alem, Diretor Clínico do Sanatório Sírrio, Cam
pos do Jordão, São Paulo;

Dr. Aurélio da Silva Rocha, Diretor Clínico do Hospi-
tal Guilherme Álvaro, Santos, São Paulo;

Dr. Mário Ingles Smith de Souza, Diretor Geral do Hos-
pital Dna. Leonor Mendes de Barros, Sorocaba, São Paulo;

Dr. Gabriel Martins Botelho, Diretor Clínico do Parque
Sanatorial Maria Tereza, Cotia, São Paulo;

Dr. Antonio dos Santos Sobrinho, Diretor do Serviço Mé-
dico do Parque Hospitalar do Mandaqui, São Paulo, Capital;

Dr. Ary Carvalho, Diretor Clínico do Hospital Liga Pau-
lista Contra a Tuberculose, São Paulo, Capital;

Irmã Lúcia do Sanatório São Paulo, Campos do Jordão,
São Paulo;

Sra. Maria Helena Aratangy Piegas da Biblioteca Regio-
nal de medicina, São Paulo, Capital;

Srta. Maria Lúcia de Oliveira Andrade, Assistente So-
cial da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas ;

Srta. Ana Lúcia Holzhausen, Acadêmica de Medicina da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campi-
nas;

Dna. Zilda Bueno Albieri, Funcionária do Instituto de
Biologia da Universidade Estadual de Campinas;

Ao pessoal técnico e administrativo do Departamento de
Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas :

Sr. Luiz Eurípedes da Silva

Sra. Geralda Luzia Alves

Ddo. Aurélio Martins Costa

Sr. Antonio Conceição Costa

Sr. Henry Norberto Ciolfi

Sr. Ruy Cândido Silva

Srta. Denise de Lima

Srta. Ilda Sumie Sokei

Srta. Regina Maria Pompeu

Sr. Luis Celso de Freitas

ÍNDICE

Capítulo	I - INTRODUÇÃO	
	I.1 - Considerações históricas	1
	I.2 - Índices falcêmicos	3
	I.3 - Fatores que influenciam a falciformação .	5
	I.4 - O quadro clínico da anemia falciforme ...	7
	I.5 - O estigma siolêmico	13
	I.6 - A manutenção do polimorfismo da hemoglobi na S	14
Capítulo	II - OBJETIVOS	17
Capítulo	III - CASUÍSTICA E MÉTODO	21
	III.1 - A casuística estudada	21
	III.2 - A investigação dos tipos de hemoglobina	25
	III.3 - Critérios para a avaliação das cópias radiográficas	31
	III.4 - Tratamento estatístico das variáveis es tudadas	33
Capítulo	IV - RESULTADOS	35
Capítulo	V - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	54
RESUMO		59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		61
ANEXO I - Descrição das radiografias de tórax tiradas por oca sião da internação dos pacientes tuberculosos com e sem hemoglobina S		76

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

I.1 - Considerações históricas

Em 1917 EMMEL, ao analisar o terceiro caso de anemia falciforme descrito por COOK e MEYER (1915), notou que as hemácias de um dos genitores desse paciente estavam sujeitas à falciformação. Essa observação foi, pois, a primeira sugestão de que esse tipo de anemia tinha base familiar. Nessa ocasião, porém, tal tipo de anemia ainda não era conhecida pelo nome de anemia falciforme, isso só acontecendo em 1922, quando MASON descreveu o quarto caso com essa condição. Em tal trabalho ele introduziu a designação *sickle-cell anemia*, para designar um quadro clínico que incluía hemólise, úlcera de membros inferiores, artralgias e modificação da morfologia das hemácias, quando submetidas a um regime de baixa tensão de oxigênio, as quais adquiriam um aspecto típico de foice.

HUCK (1923) e SYDENSTRICKER *et al.* (1923) confirmaram os achados de EMMEL (1917), e TALIAFERRO e HUCK (1923) baseados na análise genealógica de duas famílias com pacientes portadores dessa anemia sugeriram que a falciformação seria herdada de modo autossômico dominante. Entretanto, nessa época, era pouco compreensível o fato de existirem pessoas cujas hemácias estavam sujeitas à deformação, mas que não apresentavam qualquer alteração clínica digna de nota. Tais pessoas eram chamadas de *portadores latentes*, e se acreditava que elas poderiam passar a apresentar a forma ativa da doença em alguma ocasião (SYDENSTRICKER, 1924). Foi somente em 1933 que DIGGS *et al.* distinguíram claramente que os casos com anemia falciforme e os *sóit disant* portadores latentes eram representados por dois tipos diferentes de indivíduos com manifestação semelhante do fenômeno de falciformação: os *sintomáticos*, para os quais manteve a rotulação de anemia das células em foice e os *assintomáticos*, para os quais propôs a designação de portadores do traço siclêmico (*sickle-cell trait*).

Aqui é obrigatório assinalar que a característica da falciformação constitui a origem da numerosa sinonímia criada pa

ra designar, em português, a condição da anemia das células em foice. Assim, ela é conhecida tanto pelo nome de *anemia falciforme* (do latim *falx* = foice), quanto pelos nomes de *anemia drepanocítica*, *anemia meniscocítica*, *anemia selenocítica* (do grego, *drepanē* = foice, *meniscos* = crescente, *selene* = lua) ou, ainda, por *anemia siclêmica*, *eritrofalcemia ativa e doença das células falciformes* (SILVA, 1945; ACCIOLY, 1947; COSTA, 1949; MELLO *et al.*, 1955, *inter alia*). Por outro lado, os indivíduos com o traço falcêmico passaram a ser conhecidos como portadores do *estigma* ou *traço siclêmico*, ou ainda como portadores de *siclemia*, *falcemia*, *drepanocitemia*, *meniscocitemia* ou *drepanocitose*.

A despeito da conotação racial dessas características, isto é, de os quatro primeiros casos de anemia falciforme terem sido descritos em negróides norte-americanos e de o índice falcêmico ser assinalado quase que exclusivamente entre negróides, havendo alta associação familiar, houve uma defasagem de quase 25 anos antes que fosse encontrada uma explicação clara a respeito do mecanismo de herança dessa condição patológica associada ao traço siclêmico.

Isso deveu-se, provavelmente, à falta de precisão dos testes de pesquisa da falciformação que eram empregados, uma vez que, nos estudos familiares, o controle era o caso-índice. Por outro lado, a descrição do quadro clínico dos primeiros pacientes foi feita com base em indivíduos com cerca de 20 anos ou mais. Nesses indivíduos os sinais presentes divergiam sobremaneira daqueles mostrados pelos casos infantis, o que tornava a anemia falciforme uma entidade rara. Essa argumentação encontra base no trabalho de revisão de NEEL, (1947) sobre 32 pacientes, com ambos os genitores examinados quanto a falciformação. Dentre os 32 casais, 10 mostraram falciformação positiva, 7 foram negativos e em 15 casais, apenas um dos genitores mostrou falciformação de suas hemácias.

A favor da hipótese da falta de precisão dos testes de falciformação está também o trabalho de DIGGS e PETTIT (1940) cuja experiência técnica era, talvez, a melhor da época. Nesse trabalho eles puderam analisar a validade das diferentes técnicas empregadas até 1940 e mostrar que várias delas eram deficientes.

De qualquer maneira, foi somente em 1947 que ACCIOLY no Brasil e NEEL (1947, 1949) nos Estados Unidos da América do Norte, encontraram os argumentos necessários para a aceitação da hipótese de que a anemia falciforme seria o estado homozigótico do gene determinante do estigma siclêmico.

Aqui é interessante chamar a atenção para o fato de que, até 1947, os 36 estudos populacionais sobre a prevalência do estigma siclêmico em negróides foram realizados nas seguintes regiões: 1 trabalho em Porto Rico, 1 nas Honduras, 1 na Colômbia, 1 em Cuba, 2 no Panamá, 3 no Brasil, 6 na África e 21 nos Estados Unidos (ACCIOLY, 1947 e SERJEANT, 1974). A frequência mínima encontrada até então era de 2,3% em Porto Rico (PONS e DMS, 1934) e a máxima de 28,4% em Gâmbia (EVANS, 1944).

Apesar de NEEL (1949) coletar 29 casos de anemia falciforme e demonstrar que todos os genitores examinados mostraram falciformação, de igual sugestão ser feita por BEET (1949) na Rodésia do Sul e por ACCIOLY, no Brasil, dois anos antes, vários autores duvidaram da teoria de que a homozigose do gene que causava o estigma siclêmico seria a causadora de anemia falciforme. Isso porque a anemia falciforme era rara em certas regiões da África, nas quais os índices falcêmicos atingiam níveis de 45% (LEHMANN, 1951; EDINGTON 1954; RAPER, 1950). Somente após o trabalho de FOY *et al.* (1951) é que a teoria de ACCIOLY (1947) e de NEEL (1947, 1949) passou a ser aceita e plenamente confirmada (JELLIFFE, 1952; LEGRAND e LEGRAND 1951, 1952; VANDEPITTE, 1952), já que FOY *et al.* (1951) puderam sugerir que os casos de anemia falciforme eram perdidos por morte na infância.

I.2 - Índices falcêmicos

A partir da década de 50 houve, por assim dizer, uma explosão de levantamentos do índice falcêmico em populações de diferentes regiões do globo, encontrando-se hoje, o mundo, quase que totalmente mapeado quanto a essa característica. Índices de até 40% foram encontrados em tribos da África Oriental por ALLISON (1954c), no Quênia e no sul do Sudão por FOY *et al.* (1954) e em Moçambique por MELO (1966). LIVINGSTONE (1958, 1962), na Li-

béria, chegou a assinalar índices falcêmicos de até 20% em populações nativas e de 33% em populações alienígenas desse local. Valores de 20% foram também verificados na Guiné, em Angola (MELO, 1966) e no Niamey (CABANNES *et al.*, 1967). Os índices falcêmicos encontrados na Índia foram muito semelhantes aos encontrados na região Centro e Oeste da África (ROY e ROY-CHADHURI, 1967).

As populações negróides do continente americano mostraram, de um modo geral, índices falcêmicos inferiores aos do continente africano, e reduzidos à metade, quando comparados àqueles das regiões de onde procederam as migrações por escravatura. Apesar disso, os índices falcêmicos nas populações brasileiras são relativamente altos, atingindo valores entre cerca de 6% até mais de 10% (MENDONÇA, 1942; CASTRO, 1944; SILVA, 1945; HERMETO e PENA SOBRINHO, 1945; BOTURÃO e BOTURÃO, 1947; NUNAM FILHO, 1949; AZEVEDO *et al.*, 1950; TONDO e SALZANO, 1962; ARAÚJO, 1965; CEZAR *et al.*, 1974) não diferindo daqueles valores encontrados nas populações negróides norte-americanas e de outros países do continente americano (ROSSI - ESPAGNET *et al.*, 1968; BARNOLA *et al.*, 1953; LISKER, 1971, *inter alia*). Essa redução do índice falcêmico das populações negróides do novo continente pode ser devida não somente à miscigenação, mas também à seleção por escolha feita pelos traficantes de mão de obra escrava, às condições de transporte nos porões dos navios negreiros, ou às condições de trabalho forçado a que os escravos foram submetidos. Por outro lado, a própria seleção natural do gene em homozigose não deixa de poder ser uma contribuição para a diminuição de sua frequência.

A descoberta de que as hemácias falciformes apresentavam uma hemoglobina anormal, a hemoglobina S, (PAULING, 1949) e a verificação de que a simples substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia β polipeptídica da hemoglobina normal do adulto, era a responsável por todas as características físicas, químicas e fisiológicas dessa hemoglobina (INGRAM, 1957) abriram uma nova e ampla linha da investigação dos erros inatos do metabolismo e, em particular, das hemoglobinopatias. A partir daí, passou-se a usar a notação $\beta^A\beta^S$ e $\beta^S\beta^S$ para designar, respectivamente, os genótipos dos indivíduos portadores do traço falcêmico e da anemia falciforme. Uma notação mais simplificada é a de atribuir a esses genótipos as letras AS e SS, simplesmente.

I.3 - Fatores que influenciam a falciformação

Os fatores que influenciam a falciformação *in vivo* são, praticamente, idênticos aos que atuam *in vitro*. Por isso, parece importante discorrer sobre alguns desses últimos para que haja melhor compreensão da fisiopatologia dessa hemoglobinopatia.

A tensão de oxigênio abaixo de 40 mm de mercúrio provoca cerca de 10% a 20% de falciformação das hemácias de indivíduos SS, na temperatura de 37°C e em pH fisiológico. Já as hemácias de indivíduos AS necessitam de tensões inferiores a 15 mm de mercúrio para a obtenção de resultados semelhantes, nas mesmas condições citadas (ALLISON, 1956).

O pH alcalino dificulta a falciformação e o pH ácido facilita esse fenômeno (HAHN e GILLESPIE, 1927). O aumento da concentração intra-hemática de hemoglobina S também se encontra associado a um aumento da falciformação, e a presença de outras hemoglobinas além da S, nas hemácias de um indivíduo interferem na falciformação. Tal interferência parece ser independente da proporção de hemoglobina S presente, mas dependente da afinidade entre os outros tipos de hemoglobina e a hemoglobina S. Assim, por exemplo, a hemoglobina D Punjab em heterozigose com a S provoca maior falciformação que a C ou a J Baltimore em idênticas condições. Por outro lado, a J Baltimore em heterozigose com a S proporciona falciformação semelhante àquela que ocorre nos indivíduos AS. Já a presença de hemoglobina F em hemácias com hemoglobina S promove maior proteção à falciformação (CHARACHE e CONLEY, 1964).

O incremento da temperatura e da tonicidade do meio por substâncias que não penetram nas hemácias também facilita a falciformação (SYDENSTRICKER *et al.*, 1923; BESSIS *et al.*, 1954). A simples contaminação bacteriana das preparações já é suficiente para provocar a falciformação. Aliás, é interessante assinalar que MAHMOOD (1967) recomenda a contaminação das preparações hemáticas com filtrado de fezes humanas, para obtenção desse fenômeno, em locais onde haja dificuldade de importações de reagentes redutores (DALAND e CASTLE, 1948).

As experiências *in vivo*, comprovam a importância dos

fatores antes mencionados. SCRIVER e WAUGH (1930), usando torniquetes e imersão do braço em água quente para mudar a tensão de oxigênio na veia cubital para menos de 40 mm de mercúrio, demonstraram em um grande número de pacientes a repetitividade do aumento de falciformação.

A inalação de oxigênio a 100% diminui o número de células falcizadas, enquanto que a 10% aumenta significativamente esse número (KLINEFELTER, 1942). Hemácias procedentes do baço, onde a circulação fechada faz com que haja um certo grau de estase e hipoxemia, também mostram um aumento da falciformação (LICHTMAN *et al.*, 1953).

A falciformação não é um fenômeno estável, podendo-se obter, em preparações *in vitro*, reversibilidade do processo provocado por desoxigenação. Isso pode ser repetido em uma mesma célula, por algumas vezes, após as quais a deformação celular se torna irreversível (PADILLA *et al.*, 1968). Nessas células deformadas de modo irreversível pode-se, por oxigenação da hemoglobina, mudar o seu aspecto fibrilar. A despeito disso, a morfologia externa deformada da hemácia não será alterada porque a sua membrana sofre lesões submicroscópicas irreversíveis, detectadas ao microscópio eletrônico (BERTLES e DOBLER, 1969). Essa modificação irreversível da membrana celular, quando ocorre *in vivo*, propicia a hemólise, havendo correlação entre a proporção de células falcizadas dentro do organismo e o grau de hemólise (SERJEANT *et al.*, 1969).

O percentual de células falcizadas no sangue de indivíduos SS parece ser um indicador da propensão individual à falciformação. Tal proporção é mais alta nos casos cujas hemácias apresentam menor teor de hemoglobina F (BERTLES e MILNER, 1968; SERJEANT, 1970). Isso não exclui o potencial de gravidade da anemia falciforme, uma vez que já foram descritos quadros clínicos graves em indivíduos SS com teor de hemoglobina F nas hemácias variando desde 2% a 24% (SINGER e FISHER, 1952).

Tudo indica que o quadro clínico apresentado pelos homozigotos SS parece ser consequência da deformação irreversível da membrana de um certo percentual de hemácias (MURAYAMA, 1966; DOBLER e BERTLES, 1968), desde que existam fatores desencadean-

tes de falciformação, ou seja, hipoxemia, acidose, desidratação, estase e vasoconstrição (CAPLIN *et al.*, 1972; COOPER e TOOLE, 1972). Esse quadro, decorrente da universalidade da irrigação sanguínea, é, em geral, exuberante, com crises de trombose, pela aglomeração intravascular de hemácias falcizadas e normais, bem como de hemólise. Tais episódios provocam icterícia, anemia, além de isquemias e neoroses, as quais causam crises dolorosas e o comprometimento da capacidade funcional de vários órgãos. Por aí se vê que a anestesia geral, as infecções, a piroxia e a exposição ao frio mereçam cuidados especiais, por favorecerem o aparecimento daqueles fatores precipitantes da falciformação.

1.4 - O quadro clínico da anemia falciforme

A história natural da anemia falciforme geralmente se inicia após os 6 meses de idade, quando predomina, grandemente, a fração globínica β da hemoglobina do adulto em substituição à fração γ da hemoglobina fetal. A partir dessa fase e, predominantemente, até os 2 anos de idade, ou menos frequentemente até os 5 anos, pode aparecer a "síndrome das mãos e pés", caracterizada por edema nas mãos e/ou pés, acompanhado de dor e febre. A afecção envolve os metacarpianos, metatarsianos e falanges, com sinais radiológicos que sugerem necrose avascular. Esses sinais geralmente aparecem de 7 a 14 dias após a crise, mostrando uma nova formação periosteal, diáfise opaca ou irregular e, por vezes, um desaparecimento dos referidos ossos (WATSON *et al.*, 1963). O mais usual é a resolução completa do quadro clínico e radiológico, mas pode haver repetição ou deformação dos dedos, quando ocorre necrose da epífise central secundária à perda dos vasos que nutrem essa região (COCKSHOTT, 1963).

Com o passar do tempo essas crianças se mostram mais fracas, com retardo do desenvolvimento físico e sexual, e maior suscetibilidade a infecções bacterianas e virais, as quais, por vezes, podem ser fatais (BARRET - CONNOR, 1968a, 1971; KABINS e LERNER, 1970; HALLOCK *et al.*, 1970). Ainda na infância são comuns as crises aplásticas da medula, as quais são também encontradas em outros tipos de anemia hemolítica, tais como a esfero-

citose ou a talassemia (OWREN, 1948; FESSAS, 1959; *inter alia*) e mesmo em indivíduos normais (SERJEANT, 1974). Esse tipo de crise que foi descrito na anemia falciforme pela primeira vez por SINGER *et al.* (1950) tem uma duração de cerca de 5 a 10 dias e provoca uma queda diária de 10% do valor de hemoglobina, causando fraqueza, apatia e diminuição da respiração. Se os pacientes com essas crises aplásticas não forem cuidadosamente acompanhados e tratados com transfusões, poderão ser levados ao êxito letal.

As crises hemolíticas, outrora descritas como episódios agudos na anemia falciforme (SYDENSTRICKER, 1924; SINGER *et al.*, 1950) representam, na realidade, uma flutuação do estado de equilíbrio da constante hemólise, da destruição celular pelo baço e fígado, e da hiperatividade medular, a qual se encontra aumentada cerca de 6 vezes (GIBLETT *et al.*, 1956). Esse equilíbrio em pacientes não internados faz com que os mesmos mostrem valores de hemoglobina ao redor de 7,7 g% (SERJEANT, 1974).

Como consequência da menor sobrevivência das hemácias dos indivíduos SS e da facilidade com que elas entram em falciformação na circulação fechada do baço, tem-se que, na infância, o baço pode se encontrar aumentado. Entretanto, as constantes crises embólicas nesse órgão, fazem com que no decorrer do tempo, ele se torne fibrótico e atrófico, podendo haver, inclusive, autossplenectomia (HELLER, 1968). É por isso que o seguimento palpatório desse órgão na infância é importante, já que, à semelhança da talassemia, os pacientes com anemia falciforme podem sofrer crise de sequestramento, com congestão e hemorragia do baço (TOMLINSON, 1945 a,b), recomendando-se, nessas ocasiões a transfusão sanguínea.

Com a diminuição da atividade de hemocaterese do baço, o fígado pode mostrar-se aumentado, passando a desencadear atividade hemocaterética. Com a baixa tensão de oxigênio nos sinusóides hepáticos para níveis de 13 a 62% (JENSEN *et al.*, 1960), as hemácias ali presentes podem também sofrer falciformação e provocar um aumento das células de Kupffer. A hemólise constante, com aumento da atividade hepática para seu limiar máximo de glucuronil-conjugação, o aumento das células de Kupffer e o alargamento dos sinusóides pela falciformação, conduzem à hepatome

galia e lesão de hepatócitos (SONG, 1957 e WALTERS, 1958). A constante hiperatividade hepática na produção de bilirrubina propicia a formação de cálculos biliares de pigmentos não radiopacos. Esses cálculos aparecem com maior frequência após a 2ª e 3ª década de vida (BARRET-CONNOR, 1968b).

Como consequência da hemólise contínua existe uma hipertrofia do sistema hematopoiético, fazendo com que a medula óssea se torne hipercelular, permanecendo ativa nos ossos longos das costelas e, por vezes, nos pequenos ossos das mãos e pés. No crânio ocorre alargamento da diploe e afastamento da tábua externa, principalmente na região parietal, mostrando mais raramente aspecto radiológico característico de "pelos erizados" (DIGGS 1967; JOHNSON *et al.*, 1967; COCKSHOTT, 1963). É também no sistema ósseo que se encontram grandes alterações secundárias a infartos, provocando dores nesses pacientes (DIGGS 1967; CHARACHE e PAGE, 1967). Nos ossos longos é comum o aspecto de "osso dentro do osso", devido a infarte da área cortical ou de regiões paralelas ao córtex endosteal e regeneração exagerada desta, provocando um espessamento que oblitera a cavidade medular, podendo produzir osteosclerose. Essas alterações são mais comuns em pacientes com mais idade (KRAFT e BERTEL, 1947; LEGANT e BALL, 1948; DIGGS, 1967). Lesão importante a ser lembrada é a necrose asséptica uni ou bilateral da cabeça do fêmur, que faz com que os pacientes apresentem dores intensas e posterior comprometimento articular (BAUMGARD e LEACH, 1970). Isso geralmente ocorre após os 8 anos e, em metade dos casos até os 15 anos (POCHEDLY e ENTE, 1969).

A necrose avascular da cabeça do úmero também não é incomum, apesar de raramente provocar deformidade por causa da falta de peso, perpetuando a lesão (SERJEANT, 1974). Nas áreas justas-articulares em que a circulação colateral é pobre também pode ocorrer a limitação articular e sinais inflamatórios, secundários a infarte e necrose (HADDAD, 1967; DIGGS, 1967).

Um dos sinais dignos de nota no que tange ao diagnóstico radiológico é o aspecto das vértebras, que podem mostrar-se com aspecto bicôncavo (como as de peixe) ou achatadas, presença de trabeculado vertical ou, ainda, com osteoporose (JOHNSON *et al.*, 1967; REYNOLDS, 1966; DIGGS *et al.*, 1937).

Ainda no tocante ao sistema ósseo, deve-se realçar a importante associação da osteomielite com salmoneloses (HOOK *et al.*, 1957), com cerca da metade dos casos que apresentam osteomielite e anemia falciforme apresentando a *Salmonella* como agente patogênico (DIGGS, 1967). Nos casos de osteomielite em pacientes com hemoglobina normal a associação com salmoneloses é ausente (ROBERTS e HILBURG, 1958).

Como em toda anemia, tem-se que a falciformação também sofre toda a adaptação secundária à deficiência da hemoglobina. Assim, surgem os mecanismos compensatórios vasculares como o aumento da frequência cardíaca nos casos agudos, ou a dilatação e hipertrofia cardíaca nos casos crônicos. A cardiomegalia foi descrita em mais de 60% dos casos, com a presença de sopros sistólico em mais de 70% dos pacientes (HIGGINS, 1949; WINSOR e BURCH, 1945a), provavelmente devido a um certo grau de insuficiência mitral. A hipertrofia cardíaca direita também não é rara, principalmente quando secundária a fenômenos trombo-embólicos pulmonares (AKENHEAD e JAKES, 1956). O eletrocardiograma mostra, mais freqüentemente, aumento do espaço PR, depressão ou inversão da onda T e hipertrofia ventricular esquerda (NG *et al.*, 1967), com difícil ocorrência de infarto coronariano (WOODRUFF, 1970).

As alterações vasculares oculares são freqüentes e caracterizadas pelo aumento da vascularização na conjuntiva, tortuosidade das veias retinianas, neo-vascularização e hemorragias no humor vítreo (HELLER, 1968). As alterações vasculares retinianas são mais facilmente visíveis e detectadas em idade mais precoce com o auxílio de oftalmoscopia indireta, devido à sua localização mais marginal (CONDON e SERJEANT, 1972).

Acredita-se que as alterações pulmonares da anemia falciforme também sejam devidas à falcização das hemácias na circulação pulmonar, em decorrência do baixo teor de oxigênio presente nas arteríolas desse órgão. Assim, MILLER e SERJEANT (1971) verificaram uma diminuição, tanto da capacidade pulmonar total, quanto da capacidade vital simples e forçada, bem como do volume residual em relação à capacidade total dos pulmões. Também é característica a diminuição do diâmetro transversal do tórax (WINSOR e BURCH, 1945b). As oclusões capilares poderão de

pendendo da intensidade, provocar hipertensão pulmonar (LEIGHT *et al.*, 1954), apesar de esse fenômeno poder ser retardado, seja pela recanalização dos vasos trombosados, seja pela produção de anastomoses (SPROULE *et al.*, 1958). Esse último fenômeno pode explicar a razão pela qual a tensão de oxigênio arterial não atinge 500 mm de mercúrio mesmo sob respiração de 100% de oxigênio (BROMBERG e JENSEN, 1967).

O pulmão do paciente com anemia falciforme é, pois, propício à embolia pulmonar, bem como à pneumonia, havendo sugestões na literatura pertinente de que o risco de pneumonia e/ou embolia pulmonar nos indivíduos SS é de cerca de 300 vezes superior ao do controle da mesma raça com hemoglobina normal (BARRETT-CONNOR, 1971). Esses episódios, mais frequentes na infância, são geralmente recorrentes, com rara presença de hemoptise, atingindo, com maior frequência, os lobos inferiores e com duração do período febril maior, quando comparados ao grupo controle (PETCH e SERJEANT, 1970).

As úlceras dos membros inferiores ocorrem na doença sistêmica em cerca de 75% dos adultos (DIGGS e CHING, 1934) e em cerca de 60% dos pacientes com idades que variam entre 10 e 25 anos (GUERI e SERJEANT, 1970). Elas se localizam geralmente nos dois terços inferiores das pernas, de modo isolado ou como lesões múltiplas, uni ou bilateralmente e são de difícil tratamento (GUERI e SERJEANT, 1970). Apesar de sua menor incidência em pacientes SS de nível sócio-econômico superior, pelos maiores cuidados e quiçá pelo uso de calçados (SERJEANT, 1974) uma explicação para sua fisiopatologia ainda é controvertida.

Dentre as alterações fisiológicas do aparelho genito-urinário, a baixa densidade urinária tem sido descrita com altíssima frequência e já havia sido realçada nas primeiras publicações a respeito do problema (HERRICK, 1910; MASON, 1922; HUCK, 1923; SYNDENSTRICKER, 1924). Também é frequente a incapacidade de concentrar a urina sob regime de dieta de restrição hídrica (KUNZ *et al.*, 1954; McCORDY *et al.*, 1953). Essa alteração se mostra presente precocemente, mas melhora após terapia transfusional (KEITEL *et al.*, 1956; SCHLITT e KEITEL, 1960) até a idade dos 10 anos (KEITEL *et al.*, 1956; STATIUS VAN EPS *et al.*, 1967). Depois dessa idade ela não ocorre provavelmente em consequên-

cia de obliterações e perda quase completa dos *vasa recta*, que to-
mam parte no mecanismo de contra-corrente (STATIUS VAN EPS *et al.*, 1970), da excessiva quantidade de complexos fêrricos e de
outros produtos secundários resultantes da destruição de hemá-
cias filtradas pelos glomérulos, ou ainda de lesões vasculares o-
clusivas (PITCOCK *et al.*, 1970). A medula renal, onde as condi-
ções de baixa tensão de oxigênio, pH ácido, e hipertonicidade
propiciam a falciformação, pode mostrar hematúria, síndrome ne-
frótica, pielonefrite ou necrose papilar (BERMAN, 1968; ORSINI
et al., 1969; IBIAMA e ARHAVWARIEN, 1970; PITCOCK *et al.*, 1970).
Ainda no tocante ao aparelho gênito-urinário, o priapismo é tam-
bém uma das complicações passíveis de ocorrer (VOOGT, 1968).

As alterações neurológicas mais freqüentes da anemia
falciforme que se iniciam mais precocemente do que nos indivíduos
normais são hemiplegia, convulsões, coma, distúrbios visuais ,
distúrbios mentais, sinais de irritação meníngea, diminuição au-
ditiva neuro-sensorial (GREER e SCHOTLAND, 1962 ; PORTNOY e
HERION, 1972; TODD *et al.*, 1973). Os sintomas mais freqüentes
são as crises dolorosas, as anestésias, as analgesias, as pares-
tesias das extremidades e as perturbações de visão (HUGHES *et al.*,
1940 ; GREER e SCHOTLAND, 1962 ; BAIRD *et al.*, 1964; BAR-
RERAS e DIGGS, 1971; KONOTEY-AHULU, 1972). Essas alterações neu-
rológicas podem ser decorrentes de oclusões de arteríolas pela
falciformação e aglutinação das hemácias (THOMPSON *et al.*, 1948;
BAIRD *et al.*, 1964) ou de hemorragia cerebral (ARENA, 1935, 1939;
BRIDGERS, 1939; WERTHAM *et al.*, 1942; ADELOYE *et al.*, 1970). As
parestesias e as síndromes radiculares podem ser consequência de
colepo vertebral secundário a infartos ósseos e à osteoporose
(GREER e SCHOTLAND, 1962),

O desenvolvimento físico e sexual pode sofrer retardo
de sua maturação nos pacientes com anemia falciforme, os quais
podem mostrar características físicas peculiares, tais como om-
bros e quadris estreitos, pescoço curto, aumento da curvatura es-
pinhal, tronco curto, tórax estreito e afundado, com braços, per-
nas e dedos finos e compridos, a despeito da baixa estatura des-
ses pacientes (ASHCROFT *et al.*, 1972 ; ASHCROFT e SERJEANT, 1972 ;
WINSOR e BURCH 1945b ; WHITTEN, 1961). Tais sinais refletem indi-
retamente a intensidade da afecção .

Apesar de a anemia falciforme ser altamente seletiva pelas complicações dela decorrentes, a medicina preventiva e curativa moderna pode, em muitas dessas complicações exercer o seu efeito anti-seletivo. É óbvio, portanto, que a preservação de pacientes com essa afecção está relacionada diretamente ao padrão sócio-econômico e de atendimento médico a que estão sujeitos.

Assim, enquanto que nos Estados Unidos da América do Norte e na Europa a esperança de vida é, atualmente, de 40 anos, com inúmeros casos de grande longevidade, (CHARACHE e RICHARDSON, 1964; AACH e KISSANE, 1970), em Zâmbia cerca da metade dos pacientes falecem antes dos 3 anos de vida (BARCLAY *et al.*, 1970) e na Rodésia apenas 10% tem mais de 10 anos de idade (BELL e GELFAND, 1971).

I.5.0 estigma siclêmico

O estigma siclêmico pode ser considerado uma condição geralmente benigna, quando comparado com a anemia falciforme. Tais indivíduos heterozigotos apresentam hemoglobina S em proporção que varia de 22% a 45% (NEEL *et al.*, 1951; WELLS e ITANO, 1951), sendo essa variabilidade de níveis de hemoglobina S dependente de fatores modificadores de base genética ou não (NEEL *et al.*, 1951).

Apesar de ser o estigma siclêmico uma condição geralmente benigna, nos últimos anos vêm sendo acumuladas evidências de que tais indivíduos heterozigotos poderão, dependendo da intensidade dos fatores precipitantes de falciformação, apresentar complicações sérias e, até mesmo, fatais (CAPLIN *et al.*, 1972; COOPER e TOOLE, 1972). Assim, já foram descritas várias alterações mórbidas nesses indivíduos, as quais incluem necrose asséptica da cabeça do fêmur e da articulação coxo - femoral (HADDAD, 1967; LAROCHE *et al.*, 1967; DOURY, 1970; NOSNY *et al.*, 1970), osteoporose (CARAYON *et al.*, 1967), úlcera de membros inferiores (SERJEANT e GUERI, 1970), manifestações neurológicas diversas (GREER e SCHOTLAND, 1962; PASTORE *et al.*, 1969; WOLMAN e HARDY, 1970) e lesões oculares variadas (JOANNIDES, 1966; CONRAD e PENNER, 1967; KABAKOW *et al.*, 1955; KENNEDY e COPE ,

1957).

Entretanto, as alterações mais freqüentemente assinaladas são as do baço e dos rins, pelos motivos já apontados na anemia falciforme. De fato, não são raras as descrições de infarto esplênico em indivíduos com o estigma siclêmico, em consequência de voo em avião não pressurizado (SULLIVAN, 1950; ROTTER *et al.*, 1956; CONN, 1954; COOLEY *et al.*, 1954; SMITH E CONLEY, 1955; JERNIGAN *et al.*, 1955; THOMPSON, 1963). Também já se descreveu infarto pulmonar e esplênico em um atleta que iria competir em local de grande altitude, no México (NICHOLS, 1968), necrose esplênica em um indivíduo que cruzou o Andes (RYWLIN e BENSON, 1961), trombose fulminante do seio longitudinal superior (SCHENK, 1964), morte súbita de quatro pessoas por excesso de exercício numa altitude em torno de 1200 m (JONES *et al.*, 1970; BINDER e JONES, 1970) e morte após anestesia (KONOTTEY - AHULU, 1969).

Similarmente ao que ocorre na anemia falciforme verifica-se que, na esfera renal, a hipostenúria tem sido descrita como um achado clínico freqüente (ZARAFONETIS *et al.*, 1956). O mesmo é verdadeiro em relação à hematúria (ATKINSON, 1969). A pielonefrite e a infecção urinária assintomática, associada à condição do estigma siclêmico, tem sido relatada como freqüente nas mulheres grávidas, do mesmo modo que a bacteriúria assintomática em mulheres não grávidas (WHALLEY *et al.*, 1963; McCURDY, 1964; WHALLEY *et al.*, 1964; ASHCROFT *et al.*, 1969). Nos homens, tem sido relatada a presença de priapismo (DUBACK *et al.*, 1968; MARTINEZ *et al.*, 1969).

I.6. A manutenção do polimorfismo da hemoglobina S

A malignidade da anemia falciforme torna difícil explicar a manutenção do polimorfismo da hemoglobina S em populações com índices falcêmicos tão altos quanto os encontrados em certas regiões da África e da Índia. É óbvio que a taxa de mutação ou de casamentos preferenciais é incapaz de contrabalançar a eliminação do gene da hemoglobina S, feita por intermédio de seleção praticamente total dos homozigotos SS antes da idade reprodutiva, que ocorria na maioria dessas regiões, pelo

menos até há bem pouco tempo.

Para explicar tal polimorfismo, ALLISON (1954 a,b) propôs a hipótese de que ele seria um polimorfismo equilibrado. A coincidência de altas frequências do gene da hemoglobina S em populações de área altamente endêmicas da malária, levou esse autor a testar como fator de seleção contra os homozigotos AA a presença do *Plasmodium falciparum*. Nessa hipótese, a malária seria fatal a muitas das crianças com hemoglobina normal nas idades compreendidas entre 6 meses e 3 anos, enquanto que as heterozigotas portadoras da hemoglobina S teriam maior proteção natural contra o *Plasmodium falciparum*.

Tal hipótese teve como argumentos favoráveis as observações feitas em áreas hiperendêmicas do *Plasmodium falciparum*, nas quais se verificou maior grau de parasitemia nas crianças homozigotas AA quando comparadas às heterozigotas AS (ALLISON, 1954 a), bem como grau de parasitemia inversamente proporcional ao conteúdo de hemoglobina S nos eritrócitos (RAPER, 1959). Outro argumento a favor dessa hipótese é o de que a frequência de crianças heterozigotas AS dentre aquelas com mais de mil parasitas por mm^3 de sangue ser, praticamente, a metade da frequência das heterozigotas na população de origem (VANDEPITTE e DELAISSE, 1957).

No mesmo sentido falam os dados de RAPER (1956), VANDEPITTE e DELAISSE (1957), LEGRAND e LEGRAND (1958) e EDINGTON e WATSON-WILLIAMS (1964), reunidos por MOTULSKY (1964), a respeito da mortalidade causada por malária predominantemente do tipo cerebral. Tais dados mostram apenas um caso com o estigma síclêmico dentre 100, quando o esperado seria de 22,6 casos.

A despeito dos dados acima enunciados, parece ao autor do presente trabalho, que a assertiva referente à seleção favorável dos indivíduos AS pela malária do tipo *falciparum* ainda deve ser tomada com certas ressalvas. Assim, o próprio RAPER em 1955 levantou dúvidas sobre os resultados do trabalho de ALLISON (1954 a), supondo a existência de um viés. Isso porque não encontrou menor incidência de malária em indivíduos com traço síclêmico, ao analisar uma amostra populacional cerca de 8 vezes maior que a estudada por ALLISON (1954 a). Tal discrepân-

cia poderia ser devida ao fator idade, já que o último não forçou a sua distribuição na amostra por ele estudada, o que impede uma correta comparação dos dois trabalhos. A sugestão de índice de parasitemia menor nas crianças AS, enfatizada por RAPER (1955) e confirmada por vários autores (EDINGTON, 1954 ; COLBOURNE e EDINGTON, 1956 ; EDINGTON e LAING, 1957 ; WALTERS e BRUCE-CHWATT, 1956 ; GARLICK, 1960), também deve ser tomada com certa prudência. De fato, todos esses pesquisadores são concordes em afirmar que a menor parasitemia era significativamente encontrada em crianças AS com menos de um ano de idade (EDINGTON e LAING, 1967 ; WALTERS e BRUCE-CHWATT, 1956) ou com menos de 3 anos (GARLICK, 1960).

A seleção por malária nas crianças AA, seja cerebral ou não, deveria, pois, contribuir com um contingente tal que fizesse com que o índice de mortalidade nessas crianças superasse o das crianças AS. O trabalho de RAPER (1956) mostra exatamente o contrário, pois o grupo AA, entre as crianças falecidas, apresentava idade significativamente maior ($\chi^2_{(1)} = 10,29$; $P < 0,01$) além de que o índice de mortalidade foi praticamente o mesmo nos grupos AA e AS.

Parece claro, também, que o cálculo feito por ALLISON (1954 b) sobre a diminuição da freqüência do gene da anemia falciforme, admitindo a mistura racial e a seleção de 12 gerações é um pouco ingênuo, tendo em vista os motivos que o autor do presente trabalho sugeriu no tópico I.2. Além disso, é importante lembrar que em estudos de grandes amostras de populações não sujeitas à malária, como é o caso da norte americana, verifica-se aumento da freqüência dos heterozigotos AS à medida que os grupos etários aumentam (JANERICH *et al.*, 1973). Os estudos de McCORMICK e KASHGARIAN (1965) e de BOYLE *et al.*, (1968), nos Estados Unidos não demonstraram evidências de mortalidade seletiva quanto ao traço siclêmico, embora esse encontro, em populações desenvolvidas, não tenha significado digno de nota. Em resumo, a suposição da existência de mecanismo seletivo favorável ao heterozigoto pela malária ou por qualquer outro fator merece revisão, por suas implicações antropológicas, sócio-culturais, genéticas e de saúde pública.

CAPÍTULO II - OBJETIVOS

As condições em que o sangue venoso da artéria pulmonar penetra nos pulmões para realizar a hematose são favoráveis à falciformação dos eritrócitos de indivíduos SS, por causa da baixa tensão de oxigênio, inferior a 45 mm de Hg (ALLISON, 1956 ; MOSER E SHEA, 1957). No caso dos indivíduos AS, a tensão teria que ser inferior a 15 mm de Hg em pH fisiológico para a ocorrência desse fenômeno (ALLISON, 1956). Mas, como o pH venoso, antes da oxigenação, também é mais baixo, isso facilitaria a falciformação nas arteríolas pulmonares, principalmente quando houvesse um fator bacteriano coadjuvante. Em decorrência desses fatos, RAMALHO e BEIGUELMAN (1977) consideraram três possibilidades que poderiam decorrer da interação do traço siclêmico com a tuberculose pulmonar.

A primeira possibilidade sugerida por esses autores seria a de que a prevalência do traço siclêmico poderia ser baixa entre os pacientes negróides com tuberculose pulmonar devido à falciformação, seguida de trombose, nos capilares pulmonares de pacientes com genótipos AS. A trombose, poderia assim ter um efeito protetor contra a tuberculose pulmonar, pois evitaria a disseminação hematogênica e a erosão dos grandes vasos, a qual provoca hemoptise (ROBBINS, 1969). Além disso, a multiplicação do bacilo nas áreas pulmonares infartadas seria dificultada pois, como é sabido, o *Mycobacterium tuberculosis* é um bacilo tipicamente aeróbico.

A segunda possibilidade, sugerida por WEISS e STECHER (1952), seria exatamente oposta à primeira, ou seja, de que a trombose pulmonar entre os indivíduos AS não seria um fenômeno usual. De acordo com essa hipótese, a falciformação também ocorreria nos indivíduos AS, mas apenas provocaria uma diminuição do fluxo em seus capilares pulmonares. Isso porque as células falcizadas, dada a sua forma, retardariam a circulação nos capilares antes de readquirirem a morfologia normal, o que provocaria menor consumo de oxigênio alveolar por unidade de tempo. Dessa maneira haveria maior tensão parcial de oxigênio no alvéolo, o que favoreceria a multiplicação do bacilo da tuberculose.

A terceira possibilidade, sugerida por RAMALHO e BEI-

GUELMAN (1977), que não nega efeitos clínicos significativos do traço siclêmico nos pacientes negróides com tuberculose pulmonar, considera que esses efeitos não poderiam afetar a freqüência de indivíduos AS entre eles .

A comprovação ou infirmação de qualquer uma dessas possibilidades se encontra, até o momento, sob controvérsias. Na primeira publicação a respeito, WEISS e STECHER (1952) encontraram a presença de hemoglobina S em 12,6% de 150 pacientes negróides portadores de tuberculose pulmonar, ao passo que, em igual tamanho da amostra controle, esses autores encontraram um índice de falciformação de apenas 5,3%. Esses pesquisadores chamaram ainda a atenção para a freqüência de 74% do tipo de tuberculose exsudativa apresentado pelos pacientes com a hemoglobina S. Nos pacientes tuberculosos sem essa hemoglobinopatia , tal freqüência era, entretanto, de praticamente a metade, ou seja, de 38%.

ROSENBLUM *et al.* (1955) contestaram essa assertiva ao estudarem uma amostra de 200 pacientes negróides, na qual a freqüência do traço siclêmico foi de 7,5% e, portanto, não diferindo significativamente dos 8% encontrados na população negróide da mesma área geográfica. Em relação ao tipo de tuberculose esses autores classificaram os pacientes de maneira aproximada àquela preconizada pela "National Tuberculosis Association" (NTA) dos Estados Unidos da América do Norte, não encontrando diferenças de proporção de casos com tuberculose mínima, moderada ou avançada nos pacientes siclêmicos e não siclêmicos.

No mesmo sentido dos de ROSENBLUM *et al.* (1955) falam os dados de RYAN *et al.* (1960) que estudaram 310 pacientes negróides com tuberculose pulmonar, nos quais encontraram a freqüência de 9% do estigma siclêmico, freqüência essa que não difere significativamente daquela assinalada na população negróide norte-americana . Esses autores também se utilizaram da classificação da NTA.

Em 1977 RAMALHO e BEIGUELMAN retomaram o problema e encontraram, respectivamente, 10,3% e 17% de indivíduos com o traço siclêmico entre pacientes mulatos(107) e pretos(53) com tuberculose pulmonar, internados em quatro sanatórios de Campos do Jordão, SP.

Tais frequências podem ser consideradas, sem dúvida, como as mais altas já observadas entre negróides do Sul e Sudeste brasileiro. De fato, reunindo os dados de TONDO e SALZANO (1962) aos de SALZANO *et al.* (1968) verifica-se que a frequência do traço siclêmico pode ser estimada em 5% entre os mulatos (Nº= 2515) e em 10,4% entre os pretos (Nº = 1221) do Sul do Brasil. Entre negróides do Estado de São Paulo CÉZAR *et al.* (1974) constataram, por sua vez, que 7,94% dentre 252 apresentavam hemoglobina S.

Os resultados de RAMALHO e BEIGUELMAN (1977) concordaram apenas em parte com os de WEISS e STECHER (1952), porque os primeiros não encontraram associação entre o traço siclêmico e a gravidade da tuberculose pulmonar. Entretanto, convém assinalar que RAMALHO e BEIGUELMAN (1977) classificaram os pacientes segundo as normas da "National Tuberculosis Association", as quais não satisfazem as exigências de uma classificação clínica e evolutiva detalhada da tuberculose pulmonar, servindo apenas para comparações de grandes amostras. De qualquer modo, esses autores brasileiros foram muito cautelosos na interpretação de seus resultados, enfatizando que a associação entre o traço siclêmico e a tuberculose pulmonar por eles encontrada poderia ser espúria, e achando que esse problema mereceria ser reinvestigado com maiores cuidados.

Concordando com essa opinião, o autor do presente trabalho julgou pertinente que uma nova investigação desse tema atingisse dois objetivos.

O primeiro deles deveria ser o de avaliar a frequência de indivíduos com o gene da hemoglobina S no estado heterozigótico em pacientes negróides com tuberculose pulmonar, coletados na maioria dos sanatórios do Estado de São Paulo. A ampliação do número de sanatórios teria a finalidade de diluir eventuais efeitos de coleta preferencial, já que se sabe que o atendimento cirúrgico não é feito em todos os hospitais para tratamento da tuberculose, além do que o levantamento do estado geral dos pacientes com tuberculose pulmonar varia muito nos diferentes sanatórios de nosso Estado.

O segundo objetivo deveria ser o de verificar se a evo

lução clínica e o quadro radiológico da tuberculose pulmonar nos Pacientes negróides estão, de algum modo, associados ao gene da hemoglobina S. Para alcançar esse objetivo que, até o presente, também não foi devidamente abordado, o autor precaveu-se de cuidados tendentes a impedir o efeito de fatores que poderiam provocar distorções de averiguação, ao levar em conta, na seleção dos pacientes com hemoglobina S e dos controles, numerosas informações constantes de uma ficha que será apresentada no capítulo seguinte.

CAPÍTULO III - CASUÍSTICA E MÉTODO

III.1 - *A casuística estudada*

A amostra de pacientes que permitiu a realização do presente trabalho foi constituída por 348 brasileiros negróides (238 homens e 110 mulheres) com tuberculose pulmonar e hospitalizados em sanatórios paulistas para tratamento dessa doença. Em todos os pacientes a baciloscopia e/ou cultura para pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes com resultado positivo foi confirmada por exames rotineiros dos sanatórios, apesar de a maioria deles já ser encaminhada para a internação com essa informação. Isso porque a maior parte desses pacientes é composta de segurados do Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social, que exige aquele resultado para que o paciente possa ser internado.

A fim de tornar a amostra mais representativa da população hospitalizada por tuberculose pulmonar em sanatórios paulistas, ela foi colhida por intermédio do exame de todos os pacientes negróides presentes em determinado momento, durante o período entre dezembro de 1977 e fevereiro de 1978, em 14 sanatórios do Estado de São Paulo. A tabela III.1 mostra a distribuição desses pacientes segundo os sanatórios visitados.

Tabela III.1

A idade dos pacientes variou de 15 a 69 anos entre os homens (média = 32,94 ; desvio padrão = 12,12) e de 13 a 67 anos entre as mulheres (média = 30,30 ; desvio padrão = 12,84). A distribuição dos doentes segundo a idade está apresentada na tabela III.2, enquanto a tabela III.3 mostra a distribuição segundo o sexo quando os pacientes são classificados em mulatos e pretos.

Tabela III.2

Tabela III.3

As tabelas III.4 e III.5, que mostram a distribuição

Tabela III.1 - Distribuição dos pacientes negrôides brasileiros com tuberculose

pulmonar segundo os hospitais .

Hospital	Cidade	Homens	Mulheres	Total
Sanatório Santa Cruz	Campos do Jordão	21	-	21
Sanatório São Paulo	Campos do Jordão	-	38	38
Sanatório N. Sra. das Mercês	Campos do Jordão	17	-	17
Sanatório São Cristóvão	Campos do Jordão	20	-	20
Sanatórios Populares S ₃	Campos do Jordão	58	-	58
Sanatórios Populares S ₂	Campos do Jordão	-	37	37
Sanatório 3 de Outubro	Campos do Jordão	13	-	13
Sanat. Paulista Contra Tbc.	Campos do Jordão	32	-	32
Sanatório Sírio	Campos do Jordão	23	-	23
Parque Hospitalar do Mandequi	São Paulo	19	12	31
Liga Paulista contra Tbc.	São Paulo	10	-	10
Parque Sanat. Maria Tereza	Cotia	18	6	24
Guilherme Álvaro	Santos	4	10	14
Dna. Leonor Mendes de Barros	Sorocaba	3	7	10
Total		238	110	348

Tabela III.2 - Distribuição dos 348 pacientes negróides com tuberculose pulmonar, segundo a idade e o sexo.

Idade	Homens		Mulheres		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
10 - 15	-	-	3	2,73	3	0,86
15 - 20	27	11,34	17	15,45	44	12,64
20 - 25	45	18,91	28	25,45	73	20,98
25 - 30	33	13,87	16	14,55	49	14,08
30 - 35	40	16,81	17	15,45	57	16,38
35 - 40	36	15,13	10	9,09	46	13,22
40 - 45	20	8,40	4	3,64	24	6,90
45 - 50	14	5,88	2	1,82	16	4,60
50 - 55	5	2,10	3	2,73	8	2,30
55 - 60	6	2,52	3	2,73	9	2,59
60 - 65	7	2,94	6	5,45	13	3,74
65 - 70	5	2,10	1	0,91	6	1,72
Total	238	100,00	110	100,00	348	100,01

Tabela III.3 - Distribuição dos 348 pacientes negróides com tuberculose pulmonar, segundo o sexo e a cor da pele.

Cor	Homens		Mulheres		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
Mulatos	194	81,51	92	83,64	286	82,18
Pretos	44	18,49	18	16,36	62	17,82
Total	238	100,00	110	100,00	348	100,00

dos pacientes segundo o Estado de origem, sexo e cor da pele, respectivamente, serve para ressaltar que a maioria dos pacientes procede da região sudeste do Brasil (70,7%) sendo os demais procedentes de Estados do Nordeste (27,0%), do Sul (1,7%) e da região Centro-Oeste (0,6%).

Tabela III.4

Tabela III.5

Todos os pacientes foram entrevistados para a obtenção dos dados necessários ao preenchimento de uma ficha como a apresentada na tabela III.6 . Tal ficha leva em conta algumas informações clínicas e sociais relativa à tuberculose ou à síclemia, as quais poderiam explicar eventuais distorções dos resultados.

Tabela III.6

Depois da entrevista, foram retirados por punção venosa cerca de 5 ml de sangue de cada paciente, utilizando-se seringas e agulhas descartáveis, sendo o sangue preservado em frascos de vidro contendo 5 mg de etileno-diaminotetra-acetato de sódio (EDTA), para a investigação do seu tipo hemoglobínico.

De todos os pacientes fez-se a cópia fotográfica da radiografia de tórax tirada por ocasião da internação e, muitas vezes, também a de outras que pareceram importantes. Para isso foi utilizado filme para diapositivos da marca Kodak Ektachrome - X, de 64 ASA.

A escolha da amostra controle levou em conta não apenas o emparelhamento dos pacientes síclêmicos com não síclêmicos quanto à sua cor (preto ou mulato), mas também quanto ao sexo, a cor dos pais em relação à dos pacientes e a idade mais próxima. Tal emparelhamento, entretanto, não foi feito pelo autor e sim por um colega, a fim de evitar que o conhecimento prévio dos pacientes síclêmicos pudesse prejudicar a análise radiográfica, evitando-a de subjetivismo.

III.2 - A investigação dos tipos de hemoglobina

Tabela III.4 - Distribuição dos 348 pacientes negróides brasileiros com tuberculose pulmonar, segundo a região e estado de procedência.

Região	Estado		Homens		Mulheres		Total		
	nº	%	nº	%	nº	%			
Sudeste	246	70,7	São Paulo	102	42,9	46	41,8	148	42,5
			Minas Gerais	58	24,4	32	29,1	90	25,9
			Rio de Janeiro	8	3,4	-	-	8	2,3
Nordeste	94	27,0	Bahia	36	15,1	23	20,9	59	17,0
			Pernambuco	9	3,8	5	4,5	14	4,0
			Alagoas	7	2,9	-	-	7	2,0
			Sergipe	4	1,7	2	1,8	6	1,7
			Ceará	4	1,7	-	-	4	1,1
			Piauí	2	0,8	1	0,9	3	0,9
			Rio Grande do Norte	1	0,4	-	-	1	0,3
Sul	6	1,7	Rio Grande do Sul	3	1,3	-	-	3	0,9
			Paraná	2	0,8	1	0,9	3	0,9
Centro-Oeste	2	0,6	Mato Grosso	2	0,8	-	-	2	0,6
Total	348	100,0		238	100,0	110	89,9	348	100,1

Tabela III.5 - Distribuição dos 348 pacientes negróides brasileiros com tuberculose pulmonar, segundo a cor da pele, região e Estado de procedência.

Região	Estado		Preto		Mulato		Total			
	Nº	%	nº	%	nº	%	nº	%		
Sudeste	246	70,7	São Paulo		29	46,8	119	41,6	148	42,5
			Minas Gerais		21	33,9	69	24,1	90	25,9
			Rio de Janeiro		4	6,5	4	1,4	8	2,3
			Bahia		6	9,7	53	18,5	59	17,0
Nordeste	94	27,0	Pernambuco		1	1,6	13	4,5	14	4,0
			Alagoas		-	-	7	2,4	7	2,0
			Sergipe		-	-	6	2,1	6	1,7
			Ceará		-	-	4	1,4	4	1,1
			Piauí		-	-	3	1,0	3	0,9
			Rio Grande do Norte		-	-	1	0,3	1	0,3
Sul	6	1,7	Rio Grande do Sul		-	-	3	1,0	3	0,9
			Paraná		1	1,6	2	0,7	3	0,9
Centro-oeste	2	0,7	Mato Grosso		-	-	2	0,7	2	0,6
Total	348	100,1	62	100,1	286	99,7	348	100,1		

Tabela III.6 - Modelo da ficha utilizada para registro dos pacientes
(+C = cor de pele mais clara ; +E = cor pele mais escura ; I = cor de pele igual).

Sanatório: _____ Data atual ____/____/____ nº _____
Leito: _____ Enfermaria: _____
Nome: _____ Estado civil: _____
Local de nasc.: _____ Estado _____ Idade _____ anos. Data de nasc. ____/____/____
Sexo: _____ Cor: _____ Última profissão: _____
Profissões anteriores _____
Residência _____ Cidade _____ Estado _____
Zona Rural _____ Urbana _____ Nº de cômodos na casa _____
Nº de adultos na casa _____ Nº de crianças na casa _____
Nº de filhos vivos _____ Falecidos _____ Abortos _____
Pai ☐+C ☐+E ☐I Idade _____ anos. Estado de sanidade _____
Mãe ☐+C ☐+E ☐I Idade _____ anos. Estado de sanidade _____
Grau de consangüinidade entre os genitores _____
Tem familiar com tuberculose internado atualmente ? _____
Teve familiar com tuberculose internado ? _____
Data do diagnóstico _____
Data provável do início da doença _____
Origem do contágio _____
Recidiva da doença _____
Internações anteriores _____
Início do tratamento _____ Regularidade _____
Medicação utilizada _____
Medicação atual em uso _____
Nº de infecções pulmonares _____ nas idades de _____
Nº de hemoptises _____ nas idades de _____
Hematúria : _____
Anemia familiar : _____
Cirurgias pulmonares já sofridas _____
Pneumotórax _____
Outras cirurgias _____
Doenças dignas de nota _____
Antecedentes etílicos na idade de _____
Obs. _____

Estatura _____ m. Peso na internação _____ kg. Peso atual _____ kg
Classificação NTA 1 2 3 _____
Descrição da doença no sanatório _____

Tipo hemoglobínico : Por eletroforese: _____
Pelo teste de solubilidade: _____

O sangue coletado em EDTA foi levado aos laboratórios do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, onde se procedeu a pesquisa de hemoglobina S, por eletroforese em fitas de acetato de celulose e por um teste de solubilidade.

A eletroforese em fitas de acetato de celulose foi feita com soluções de hemoglobinas a 10% . Para preparar a solução de hemoglobinas a 10% , o sangue colhido com EDTA foi centrifugado durante 10 minutos em alta rotação (3.000 rpm), aspirando-se, em seguida, o plasma sobrenadante e o creme leucocitário, que foram desprezados. As hemácias concentradas foram então, lavadas 4 vezes em solução salina a 0,9% , ou até que o sobrenadante ficasse límpido, ocasião em que elas foram hemolizadas. Para tanto empregou-se um volume de água destilada igual ao das hemácias concentradas e metade desse volume de clorofórmio.

O hemolisado foi agitado fortemente durante 5 minutos antes de ser centrifugado durante 30 minutos em alta rotação (3.000 rpm.). A solução de hemoglobinas foi, então, vertida para outro tubo, ficando, assim, pronta para uso.

Para a realização da eletroforese de hemoglobinas em aparelho da marca Boskamp, com o emprego de fitas de acetato de celulose secas e microporosas (Sartorius Membranfilter, GMBH), foram utilizados os seguintes reagentes:

1. Tampão tris-glicina pH 8,1 (9,4 g de tris (hidroximetil) aminometano, 15,067 g de glicina e um litro de água destilada).

2. Solução descorante (45 ml de metanol, 10 ml de ácido acético glacial e 45 ml de água destilada).

3. Corante (0,5 g de amido negro 10 B em 100 ml de solução descorante).

Depois de manter as fitas de acetato de celulose durante 10 minutos na solução tampão, elas foram colocadas entre duas folhas de papel de filtro, para a retirada do excesso dessa solução, e postas em uma cuba de eletroforese cheia da mesma solução tampão. Com o auxílio de um aplicador depositou-se, então, a solução de hemoglobina sobre a fita, provocando-se a corrida eletroforética.

ca durante uma hora, sob a diferença de potencial de 250 volts .

As fitas foram retiradas da cuba de eletroforese e mantidas no corante durante 10 minutos, após os quais fez-se a descoloração do fundo por lavagens na solução descorante.

Visto que a eletroforese de hemoglobinas em fitas de acetato de celulose em pH 9,1 impossibilita a distinção entre as hemoglobinas S e D por ocuparem a mesma posição eletroforética, o descarte dessa possibilidade foi feito por meio do teste de solubilidade de LOUDERBACK *et al.* (1974), realizado independentemente dos exames eletroforéticos.

A exemplo de outros testes de solubilidade essa técnica se aproveita do fato de a hemoglobina S se tornar insolúvel quando tratada por agentes redutores. O teste de LOUDERBACK *et al.* (1974) apresenta, porém, maior vantagem, porque sua precisão é mantida mesmo em casos com menos de 4 g% de hemoglobina e em sangue estocados em geladeira por mais de 30 dias.

Por ser o teste de LOUDERBACK *et al.* (1974) capaz de identificar a hemoglobina S e diferenciar os heterozigotos AS e SD dos homozigotos SS ele é chamado de "Sicle-ID test", sendo I a inicial de identificação e D a inicial de diferenciação. Para a sua realização foi utilizada a seguinte solução de preparo recente:

Ditionito de sódio (agente redutor)	1 g
Saponina (detergente)	1 g
Tampão de sulfato de amônia	100 ml

O tampão de sulfato de amônia foi preparado pela dissolução de 280 g de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ em um litro de água destilada, ajustando-se o pH a $7,1 \pm 0,1$ com K_2HPO_4 em solução molar.

O teste foi feito em duas fases, na primeira das quais seguiu-se o seguinte roteiro:

1. Foram pipetados 2 ml da solução-teste em tubos de ensaio de 10 mm x 75 mm numerados.

2. A cada tubo com solução-teste foi acrescentado 0,1 ml de sangue total de um indivíduo sob exame.

3. Os tubos foram invertidos vários vezes para homogeneizar o seu conteúdo e mantidos em repouso, à temperatura ambiente, durante 5 minutos.

4. Todos os tubos foram examinados contra uma fonte de luz, mantendo-os na frente de um cartão com uma letra de cor preta nele inscrita. Se a letra inscrita no cartão pudesse ser lida, o sangue era classificado como não contendo hemoglobina S. Caso contrário, o sangue era considerado contendo hemoglobina S, podendo pertencer a um homozigoto ou heterozigoto do gene dessa hemoglobina.

Para diferenciar os homozigotos dos heterozigotos do gene da hemoglobina S executou-se a segunda fase do teste, que compreendeu os seguintes passos:

1. Centrifugação durante 3 minutos, a 3.400 ou até 5.000 r.p.m., do tubo que demonstrou ter hemoglobina S, juntamente com um tubo controle de sangue de um indivíduo que não contém essa hemoglobina.

2. Exame do tubo contra uma fonte de luz para verificar os seguintes resultados:

a) Tubo controle: sobrenadante límpido de cor vermelha e pequeno precipitado branco.

b) Tubo com hemoglobina S:

b.1 - Heterozigoto: sobrenadante límpido de cor rosa e pequeno precipitado vermelho.

b.2 - Homozigoto : sobrenadante límpido de cor amarela e grande precipitado vermelho.

III.3 - Critérios para a análise das cópias radiográficas

Para a análise das cópias radiográficas fixou-se a distância entre a primeira costela cervical e a base do mediastino, de maneira a minimizar as eventuais discrepâncias dos valores das variáveis mensuráveis. Isso foi realizado, simplesmente, aumentando ou diminuindo o tamanho da imagem projetada.

Na análise das radiografias foram levadas em conta medi

das ou sinais que pudessem ter relação com a tuberculose e/ou presença de hemoglobina S . De uma maneira geral, a definição e critérios de caracterização dos sinais radiológicos presentes foram os preconizados por FRASER e PARÉ (1978). Eles se constituíram de:

1. Medida lateral superior do tórax: distância compreendida entre os bordos externos do 2º e 3º espaço intercostal direito e esquerdo.

2. Medida lateral inferior do tórax: maior distância compreendida entre os bordos externos das costelas da base dos pulmões.

3. Deslocamento lateral da traquéia e do coração, atribuindo-se, nesse último caso, notas de zero a 3 para avaliar a intensidade do deslocamento.

4. Deslocamento dos hilos pulmonares para cima ou para baixo, bem como o seu aspecto, se normal ou congestionado.

5. Cúpula diafragmática mais elevada que o habitual, atribuindo-se notas de zero a 3 na avaliação da intensidade de elevação.

6. Derrame pleural com intensidade avaliada por intermédio de notas de zero a 3.

7. Presença de cavernas (bordos bem delimitados) ou cistos (bordos mais finos), e medida dos respectivos diâmetros.

8. Outros sinais radiológicos, aos quais foram dados notas de zero a 3, de acordo com a sua intensidade, assinalando-se sua presença de acordo com o pulmão envolvido e o terço em que estava localizado. São eles: pleurite, nódulos, micronódulos, exudato, fibrose, espaço intercostal aumentado ou diminuído, vicariância pulmonar, perda volumétrica (que se entende por uma geral relativa do terço pulmonar, incluindo fibrose, cavidade, perda de parênquima, retração pulmonar, etc.), e consolidação.

Essa análise radiológica foi realizada com as radiografias na ordem crescente dos números originais de coleta, sem o conhecimento de quem era o portador de hemoglobina S, em pelo menos quatro sessões distintas. A primeira delas foi feita somente pelo autor, a segunda pelo autor juntamente com um tisiologista (Prof.

Dr. Miguel Ignácio Tobar Acosta), a terceira pelo autor juntamente com um radiologista (Dr. Lívio Nanni) e a última novamente pelo autor somente, que reviu as radiografias utilizando critérios homogêneos de análise.

III.4 - *Tratamento estatístico das variáveis estudadas*

O tratamento estatístico das variáveis analisadas baseou-se em trabalhos de SNEDECOR e COCHRAN (1967), BEIGUELMAN (1977) e FISCHER (1940, cf. ANDERSON, 1958).

Nesse tratamento, aplicou-se às variáveis qualitativas o teste de qui-quadrado, sem correção e com correção de YATES para a continuidade.

O cálculo da média e do desvio padrão das variáveis quantitativas foi realizado do modo usual e a igualdade das variáveis foi verificado através do teste F de FISCHER.

O teste t de STUDENT para a comparação de médias foi utilizado levando em conta a igualdade ou desigualdade significativa das variâncias.

Quando as variáveis quantitativas não apresentaram distribuição normal e as transformações para a normalidade foram de difícil execução, empregou-se o teste não paramétrico de WILCOXON (1945).

O nível de significância estabelecido nas análises das variáveis qualitativas e quantitativas foi de 5%.

A análise discriminante feita com os achados radiológicos dos pacientes síclêmicos e de seus controles emparelhados, portadores de tuberculose pulmonar, foi a de FISHER (1940, cf. ANDERSON, 1958), com o auxílio de um programa da IBM (1130 - CM - 02X, Scientific Subroutine Package, 1967). A significância da análise discriminante entre as amostras de pacientes com hemoglobina S e os pacientes do grupo controle, foi avaliada pelo valor de F, extraído por intermédio da fórmula:

$$F = \frac{N_1 \cdot N_2 (N_1 + N_2 - p - 1) D^2}{p(N_1 + N_2) \cdot (N_1 + N_2 - 2)}$$

onde D^2 é a "distância" generalizada de MAHALANOBIS, N_1 é o tama

nho da amostra controle, N_2 o tamanho da amostra-índice, e p representa o nº de variáveis estudadas nas duas amostras (cf. RAD, 1952).

CAPÍTULO IV. - RESULTADOS

Os resultados dos testes de solubilidade da hemoglobina pelo método de LOUDERBACK *et al.* (1974) mostraram que dentre os 348 pacientes negróides com tuberculose pulmonar que compuseram a presente amostra, 20 mostraram reações positivas. A eletroforese de hemoglobinas confirmou plenamente esse resultado e acrescentou a informação de que em quatro pacientes havia a presença de padrões eletroforéticos da hemoglobina C, sendo que, em um deles ela estava associada à hemoglobina S. A distribuição desses resultados segundo a coloração da pele dos pacientes e a média de idade encontra-se apresentada na tabela IV.1.

Tabela IV.1

Na tabela IV.1 pode-se notar que 4,90% dos mulatos e 9,68% dos pretos apresentaram o gene da hemoglobina S no estado heterozigótico, sendo 6,61% a frequência geral de alguma hemoglobinopatia estrutural na amostra estudada.

As tabelas IV.2 e IV.3 mostram alguns dados que servem para caracterizar os 20 pacientes negróides com hemoglobina S e os 20 pacientes utilizados como controle, emparelhados segundo o sexo, a cor da pele e, inclusive, a cor da pele dos genitores e idade aproximada.

Tabela IV.2

Tabela IV.3

Tais tabelas permitem notar que a amostra controle somente diferiu da constituída por pacientes com a hemoglobina S no concernente ao tempo provável da moléstia antes da internação atual. Assim, utilizando o método não paramétrico de WILCOXON (1945), verifica-se que o valor da soma mínima é de 322, o que resulta um $Z = 2,37$, significativo ao nível de 5%.

No referente à proporção de indivíduos da região sudeste constata-se que 14 dentre os pacientes com hemoglobina S e 13

Tabela IV.1 - Frequência de hemoglobinopatias estruturais nos pacientes negróides brasileiros com tuberculose pulmonar, distribuídos segundo a coloração da pele e média de idade. Entre parênteses estão assinalados os valores percentuais ($\bar{x}$ = média ; $s(x)$ = desvio padrão) .

COR DA PELE	HEMOGLOBINA						
	IDADE						
	Nº	$\bar{x}$	s(x)	AA	AS	SC	AC
Mulatos	286	32,475	12,144	270 (94,41)	13 (4,55)	1 (0,35)	2 (0,70)
Pretos	62	31,435	12,445	55 (88,71)	6 (9,68)	-	1 (1,61)
Total	348	32,103	12,395	325 (93,39)	19 (5,46)	1 (0,29)	3 (0,86)

Tabela IV.2 - Caracterização geral da amostra dos 20 pacientes ne-
gróides com hemoglobina S (MU = mulato , P = preto) .

Nº de ordem	Sexo	Cor	Idade	Naturalidade	Nº de pessoas por cômodo	Recorrências familiar	Meses de doença	Internações anteriores	Infecções pulm. anteriores	Hemoptises	Estatura	Doenças intercorrentes
1	M	MU	41	BA	1	-	3	-	+	-	1,58	-
2	F	MU	30	SP	2,5	-	1	-	-	-	1,55	-
3	F	MU	22	SP	1,2	-	2	-	+	-	1,63	-
4	M	P	19	PR	2	-	6	+	+	-	1,67	-
5	M	P	54	RJ	1	-	4	-	-	-	1,67	-
6	M	P	18	MG	1,75	-	2	-	-	-	1,65	-
7	M	P	24	SP	1,5	+	4	-	-	-	1,85	-
8	M	MU	24	AL	2,5	-	3	-	+	-	1,77	Diabetes
9	F	MU	24	SP	2,5	-	60	+	-	+	1,68	-
10	F	MU	18	SP	3,5	-	4	-	-	-	1,61	-
11	F	MU	32	MG	1,25	+	2	-	-	+	1,56	Hipertensão
12	F	P	22	SP	1	-	2	-	+	-	1,64	-
13	F	MU	23	BA	2,37	+	12	-	-	-	1,55	Anemia
14	M	P	37	SP	4	-	2	-	+	+	1,75	Anemia
15	M	MU	24	BA	2	-	1	-	-	-	1,67	-
16	M	MU	20	SP	1	-	2	-	-	-	1,63	-
17	M	MU	18	SP	3,75	+	4	-	+	-	1,63	-
18	M	MU	25	MT	1	-	48	+	-	+	1,64	-
19	F	MU	16	SP	1,5	+	3	-	+	-	1,53	-
20	F	MU	43	SP	1,5	+	2	+	-	-	1,61	-

Tabela IV.3 - Caracterização geral da amostra dos 20 pacientes ne-
gróides com hemoglobina normal do adulto utilizados co-
mo controles.

Nº de ordem	Sexo	Cor	Idade	Naturalidade	Nº de pessoas por cômodo	Recorrência familiar	Meses de doença	Internações anteriores	Infecções pulm. anteriores	Hemoptises	Estatura	Doenças intercorrentes
1	M	MU	41	PE	2	+	78	+	-	+	1,75	-
2	F	MU	29	MG	2,25	-	2	-	-	-	1,55	-
3	F	MU	20	BA	1,33	-	6	-	-	+	1,57	-
4	M	P	27	SP	1	-	4	+	-	-	1,75	-
5	M	P	42	SP	1,33	-	14	+	-	-	1,72	Prob. psiquiát.
6	M	P	16	SP	2,75	+	6	-	-	-	1,65	-
7	M	P	24	RJ	1,33	-	4	-	-	-	1,71	-
8	M	MU	24	SP	2,50	-	15	+	-	+	1,71	-
9	F	MU	25	BA	2	-	7	-	-	-	1,45	-
10	F	MU	16	SP	1,25	-	3	-	-	+	1,66	-
11	F	MU	33	SP	1	-	5	-	-	+	1,65	-
12	F	P	21	BA	1,5	-	2	-	-	-	1,65	-
13	F	MU	22	SP	2,5	-	5	-	-	-	1,65	-
14	M	P	37	SP	1	-	15	-	+	-	1,71	-
15	M	MU	24	BA	1,17	+	4	-	-	+	1,80	Anemia
16	M	MU	20	SP	4,75	-	4	-	+	-	1,68	-
17	M	MU	16	BA	0,85	-	2	-	-	+	1,60	-
18	M	MU	27	PE	2	-	24	-	-	-	1,66	Anemia
19	F	MU	16	MG	0,5	-	7	-	-	-	1,50	-
20	F	MU	34	SP	1,83	+	4	-	-	-	1,59	-

dentre os controles são dessa região ($X^2_{(1)} = 0,11$; $0,70 < P < 0,80$). As proporções de casos com recorrência familiar também não foram significativamente diferentes na amostra de pacientes com hemoglobina S (6) e nos controles (4), fornecendo $X^2_{(1)} = 0,53$ ($0,30 < P < 0,50$). O mesmo foi verdadeiro em relação ao número de infecções pulmonares anteriores (6 pacientes com hemoglobina S e 2 controles , $X^2_{(1)} = 2,50$; $0,10 < P < 0,20$), à ocorrência de hemoptises (4 pacientes com hemoglobina S e 7 controles , $X^2_{(1)} = 1,13$; $0,20 < P < 0,30$) e ao número de internações anteriores por tuberculose (4 pacientes com hemoglobina S e igual número de controle).

Em relação às variáveis quantitativas, como o número de pessoas por cômodo da moradia de onde procediam os pacientes, a amostra de pacientes com hemoglobina S não diferiu significativamente da amostra controle, quando ambas foram comparadas pelo teste t de STUDENT, usando-se a transformação $\sqrt{X + 0,5}$ para trazer os dados para uma distribuição mais próxima da normalidade. Os dados transformados dos pacientes com hemoglobina S mostraram média igual a 1,5364 e desvio padrão de 0,2905, enquanto que os da amostra controle revelaram 1,4705 e 0,2895 respectivamente ($F = 1,01$; $t = 0,72$; $0,40 < P < 0,50$; 38 G.L.). O mesmo pode ser dito em relação à estatura dos pacientes siclêmicos (média = 1,645 m ; desvio padrão = 0,079 m) e dos da amostra controle (média = 1,651 m; desvio padrão = 0,087 m) fornecendo $F = 1,23$; $t = 0,27$; $0,70 < P < 0,80$; 38 G.L. (Tabela IV.4.)

Tabela IV.4

No concernente à idade verifica-se que o emparelhamento foi bastante bom já que o teste de STUDENT para a diferença entre as médias das idades dos pacientes com hemoglobina S (média = 26,7 ; desvio padrão = 9,99) e dos controles (média = 25,7; desvio padrão = 8,11) foi $t = 0,35$; $0,70 < P < 0,80$; 38 G.L. .

A tabela IV.5 apresenta a comparação das médias de idade dos pacientes não siclêmicos da amostra global coletada nos diferentes sanatórios. Nessa tabela é fácil constatar que as referidas médias não diferiram significativamente quando comparados em relação ao sexo, mas diferem quando os pacientes são agrupados em por-

Tabela IV.4 - Comparação da média de estatura dos pacientes com hemoglobina S, segundo o sexo, com a dos não siclêmicos da amostra controle ($\bar{X}$ = média ; $s(x)$ = desvio padrão) .

Sexo	Hemoglobina S	Nº	$\bar{X}$	$s(x)$	F	t	G.L.	Probabilidade
M	Presente	11	1,683	0,077	1,97	0,74	20	0,70 < P < 0,80
	Ausente	11	1,704	0,055				
F	Presente	9	1,586	0,051	2,17	0,33	16	0,70 < P < 0,80
	Ausente	9	1,586	0,075				
M+F	Presente	20	1,644	0,079	1,22	0,27	38	0,70 < P < 0,80
	Ausente	20	1,651	0,087				

tadores de hemoglobina S ou não siclêmicos.

Tabela IV.5

Nas tabelas IV.6 e IV.7 são apresentados os resultados resumidos de análises das radiografias de tórax dos pacientes com hemoglobina S e das daqueles pertencentes ao grupo controle. As descrições detalhadas dessas chapas radiográficas estão anexadas ao final do presente trabalho.

Como já foi mencionado no capítulo sobre casuística e método, foram atribuídas notas de zero (-) a 3 para as seguintes características: deslocamento lateral do coração, pleurite, nódulos, micronódulos, exsudato, fibrose, espaço intercostal aumentado ou diminuído, vicariância pulmonar, perda volumétrica, derame pleural, consolidação de áreas pulmonares e deslocamento da cúpula diafragmática. Nessa análise foram levados em conta os pulmões direito (D) e esquerdo (E) e os terços superiores (S), médio (M) e inferior (I).

No concernente à distância lateral do tórax, e o diâmetro das cavernas e dos cistos, as medidas foram tomadas em cm. Nos casos em que havia mais de uma caverna ou cisto no mesmo indivíduo o valor da estimativa do diâmetro total foi obtido a partir do cálculo da soma dos volumes estimados de material pulmonar perdido (V), isto é, por intermédio de $\Sigma (4/3)\pi r^3$ extraíndo-se daí o valor de r por meio de $\sqrt[3]{(3/4\pi)\Sigma V}$.

Os sinais $\uparrow$ e $\downarrow$ nas tabelas IV.6 e IV.7 indicam, respectivamente, os deslocamentos do hilo e da cúpula diafragmática para cima e para baixo, enquanto o sinal + indica a presença do deslocamento da traquéia ou de hilo congestionado.

Tabela IV.6

Tabela IV.7

A tabela IV.8 mostra os resultados das comparações das proporções de notas de 0 a 3, segundo os diferentes sinais radiográficos por intermédio de testes de qui-quadrado. Na mesma

Tabela IV.5 - Comparação da média de idade dos pacientes com hemoglobina S, separados se-
gundo o sexo, com a dos não siclêmicos da amostra total ($\bar{x}$ = média ; $s(x)$
= desvio padrão) .

Sexo	Hemoglobina S	Nº	$\bar{x}$	$s(x)$	F	t	G.L.	Probabilidade
F	Presente	9	25,556	8,278	2,51	1,16	108	0,20 < P < 0,30
	Ausente	101	30,723	13,119				
M	Presente	11	27,636	11,518	1,11	1,49	236	0,10 < P < 0,20
	Ausente	227	33,194	12,113				
M+F	Presente	20	26,700	9,998	1,56	2,02	346	0,02 < P < 0,05
	Ausente	328	32,433	12,464				

Tabela IV.6 - Resultados da análise das radiografias de tórax dos 20 pacientes negróides com Hemoglobina S
(S = terço superior ; M = terço médio ; I = terço inferior ; + = para cima ; - = para baixo)

Nº da ordem	Distância transversal do tórax (I)	Distância transversal do tórax (S)	Pulmão	Deslocamento de traqueia	Deslocamento do coração	Hilo deslocado	Hilo congesto	Placúrite	Nódulos	Macronódulos	Exudato	Fibrose	Espago intercostal aumentado	Espago intercostal diminuído	Visceralidade	Perda volumétrica	Diâmetros das caverneas (cm)	M	I	S	Diâmetro dos clastos (cm)	Derivato pleural	Consolidação	Cápsula
								SMI	SMI	SMI	SMI	SMI	SMI	SMI	SMI	SMI	S	M	I	S	M	I	SMI	SMI
1	36,0	28,5	0	-	-	+	+	-32	-32	-	321	211	-11	-	-12	31-	-	-	-	-	-	-	3--	--
2	30,5	26,0	0	+	-	-	-	32-	132	-	131	111	-1	-	-2	22-	6	-	-	-	-	11-	-1-	--
3	33,0	29,0	0	-	-	+	+	1-	21-	-1	132	1-	-1	-	-11	-	5	-	-	-	3	-	-1	--
4	32,5	27,5	0	-	-	+	+	1-2	12-	-11	111	11-	-	-	111	2-	4	-	-	-	2,5	-1	-	+1
5	35,0	30,0	0	-	-	+	+	-12	21-	-11	221	1-	-	-	-2	1-1	2	-	-	-	-	-2	-	+1
6	35,5	32,5	0	-	-	+	+	1-	31-	-11	211	2-	-	-	-2	2--	-	-	-	-	-	-	-	--
7	36,5	32,0	0	-	-	+	+	-1	23-	-1	221	-	-	-	-	1--	3,5	-	-	-	-	-	-	+1
8	36,0	31,0	0	-	-	+	+	-1	111	222	111	1-	-	-	-	-1	2	-	-	-	-	-	-2	+1
9	32,0	32,0	0	-	-	+	+	1-3	121	-1	321	1-	-	-	111	3-1	-	-	-	6	-	-1	3--	+3
10	32,5	29,0	0	-	-	+	+	1-	231	-22	211	1-	-	-	-	1--	8	-	-	-	-	-	-	--
11	32,0	29,0	0	-	-	+	+	-1	111	-1	111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	--
12	34,0	36,0	0	-	-	+	+	-	-	-21	-21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	--
13	35,5	31,5	0	-	-	+	+	1-	12-	-	32-	21-	-	-	-	2--	4	-	-	-	-	-	-	--
14	36,0	30,0	0	-	-	+	+	2-1	122	-	122	1-	-22	-11	-22	3--	5,7	-	-	-	3,5	-	-	+2
15	36,5	28,5	0	-	-	+	+	-	-	-	212	1-	-	-	111	1--	-	-	-	-	-	-	-	+1
16	36,5	32,5	0	-	-	+	+	-	-	-	2-	1-	-	-	111	1--	1,5	-	-	-	-	-	-	--
17	36,0	30,5	0	-	-	+	+	-	-	-	22-	1-	-	-	111	1--	4,5	-	-	-	2,5	-	-	--
18	34,5	31,5	0	-	-	+	+	-	-	-	11-	21-	-1	-	-1	1--	-	-	-	3	1,5	-	-	--
19	33,5	30,5	0	-	-	+	+	-	-	-	11-	11-	-11	-1	-11	1--	32-	8,5	-	-	-	-	-	+1
20	32,0	30,5	0	-	-	+	+	-	-	-	121	2-	-	-	-	-	-	4,2	-	-	-	-	-	+1

Tabela IV.7 - Resultados de análise das radiografias de tórax dos 20 pacientes controlados (S = terço superior ;

M = terço médio ; I = terço inferior ; † = para cima ; ‡ = para baixo)

Nº de ordem	Distância transversal do tórax (I)	Distância transversal do tórax (S)	Pulmão	Deslocamento da traqueia	Hilo deslocado	Hilo congesto	Pleuritis	Nódulos	Microcalcúlos	Exudato	Fibrinas	Espaço intercostal aumentado	Espaço intercostal diminuído	Atelectasia	Perda volumétrica	S	M	I	(cm)	Dímetro das caverņas	S	M	I	SMI	Derrama pleural	Consolidação	Cópula diafrag.
1	34,0	31,0	D -	-	-	+	1-1	211	---	121	---	-12	1--	---	-12	1--	2,5	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---
2	33,0	31,5	E -	-	+	-	-1	323	---	222	211	---	211	---	---	211	-	-	-	3,5	-	-	-	---	---	---	†2
3	30,5	30,0	E -	-	-	-	---	---	-11	-11	---	21-	---	---	21-	---	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
4	36,0	31,5	E -	2	-	-	123	---	---	---	-2	2-1	---	---	2-1	---	9	9	-	5,1	-	-	---	---	---	---	---
5	32,5	26,5	E -	-	-	-	---	---	---	---	1--	-11	---	---	---	---	7	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
6	33,5	28,0	E -	2	+	+	321	332	-1	223	221	---	111	---	---	221	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
7	38,5	30,5	E -	-	-	-	---	21-	---	2-	1--	---	---	---	---	---	3	3	-	-	-	-	---	---	---	---	---
8	37,5	26,5	E -	-	-	+	---	---	---	---	3--	---	---	---	---	---	2,5	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
9	32,0	26,5	E -	2	+	+	---	---	12-	31-	1--	---	---	---	---	---	4	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
10	34,5	28,5	E -	-	-	-	---	---	1--	---	---	---	---	---	---	---	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
11	33,5	28,0	E -	1	-	-	1--	131	-1	122	1--	---	---	---	---	---	4	-	-	2,6	-	-	---	---	---	---	---
12	31,5	28,0	E -	2	-	-	2-3	111	---	1--	2--	---	---	---	---	---	2	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
13	37,0	33,5	E -	1	+	+	---	11-	-21	-21	11-	---	---	---	---	---	2	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
14	36,0	31,0	E -	3	+	+	---	233	---	122	21-	---	111	---	---	---	7,7	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
15	36,5	32,5	E -	2	+	+	-1	211	-1	311	1--	---	---	---	---	---	6	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
16	38,5	31,0	E -	-	-	-	-1	-12	-1-	-13	---	---	---	---	---	---	-	-	-	5,7	-	-	---	---	---	---	---
17	36,0	30,0	E -	-	+	-	---	-2-	---	-2-	2--	---	---	---	---	---	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
18	37,5	30,0	E -	-	-	-	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
19	37,0	34,0	E -	-	-	+	-33	132	1--	123	---	---	---	---	---	---	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---
20	33,5	31,0	E -	-	+	+	---	11-	---	2--	2--	---	---	---	---	---	-	-	-	-	-	-	---	---	---	---	---

tabela foram considerados os valores totais do lado direito, do lado esquerdo e do total geral. Pelos dados da tabela IV.8 é fácil constatar que os pacientes com hemoglobina S não diferiram daqueles do grupo controle quanto aos sinais radiográficos analisados.

Tabela IV.8

A tabela IV.9 mostra os valores das médias, desvios padrão e comparação de médias dos diâmetros transversais do tórax na amostra de pacientes com hemoglobina S e na amostra controle. Em relação a essa característica também é fácil verificar que as médias assinaladas na amostra de pacientes com hemoglobina S não diferem daquelas observadas na amostra controle.

Tabela IV.9

Em relação ao diâmetro das cavernas e dos cistos constata-se que sua distribuição é diferente da normal, mesmo quando os dados são transformados pelos métodos convencionais. Por isso, mais uma vez foi aplicado o teste de WILCOXON, o qual mostrou valores de Z respectivamente iguais a 0,866 e 0,663 para a comparação das cavernas e cistos, valores esses inferiores ao crítico ao nível de 5% .

Na tabela IV.10 estão computadas as médias e os desvios padrão da soma de todas as notas individuais transformadas ($\sqrt{x+0,5}$). Nesse caso, atribuiu-se ao sinal + a nota 1. A comparação dessas médias tomadas em relação aos pulmões direito e esquerdo, e à área pulmonar total não mostrou, mais uma vez, diferenças significativas entre os dois grupos analisados.

Tabela IV.10

Apesar de os dados da tabela IV.8 , IV.9 e IV.10, bem como a comparação dos diâmetros das cavernas e cistos não indicarem diferenças significativas, quanto aos sinais radiográficos , entre os dois grupos de pacientes estudados, aplicou-se a eles a análise discriminante de FISHER (1940). Isso porque a não detecção de diferenças significativas poderia decorrer da impor-

Tabela IV.8 - Resultados das comparações das proporções de notas segundo os diferentes sinais radiográficos apresentados nas tabelas IV.6 e IV.7 .

Sinal radiográfico	χ^2	G.L.	Probabilidade
Coração deslocado	2,95	3	$0,30 < P < 0,50$
Hilo deslocado	-	1	-
Hilo congesto	0,47	1	$0,30 < P < 0,50$
Pleurite	4,45	3	$0,20 < P < 0,30$
Nódulos	3,57	3	$0,30 < P < 0,50$
Micronódulos	3,26	3	$0,30 < P < 0,50$
Exsudato	4,09	3	$0,20 < P < 0,30$
Fibrose	1,51	3	$0,50 < P < 0,70$
Aumento esp. intercostal	0,27	2	$0,70 < P < 0,90$
Diminuição esp. intercostal	1,45	2	$0,30 < P < 0,50$
Vicariância	5,65	2	$0,05 < P < 0,10$
Perda volumétrica	1,42	3	$0,70 < P < 0,90$
Derrame pleural	2,49	3	$0,30 < P < 0,50$
Consolidação	1,52	3	$0,50 < P < 0,70$
Cúpula elevada	1,64	3	$0,50 < P < 0,70$
Sub-total direito	1,58	3	$0,50 < P < 0,70$
Sub-total esquerdo	2,95	3	$0,30 < P < 0,50$
Total geral	3,16	3	$0,30 < P < 0,50$

Tabela IV.9 - Comparação da média do diâmetro transversal superior e inferior do tórax dos pacientes com hemoglobina S, separados segundo o sexo, com a dos não síclêmicos tomados como controle ($\bar{x}$ = média ; $s(x)$ = desvio padrão) .

Diâmetro transv. do tórax	Sexo	Hemogl. S	Nº	$\bar{x}$	$s(x)$	F	t	G.L.	Probabilidade
Superior	M	Presente	11	30,41	1,700	1,07	0,38	20	0,70 < P < 0,80
		Ausente	11	30,14	1,645				
	F	Presente	9	30,33	2,750	1,17	0,09	16	0,90 < P < 1,00
		Ausente	9	30,22	2,539				
	M+F	Presente	20	30,38	2,170	1,14	0,30	38	0,70 < P < 0,80
		Ausente	20	30,16	2,034				
Inferior	M	Presente	11	36,09	1,744	1,31	0,06	20	0,90 < P < 1,00
		Ausente	11	36,05	1,993				
	F	Presente	9	32,78	1,439	2,47	0,93	16	0,30 < P < 0,40
		Ausente	9	33,61	2,261				
	M+F	Presente	20	34,60	2,309	1,09	0,47	38	0,60 < P < 0,70
		Ausente	20	34,95	2,406				

Tabela IV.10 - Comparação das médias obtidas a partir da soma das notas individuais transformadas ($\sqrt{x + 0,5}$) apresentadas nas tabelas IV.6 e IV.7 ($\bar{x}$ = média ; $s(x)$ = desvio padrão) .

Pulmão	Hemog. S	Nº	$\bar{x}$	$s(x)$	F	t	G.L.	Probabilidade
Direito	Presente	20	3,165	1,183	1,01	0,32	38	0,70 < P < 0,80
	Ausente	20	3,284	1,177				
Esquerdo	Presente	20	3,616	1,348	1,03	0,59	38	0,50 < P < 0,60
	Ausente	20	3,864	1,327				
Ambos	Presente	20	4,848	1,317	1,07	0,65	38	0,50 < P < 0,60
	Ausente	20	5,114	1,275				

tância relativa das diferentes características analisadas.

Visto que as distâncias laterais do tórax não constituem sinal patológico, os dados a respeito dessas características não foram incluídos na análise discriminante. Os dados sobre o deslocamento da traquéia também não foram incluídos nessa análise, já que nos dois grupos amostrais havia o mesmo pequeno número (4) de pacientes com esse sinal alterado.

A tabela IV.11 mostra os valores dos coeficientes das funções discriminantes das 17 características radiológicas levadas em consideração nos pacientes com hemoglobina S e nos controles, bem como as respectivas médias, produtos médios e diferenças de produtos, dessas características. Na análise discriminante tomou-se apenas o valor médio das notas atribuídas por sinal clínico em cada paciente.

Tabela IV.11

A tabela IV.12, obtida a partir da tabela anterior, apresenta os valores das duas funções discriminantes aplicadas a cada indivíduo e a probabilidade associada com a maior função discriminante obtida, tanto para a amostra de pacientes com a hemoglobina S quanto para os indivíduos da amostra controle. Nessa tabela pode-se notar que, aplicando a função discriminante para o grupo de pacientes com hemoglobina S, existe um acerto de 17 em 20 dos pacientes desse grupo e na amostra controle, um acerto de 16 em 20, o que dá uma probabilidade de 87,5% de discriminação radiográfica dos 40 pacientes.

Tabela IV.12

A figura IV.1 mostra a "plotação" dos valores discriminantes aplicada aos 40 indivíduos, a qual indica que existe maior concentração de grupo sicklêmico na região mais próxima ao eixo das abcissas enquanto que o grupo controle se concentra mais proximamente ao eixo das ordenadas. Isso mostra, de uma maneira clara, que os dois grupos são bem distintos. A significância dessa diferença pode ser obtida a partir de D^2 generalizado de

Tabela IV.11 - Médias e coeficientes das funções discriminantes necessárias à análise discriminante.

Sinal radiográfico	Com hemoglobina S		Controles		Diferença de produtos
	Média	Coeficiente	Média	Coeficiente	
Coração	0,22500	-4,46666	0,40000	-3,33355	0,32842
Hilo deslocado	0,40000	4,15740	0,40000	4,80110	-0,25748
Hilo congesto	0,40830	11,05476	0,35000	8,28772	1,61296
Pleurite	0,20804	-11,02588	0,39989	-5,02965	-0,28251
Nódulos	0,65979	-3,45111	0,86049	-1,29518	-1,16252
Micronódulos	0,38239	5,42181	0,24969	5,02801	0,81781
Exsudato	1,11814	4,26371	0,92314	0,95619	3,88472
Fibrose	0,39144	11,07266	0,37459	8,61986	1,10537
Aumento esp. intercostal	0,10819	1,63426	0,12490	-0,49829	0,23905
Diminuição esp. intercostal	0,06654	-3,61299	0,11660	1,98989	-0,47243
Vicariância	0,24134	7,82760	0,32484	7,03460	-0,39583
Perda volumétrica	0,37434	1,75775	0,43304	-0,23988	0,76188
Cavernas	0,61389	2,77921	0,60554	2,66777	-0,09069
Cistos	0,21664	5,86220	0,29159	5,40440	-0,30588
Derrame pleural	0,04989	14,35204	0,10825	7,10219	-0,05279
Consolidação	0,16654	-5,21636	0,17474	-1,15652	-0,66664
Cúpula diaf. elevada	0,32500	0,95738	0,27500	-1,49981	0,72360
Constante		-8,69706		-5,71282	

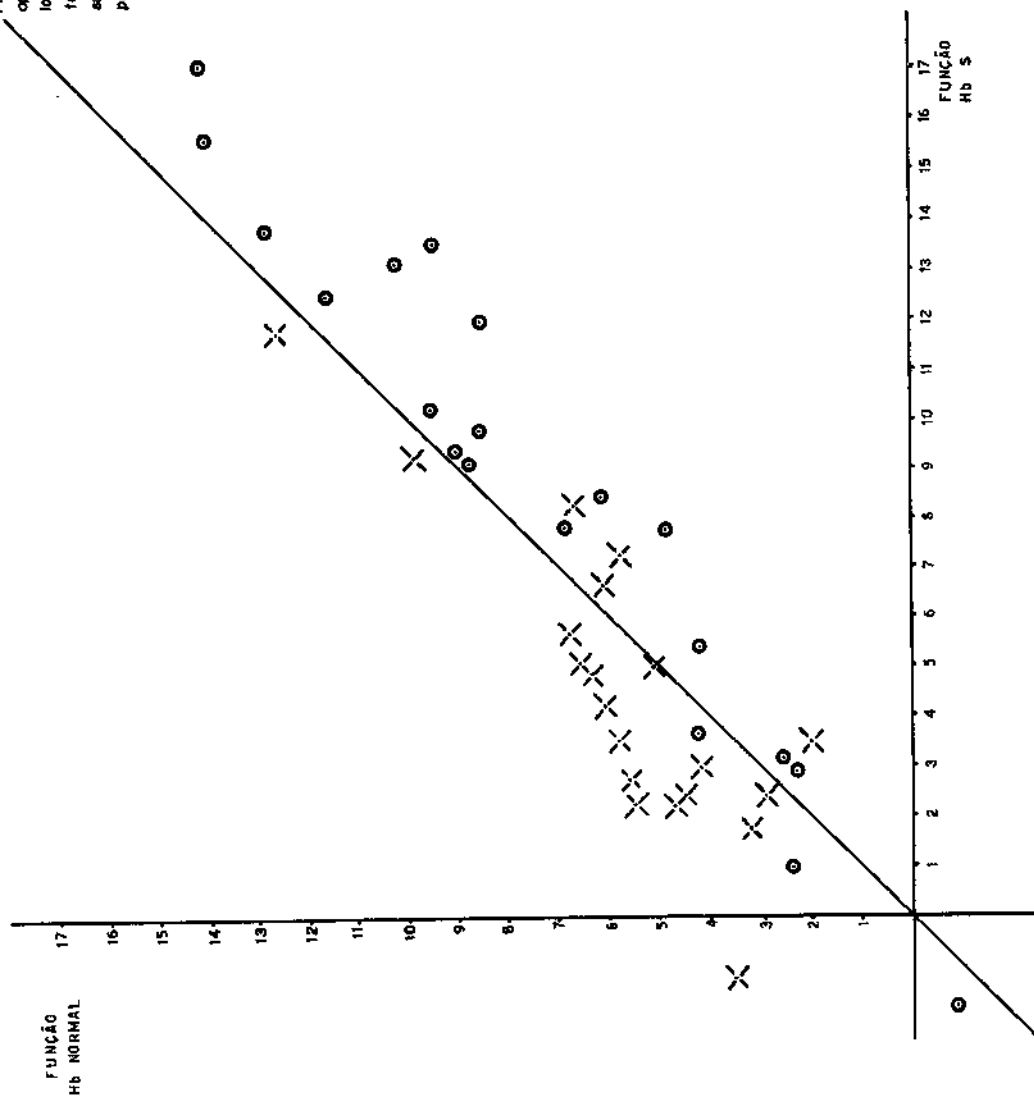
Tabela IV.12 - Resultados da análise discriminante

Nº de ordem	Pacientes com hemoglobina S				Pacientes controles			
	Função discriminante	Probabilidade com controle	maior obtido	Classificação teórica	Função discriminante	Probabilidade com controle	maior obtido	Classificação teórica
	Hb S	valor			Hb S	valor		
1	15,65	13,96	0,8446	com Hb S	2,16	4,69	0,9263	normal
2	3,63	4,33	0,6690	normal	4,96	5,12	0,5394	normal
3	17,17	14,07	0,9566	com Hb S	2,42	4,46	0,8843	normal
4	7,83	6,93	0,7091	com Hb S	3,03	4,22	0,7661	normal
5	7,71	4,93	0,9418	com Hb S	2,22	5,51	0,9641	normal
6	13,88	12,88	0,7312	com Hb S	1,68	3,22	0,8234	normal
7	6,27	6,11	0,8974	com Hb S	6,82	6,14	0,6185	com Hb S
8	9,35	9,12	0,5588	com Hb S	2,71	5,62	0,9483	normal
9	10,15	9,45	0,6677	com Hb S	7,16	5,78	0,7989	com Hb S
10	8,85	8,81	0,5090	com Hb S	3,51	5,84	0,9119	normal
11	-1,90	-0,92	0,7273	normal	-1,25	3,50	0,9914	normal
12	3,18	2,84	0,5834	com Hb S	5,63	6,79	0,7621	normal
13	12,53	11,59	0,7177	com Hb S	5,03	6,60	0,8276	normal
14	2,96	2,45	0,6245	com Hb S	11,71	12,63	0,7158	normal
15	0,97	2,37	0,8021	normal	9,15	9,90	0,6783	normal
16	9,76	8,46	0,7869	com Hb S	4,18	6,13	0,8747	normal
17	13,47	9,40	0,9833	com Hb S	2,38	2,91	0,6278	normal
18	11,93	8,47	0,9695	com Hb S	3,54	1,98	0,8264	com Hb S
19	13,17	10,21	0,9509	com Hb S	4,81	6,38	0,8275	normal
20	5,39	4,07	0,7891	com Hb S	8,19	6,86	0,7906	com Hb S

MAHALANOBIS (cf. RAO, 1952) ($D^2 = 24,42268$), com o qual se calcula o valor de $F = 8,31$ (F crítico ao nível de 5% = 2,11).

Figura IV.1

FIGURA IV.4 " Protacção dos valores das funções discriminantes aplicadas a cada indivíduo. Nas abscissas encontram-se os valores da função obtidos para cada indivíduo supostamente pertencente ao grupo com Hb S e nas ordenadas os indivíduos supostamente sem essa hemoglobina ($\frac{1}{2}$ = paciente controle; $\odot$ = paciente com hemoglobina S). $D = 4,94$.



CAPÍTULO V - DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho a respeito da frequência de portadores de hemoglobina S no estado heterozigótico entre os pacientes com tuberculose pulmonar, se associados àqueles obtidos a partir dos 20 pacientes com hemoglobina S emparelhados com os 20 do grupo controle, deixam margem a importantes discussões, inclusive sobre a validade de alguns estudos de polimorfismos genéticos em pacientes hospitalizados.

Consideremos, pois, inicialmente, as proporções de heterozigotos do gene da hemoglobina S observadas pelo autor em 286 pacientes mulatos (4,90%) e em 62 pretos (9,68%). Tais proporções não diferem significativamente daquelas que são usualmente encontradas entre negróides do Sul e Sudeste brasileiro, pois a frequência do traço siclêmico nessas populações pode ser estimada em 6,6%, quando se reúnem os dados a respeito de 4499 indivíduos investigados por TONDO e SALZANO (1962), ARAUJO (1965), SALZANO *et al.* (1968), CÉZAR *et al.* (1974) e RAMALHO (dados não publicados). Por outro lado, com base nos dados de TONDO e SALZANO (1962) e SALZANO *et al.* (1968) pode-se estimar a prevalência dos indivíduos siclêmicos entre os mulatos do Sul do Brasil como sendo de 5% (No. = 2515) e entre os pretos como sendo de 10,4% (No. = 1221), valores esses que não diferem significativamente dos observados no presente trabalho ($\chi^2_{(1)} = 0,007$; $0,90 < P < 0,95$ para os mulatos e $\chi^2_{(1)} = 0,033$; $0,80 < P < 0,90$ para os pretos).

Como conciliar esses resultados, os de ROSENBLUM *et al.* (1955) e os de RYAN *et al.* (1960), com os de WEISS e STECHER (1952) e os de RAMALHO e BEIGUELMAN (1977), que encontraram um excesso de indivíduos com hemoglobina S entre os pacientes com tuberculose pulmonar?

A conciliação desses dados discrepantes não parece difícil se atentarmos para a análise da amostra de pacientes com hemoglobina S rigorosamente emparelhada com a de não siclêmicos, de acordo com o sexo, a cor da pele e a idade, e levando em conta a procedência, o *status* sócio-econômico, a recorrência familiar da tuberculose, o tempo de evolução da moléstia, as interna -

ções anteriores por tuberculose, as infecções pulmonares anteriores, as hemoptises, a estatura e as doenças intercorrentes.

De fato, quando os dados apresentados nas tabelas IV.2 e IV.3 foram comparados verificou-se que, dentre todas aquelas variáveis estudadas, apenas o tempo de evolução da tuberculose pulmonar foi significativamente menor entre os pacientes com hemoglobina S do que no grupo controle. Isso explicaria, inclusive, o fato de os pacientes siclêmicos mostrarem média de idade inferior à dos 328 não siclêmicos da amostra total (Tabela IV.5).

Por outro lado, a análise discriminante (Tabelas IV.11 e IV.12 ; Fig. IV.1) aplicada aos dados reunidos nas tabelas IV.6 e IV.7 , a respeito do estudo das radiografias de tórax dos pacientes com hemoglobina S e dos controles, serviram para mostrar que os cinco sinais radiográficos de maior importância para o fornecimento da função discriminante dos pacientes com hemoglobina S foram, em ordem decrescente de influência, o exsudato, o hilo congesto, a fibrose, os micronódulos e a perda volumétrica. No grupo controle tais sinais foram, pela ordem, os nódulos, a consolidação, a diminuição do espaço intercostal, a vicariância pulmonar , e a presença de cistos (Tabela IV.11).

Na última coluna da tabela IV.11 pode-se verificar, ainda, que o exsudato presente na função discriminante dos pacientes com tuberculose pulmonar e hemoglobina S foi superior, em média , à segunda característica (hilo congesto) em, pelo menos 2,27 unidades, visto que $3,88472 - 1,61298 = 2,27176$. Já o hilo congesto diferiu de apenas 0,51 em relação à terceira característica (fibrose).

Essas observações reforçam a hipótese de que o sinal radiográfico mais importante para a análise discriminante dos pacientes com hemoglobina S e tuberculose pulmonar é o exsudato, sendo surpreendente que WEISS e STECHER (1952) tiveram sido os únicos a chamar a atenção para esse fato, quando encontraram em pacientes siclêmicos uma freqüência de casos de exsudato que era o dobro da verificada entre os não siclêmicos. Evidentemente, apesar de o exsudato ser o sinal radiográfico principal entre os pacientes com hemoglobina S e tuberculose pulmonar, ainda se deve levar em conta, obrigatoriamente, como características inerentes desses indivíduos, a associação do exsudato com o hilo congesto, micronódulos, reação fibrótica e perda volumétrica. Nos não siclêmicos

tem-se por sua vez, uma reação mais nodular, com presença de cistos e consolidação, com diminuição do espaço intercostal e vica-
riância pulmonar.

Levando em conta o exposto parece lógico, portanto, a-
ceitar que o menor tempo de evolução da tuberculose pulmonar nos
pacientes negróides com hemoglobina S seja, simplesmente, conse-
quência da maior probabilidade de encontro de exsudato em seus
pulmões. Dito de outro modo, se o processo inicial nos indiví-
duos com hemoglobina S e tuberculose pulmonar for o exsudato, ne-
les se perceberia essa moléstia mais precocemente porque eles
também procurariam mais precocemente os serviços médicos do que
aqueles sem essa hemoglobinopatia, já que o exsudato provoca ma-
ior desconforto do que as lesões localizadas. Em contrapartida ,
os pacientes com hemoglobina S teriam maior probabilidade de cu-
ra mais rápida quando sob o tratamento com os quimioterápicos à
disposição atualmente.

Aceite essa premissa, pode-se aceitar, também, que a
proporção de pacientes com hemoglobina S em hospitais para o tra-
tamento da tuberculose pulmonar variaria à custa de fatores só-
cio-econômicos e culturais. Vejamos como isso poderia acontecer,
por exemplo, em nosso meio, onde a maior parte dos pacientes in-
ternados são segurados do INAMPS, e onde se prevê um período má-
ximo de três meses para tratamento hospitalar. Fimdo esse tempo,
tais pacientes devem ser, de modo geral, acompanhados em ambula-
tório.

Na avaliação da evolução clínica dos pacientes com tu-
berculose pulmonar dá-se ênfase a dados objetivos, tais como, a
negativação baciloscóica, os resultados da cultura de bacilos ,
os resultados do seguimento radioscópico e/ou radiográfico e o
aumento de peso do paciente. Apesar disso, é claro que uma série
de critérios subjetivos, como por exemplo, a sintomatologia rela-
tada pelo paciente, seu estado de ânimo, seus problemas psicoló-
gicos, sociais e econômicos, bem como a própria variabilidade de
conduta e/ou experiência médica, são fatores que, associados aos
problemas de administração hospitalar, podem influenciar enorme-
mente a frequência paciente/leito/dia, ou seja, o rodízio dos pa-
cientes em um hospital.

Desse modo, se um hospital não estiver com sua lotação esgotada, existindo condições determinantes para a manutenção de pacientes hospitalizados pelo prazo máximo de três meses, um excesso de indivíduos com hemoglobina S entre os negróides com tuberculose pulmonar nele internado será um acontecimento bastante provável, já que, como vimos, eles são detectados mais precocemente do que os pacientes negróides sem essa hemoglobinopatia. Uma situação oposta ocorreria em um hospital com excesso de pacientes aguardando internação. Nesse caso, os pacientes com hemoglobina S teriam maior probabilidade de receber alta do que os não siclêmicos, já que eles, por serem detectados mais precocemente, têm maior probabilidade de apresentar melhora detectada por critérios clínico-radiológicos. Por outro lado, em tal situação a seleção dos pacientes para internação teria forçosamente que obedecer a critérios mais rigorosos.

Em resumo, portanto, as eventuais associações observadas entre tuberculose pulmonar e hemoglobina S em amostras tomadas em um único hospital ou em um pequeno número deles devem ser espúrias, sendo possível, inclusive, que essa situação ocorra por motivos similares em relação a outros estudos sobre associação entre polimorfismos genéticos e doenças. O aumento do número de hospitais investigados pode, eventualmente, diminuir as causas de erro.

Os resultados do presente trabalho permitem, pois, chegar às seguintes conclusões principais:

1. Os sinais radiográficos mais importantes para discriminar os pacientes negróides com tuberculose pulmonar que apresentam hemoglobina S são, por ordem decrescente de influência, o exsudato, o hilo congesto, a fibrose, os micronódulos e a perda volumétrica. Entre os pacientes negróides sem hemoglobina S tais sinais são os nódulos, a consolidação, a diminuição do espaço intercostal, a vicariância pulmonar e a presença de cistos.

2. A análise discriminante aplicada a 40 pacientes negróides com tuberculose pulmonar, metade dos quais com hemoglobina S no estado heterozigótico, permitiu um acerto de 87,5% na detecção daqueles com hemoglobina S. O erro de 13,5% decorreu das características clínico-radiológicas limítrofes observadas nas amostras de pacientes com hemoglobina S e nos controles.

3. Os pacientes negróides com tuberculose pulmonar que possuem hemoglobina S são detectados mais precocemente do que aqueles sem essa hemoglobina em decorrência de, neles, ser o exsudato mais provavelmente o processo inicial, o que os obriga, pelo desconforto, a procurar serviços médicos antes do que aqueles sem hemoglobina S.

4. O tempo de evolução da tuberculose pulmonar obrigando a internação dos pacientes negróides com hemoglobina S é me - nor do que entre os pacientes negróides sem essa hemoglobinopa - tia.

5. Os pacientes negróides com hemoglobina S e sem hemo - globina S com tuberculose pulmonar não parecem diferir quanto às seguintes características: recorrência familiar de tuberculose , internações anteriores por tuberculose, infecções pulmonares anteriores, presença de hemoptise, estatura, doenças intercorren - tes e diâmetro transversal superior e inferior do tórax.

6. A freqüência de negróides com hemoglobina S em hos - pitais para tratamento da tuberculose pulmonar pode variar em consequência de fatores sócio-econômicos e culturais, de sorte que as associações eventualmente descritas na literatura são es - púrias. Investigando uma amostra de 348 pacientes negróides (286 mulatos e 62 pretos) coletados em 14 Sanatórios do Estado de São Paulo o autor deve ter minimizado essa fonte de variação e não constatou freqüência mais alta de pacientes com hemoglobina S en - tre os negróides com tuberculose pulmonar (4,90% entre os mula - tos e 9,68% entre os pretos).

RESUMO

No capítulo introdutório, após tecer um breve histórico e considerações gerais sobre os índices falcêmicos em diferentes populações, o autor descreveu de modo sucinto os fatores que influenciam a falciformação e o quadro clínico que compõe a anemia falciforme, bem como das alterações clínicas associadas ao estigma siclêmico. Nesse mesmo capítulo chamou a atenção para os fatores que podem atuar na manutenção do polimorfismo da hemoglobina S, e a importância dessa hemoglobinopatia do ponto de vista antropológico, sócio-econômico, genético e de saúde pública.

O segundo capítulo foi dedicado a uma revisão específica da eventual associação da hemoglobina S com a tuberculose pulmonar, estabelecendo os principais objetivos do trabalho, ou seja, o de avaliar a frequência de indivíduos com o gene da hemoglobina S no estado heterozigótico em pacientes negróides com tuberculose pulmonar e se a evolução clínica e o quadro radiológico da tuberculose pulmonar nos pacientes negróides estão, de algum modo, associados ao gene da hemoglobina S.

O terceiro capítulo foi dedicado à apresentação da casuística estudada, a qual foi composta de 348 pacientes negróides, procedentes de 14 Sanatórios do Estado de São Paulo (286 mulatos e 62 pretos), à descrição detalhada das técnicas empregadas para a detecção da hemoglobina S, aos critérios para a análise das cópias radiográficas e, ainda, para uma breve notícia a respeito do tratamento estatístico dos dados. Ainda nesse capítulo foi explicado o modo pelo qual se escolheu uma amostra controle para ser comparada clinicamente e radiologicamente com a amostra de pacientes com hemoglobina S, inclusive para estudos de análise discriminante.

No quarto capítulo encontram-se os resultados da investigação da hemoglobina S, da separação dos pacientes com a hemoglobina S, suas características comparadas à amostra tomada rigidamente como controle, e ainda a comparação dos achados clínico-radiográficos dos pacientes negróides com tuberculose pulmonar

com e sem hemoglobina S.

O quinto e último capítulo foi dedicado à discussão dos dados analisados, no qual foram estabelecidas as conclusões principais e que satisfazem os objetivos dessa Tese. Assim, o autor pôde demonstrar que é possível discriminar 87,5% dos pacientes negróides com tuberculose pulmonar como sendo ou não portadores de hemoglobina S, discriminação essa devido a influência, do exsudato, hilo congesto, fibrose, micronódulos e perda volumétrica presentes nos pacientes com hemoglobina S. No caso dos pacientes sem essa hemoglobinopatia, tal discriminação foi devida à presença de nódulos, consolidação, diminuição do espaço intercostal, vicariância pulmonar e presença de cistos. O autor pôde ainda demonstrar que nos pacientes negróides com tuberculose pulmonar e hemoglobina S o tempo de evolução da tuberculose é significativamente menor do que no grupo de pacientes controle e que tais pacientes são detectados mais precocemente por ser o exsudato mais provavelmente o processo inicial.

Finalmente o autor concluiu que a freqüência de negróides com hemoglobina S em hospitais para tratamento de tuberculose pulmonar pode variar em conseqüência de fatores sócio-econômico e culturais, sendo provavelmente espúria as eventuais associações descritas na literatura. Na presente casuística, em que esses fatores foram minimizados, não foi constatada freqüência mais alta de pacientes com hemoglobina S entre negróides com tuberculose pulmonar (4,9% entre os 282 mulatos e 9,68% entre os 62 pretos) .

BIBLIOGRAFIA

- AACH,R. & KISSANE,J. - A patient with sickle cell anemia surviving forty eight years. *Amer. J. Med.*, 48 : 226- 234,1970.
- ACCIOLY,J. - Anemia falciforme (apresentação de um caso com infantilismo). *Arq. Univ. Bahia*, 2 : 169 - 198, 1947.
- ADELOYE,A.; OGBEIDE,M.I. & ODEKU,E.L. - Massive intracranial hemorrhage in sickle cell anemia .*Neurology*, 20 : 1165-1170, 1970.
- AKENHEAD,W.R. & JAQUES,W.E. - Clinicopathologic conference : Pulmonary edema, cardiomegaly and anemia .*Amer. J. Clin. Path.*, 26 : 926 - 932, 1956.
- ALLISON,A.C. - Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Brit. Med.J.*, 1 : 290 - 293, 1954a.
- ALLISON,A.C. - Notes on sickle-cell polymorphism. *Ann.Hum.Genet.*, 19 : 39 - 50, 1954b.
- ALLISON,A.C. - The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 48 : 312 - 318, 1954c.
- ALLISON,A.C. - Observations on the sickling phenomenon and on the distribution of different haemoglobin types in erythrocyte population. *Clin. Sci.*, 15 : 497 - 510, 1956 .
- ANDERSON,T.W. - *An introduction to multivariate statistical analysis*. John Wiley and Sons, Inc., New York, USA, 374 p., 1958.
- ARAUJO,J.T.De - Hemoglobinas anormais em São Paulo. Métodos de estudo. Incidência. *J.B.M.*, 9 : 1264 - 1283, 1965.
- ARENA,J.M. - Vascular accident and hemiplegia in a patient with sickle cell anemia .*Amer. J. Dis. Child.*, 49 : 722 - 723 , 1935.
- ARENA,J.M. - Cerebral vascular lesions accompanying sickle-cell anemia .*J. Pediat.*, 14 : 745 - 751, 1939.
- ASHCROFT,M.T.; MIALI,W.E. & MILNER,P.F. - A comparison between the characteristics of Jamaican adults with normal hemoglobin and those with sickle cell trait. *Amer. J. Epidemiol .*, 90 : 236 - 243, 1969.
- ASHCROFT,M.T. & SERJEANT,G.R. - Body habitus of Jamaican adults

- with sickle cell anemia .- *Sth. Med. J. (Bgham.,Ala)*, 65 : 579 - 582, 1972.
- ASHCROFT,M.T.; SERJEANT,G.R. & DESAI,P. - Heights, weights and skeletal age of Jamaican adolescents with sickle cell anaemia. *Arch. Dis. Child.*, 47 : 519 - 524, 1972.
- ATKINSON,D.W. - Sickling and hematuria. *Blood*, 34 : 736 - 737 , 1969.
- AZEVEDO,E.C.; SANTOS,I.C. & RIBEIRO,V.L. - Drepanocitose. *Actas y trabajos del Segundo Congresso Sudamericano de Pediatria*, El Ateneo, Buenos Aires, 1950. *Apud MELLO et al.*, 1955, *op. cit.*
- BAIRD,R.L.; WEISS,D.L.; FERGUSON,A.D.; FRENCH,J.H. & SCOTT,R.B.- Studies in sickle cell anemia. XXI Clinico-pathological aspects of neurological manifestations. *Pediatrics*, 34 : 92 - 100, 1964.
- BARCLAY,G.P.T.; HUNTSMAN,R.G. & ROBB,A. - Population screening of young children for sickle cell anaemia in Zambia. *Trans. Roy.Soc.Trop. Med. Hyg.*, 64 : 733 - 739, 1970.
- BARNOLA,J.; TOVAR ESCOBAR,G. & POTENZA,L. - Enfermedad por celulas falciformes. *Arch. Venez. Pueric.*, 16 : 293 - 376 , 1953.
- BARRERAS,L. & DIGGS,L.W. - Sodium citrate orally for painful sickle cell crises. *J. Amer. Med. Ass.*, 215 : 762 - 766, 1971.
- BARRETT-CONNOR,E. - Sickle cell disease and viral hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 69 : 517 - 527, 1968a.
- BARRETT-CONNOR,E. - Cholelithiasis in sickle cell anemia. *Amer. J. Med.*, 45 : 889 - 898, 1968b.
- BARRETT-CONNOR,E. - Bacterial infection and sickle anemia. *Medicine*, 50 : 97 - 112, 1971.
- BAUMGARD,S.H. & LEACH,R.E. - Avascular necrosis of the femoral head secondary to sickle cell disease. *Clin. Orthop.*, 69 : 207 - 212, 1970.
- BEET,E.A. - The genetics of the sickle-cell trait in a Bantu tribe. *Ann. Eugen. (Lond.)*, 14 : 279 - 284, 1949.
- BEIGUELMAN,B. - *Dinâmica dos genes nas famílias e nas populações*. São Paulo, EDART Livraria Editora, 390 p., 1977.
- BELL,R.M.S. & GELFAND,M. - Sickle cell disease in Rhodesia. *J. Trop. Med. Hyg.*, 74 : 148 - 153, 1971.
- BERMAN,L.B. - Sickle cell anemia and the kidney. *G.P.*, 37:117, 1968.

- BERTLES, J.F. & MILNER, P.F.A. - Irreversibly sickled erythrocytes: a consequence of the heterogeneous distribution of hemoglobin types in sickle-cell anemia. *J. Clin. Invest.*, 47 : 1731 - 1741, 1968.
- BERTLES, J.F. & DÖBLER, J. - Reversible and irreversible sickling: a distinction by electron microscopy. *Blood*, 33 : 884-898, 1968.
- BESSIS, M.; BRICKA, M.; BRETON GORIUS, J. & TABIUS, J. - New observations on sickle cells with special reference to their agglutinability. *Blood*, 9 : 39 - 45, 1954.
- BINDER, R.A. & JONES, S.R. - Prevalence and awareness of sickle cell hemoglobin in a military population. *J.A.M.A.*, 214 : 908 - 911, 1970.
- BOTURÃO, E. & BOTURÃO, E. - Doença por hemátias foiciformes (sickle cell disease). Incidência na Santa Casa de Santos - Observações clínicas e hematológicas. *O Hospital*, 32 : 77-100, 1947.
- BOYLE, E.J.; THOMPSON, C. & TYROLER, H.A. - Prevalence of the sickle cell trait in adults of Charleston County, SC. *Arch. Environ. Health*, 17 : 891 - 898, 1968.
- BRIDGERS, W.H. - Cerebral vascular disease accompanying sickle cell anemia. *Amer. J. Path.*, 15 : 353 - 361, 1939.
- BROMBERG, P.A. & JENSEN, W.N. - Arterial oxygen unsaturation in sickle cell disease. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 96 : 400 - 407, 1967.
- CABANNES, R.; SY-BABA & SCHMIDT-BEURRIER, A. - Etude des hémoglobinoses dans la région de Niamey (Moyen Niger). *Nouv. Rev. Franc. Hemat.*, 7 : 308 - 313, 1967.
- CAPLIN, I.; HAYNES, J.T. & LLOYD, F. - Incidence and significance of sickle cell trait in asthma. *Ann. Allergy*, 30 : 623 - 626, 1972.
- CARAYON, A.; BOURREL, P. & PERQUIS, P. - Héterozygotisme AS et lésions osseuses. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lgue. Fr.*, 12 : 596 - 601, 1967.
- CASTRO, A.S. De - *A eritrofalcemia*. Tese de Concurso de Livre-Docência, Rio de Janeiro, 1944. Apud COSTA, A., 1949, op. cit.
- CÉZAR, P.C.; MIZUSAKI, K.; PINTO JR., W.; OPRIMOLLA, D.W.A. & BEIGUELMAN, B. - Hemoglobina S e lepra. *Rev. Bras. Pesq. Med. Biol.*, 7 : 151 - 167, 1974.

- CHARACHE, S. & CONLEY, C.L. - Rate of sickling of red cells during deoxygenation of blood from persons with various sickling disorders. *Blood*, 24 : 25 - 48, 1964.
- CHARACHE, S. & RICHARDSON, S.N. - Prolonged survival of a patient with sickle cell anemia. *Arch. Intern. Med.*, 113 : 844-849, 1964.
- CHARACHE, S. & PAGE, D.L. - Infarction of bone marrow in the sickle cell disorders. *Ann. Intern. Med.*, 67 : 1195-1200, 1967.
- COCKSHOTT, W.P. - Dactylitis and growth disorders. *Brit. J. Radiol.*, 36 : 19 - 26, 1963.
- COLBOURNE, M.J. & EDINGTON, G.M. - Sickling and malaria in the Gold Coast. *Brit. Med. J.*, 1 : 784 - 786, 1956.
- CONDON, P.I. & SERJEANT, G.R. - Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. *Amer. J. Ophthalm.*, 73 : 533-543, 1972.
- CONN, H.O. - Sickle cell trait and splenic infarction associated with high-altitude flying. *New Engl. J. Med.*, 251 : 417-420, 1954.
- CONRAD, W.C. & PENNER, R. - Sickle cell trait and central retinal-artery occlusion. *Amer. J. Ophthalm.*, 63 : 465 - 468, 1967.
- COOK, J.E. & MEYER, J. - Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cell and chronic leg ulcer. *Arch. Intern. Med.*, 16 : 644 - 651, 1915.
- COOLEY, J.C.; PETERSON, W.L.; ENGEL, C.H.E. & JERNIGAN, J.P. - Clinical triad of massive splenic infarction, sicklemia trait, and high altitude flying. *J.A.M.A.*, 154 : 111 - 113, 1954.
- COOPER, M.R. & TOOLE, J.F. - Sickle-cell trait : benign or malignant ? *Ann. Intern. Med.*, 77 : 997 - 998, 1972.
- COSTA, A. - Anemia a hemátias falciformes em uma criança aparentemente branca. *J. Pediat.*, 15 : 26 - 42, 1949.
- DALAND, G.A. & CASTLE, W.B. - A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells : the use of reducing agents. *J. Lab. Clin. Med.*, 33 : 1082 - 1086, 1949.
- DIGGS, L.W.; AHMANN, C.F. & BIBB, J. - The incidence and significance of the sickle cell trait. *Ann. Intern. Med.*, 7 : 769-778, 1933.
- DIGGS, L.W. & CHING, R.E. - Pathology of sickle cell anemia. *Sth. Med. J. (Bgham., Ala.)*, 27 : 839 - 845, 1934.

- DIGGS, L.W.; PULLIAM, H.N. & KING, J.C. - The bone changes in sickle cell anemia. *Sth. Med. J. (Bgham., Ala.)*, 30 : 249-259, 1937.
- DIGGS, L.W. & PETTIT, V.D. - A comparison of methods used in the detection of the sickle cell-trait. *J. Lab. Clin. Med.*, 25 : 1106 - 1111, 1940.
- DIGGS, L.W. - Bone and joint lesions in sickle-cell disease. *Clin. Orthopaed.*, 52 : 119 - 143, 1967.
- DÖBLER, J. & BERTLES, J.F. - The physical state of hemoglobin in sickle cell anemia erythrocytes *in vivo*. *J. Exp. Med.*, 127 : 711 - 714, 1968.
- DOURY, P. - Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et drépanocytose chez une marocaine. *Sem. Hôp. Paris*, 46 : 204 - 209, 1970.
- DUBACK, R.T. & RAMEY, J.A. - Priapism in sickle cell trait : case report utilizing hemovac suction as an adjunct to therapy. *J. Urol.*, 100 : 175 - 178, 1968.
- EDINGTON, G.M. - The sickle-cell trait and sickle-cell anaemia. *Brit. Med. J.*, 1 : 871, 1954.
- EDINGTON, G.M. & LAING, W.N. - Relationship between haemoglobins C and S malaria in Ghana. *Brit. Med. J.*, 2 : 143-144, 1957.
- EDINGTON, G.M. & WATSON-WILLIAMS, E.J. - Sickling, haemoglobin C, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria in Western Nigeria. C.I.O.M.S. Symposium on abnormal haemoglobins and enzyme deficiency. *Apud* MOTULSKY, A.G., 1964, *op. cit.*
- EMMEL, V.E. - A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated sickle shaped red blood corpuscles. *Arch. Intern. Med.*, 20 : 586 - 598, 1917.
- EVANS, W.R. - The sickling phenomenon in the blood of West African natives. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 37 : 281-286, 1944.
- FESSAS, P. - *Abnormal haemoglobins* : A Symposium Editors : J.H.P. Jonxis and J.F. Delafresnaye. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1959. *Apud* SERJEANT, G.R., 1974, *op. cit.*
- FISCHER, R.A. - *Ann. Eugen.*, 10 : 422 - 429, 1940. *Apud* ANDERSON, T.W., 1958, *op. cit.*
- FOY, H.; KONDI, A. & BRASS, W. - Sickle cell disease of Africans in Kenya. *E. Afr. Med. J.*, 28 : 1 - 5, 1951.

- FOY, H.; KONDI, A.; TIMMS, G.L.; BRASS, W. & BUSHRA, F. - The variability of sickle-cell rates in the tribes of Kenya and the Southern Sudan. *Brit. Med. J.*, 1 : 294 - 297, 1954.
- FRASER, R.G. & PARÉ, J.A.P. - *Diagnosis of diseases of the chest*. Vol. I e II, W.B. Saunders Co., Philadelphia, USA, 1296 p., 1978.
- GARLICK, J.P. - Sickling and malaria in South-West Nigeria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 54 : 146 - 154, 1960.
- GIBLETT, E.R.; COLEMAN, D.H.; PIRZIO-BIROLI, G.; DONOHUE, D.M.; MOTTULSKY, A.G. & FINCH, C.A. - Erythrokinetics : Quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia. *Blood*, 11 : 291-309, 1956.
- GREER, M. & SCHOTLAND, D. - Abnormal hemoglobin as a cause of neurologic disease. *Neurology*, 12 : 114 - 122, 1962.
- GUERI, M. & SERJEANT, G.R. - Leg ulcers in sickle cell anaemia. *Trop. Geogr. Med.*, 22 : 155 - 160, 1970.
- HADDAD, R.J. - Sickle-cell disease involvement of the hip and its surgical treatment. *Clin. Orthopaed.*, 55 : 135 - 149, 1967.
- HAHN, E.V. & GILLESPIE, E.B. - Sickle cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. *Arch. Intern. Med.*, 39 : 233 - 254, 1927.
- HALLOCK, J.A.; DAVID, E. & MARSHALL, L. - Pneumococcal infection in sickle cell anemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 212 : 629, 1970.
- HELLER, P. - Hemoglobins and heredity. Sickle cell anemia. *Postgrad. Med.*, 43 : 91 - 94, 1968.
- HERMETO, A. & PENA SOBRINHO, O. - Incidência da drepanocitose (Sickle cell trait) em Belo Horizonte (Resumo). *Brasil Médico*, 59 : 311, 1945.
- HERRICK, J.B. - Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Intern. Med.*, 6 : 517 - 521, 1910.
- HIGGINS, W.H. JR. - The heart in sickle cell anemia. *Sth. Med. J. (Bgham., Ala.)*, 42 : 39 - 44, 1949.
- HOOK, E.W.; CAMPBELL, C.G.; WEENS, H.S. & COOPER, G.R. - Salmonella osteomyelitis in patients with sickle cell anemia. *New Engl. J. Med.*, 257 : 403 - 407, 1957.
- HUCK, J.G. - Sickle cell anemia. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 34 : 335 -

- 344, 1923.
- HUGHES, J.G.; DIGGS, L.W. & GILLESPIE, C.E. - The involvement of the nervous system in sickle-cell anemia. *J. Pediat.*, 17 : 166 - 184, 1940.
- IBIAMA, A.A. & ARHAVWARIEN, E.D. - Sickling and urinary leucocyte excretion rate in Nigerian subjects. *West. Afr. Med. J.*, 19 : 158 - 159, 1970.
- INGRAM, V.M. - Gene mutations in human haemoglobin : the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature*, 180 : 326 - 328, 1957.
- JANERICH, D.T.; KELLY, J.H.; ZIEGLER, F.D.; SELVIN, S.; PORTER, I.H.; ROBINSON, J.B. & HERDMAN, R.C. - Age trends in the prevalence of the sickle cell trait. *Hlth Serv. Reports*, 88 : 804-807, 1973.
- JELLIFFE, D.B. - Sickle-cell disease : review of literature with report of two cases of sickle-cell anaemia in Nigerian children. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 46 : 169 - 184, 1952.
- JENSEN, W.N.; RUCKNAGEL, D.L. & TAYLOR, W.J. - *In vivo* study of the sickle-cell phenomenon. *J. Lab. Clin. Med.*, 56 : 854 - 865, 1960.
- JERNIGAN, J.P.; COOLEY, J.C.; PETERSON, W.L. & ENGEL, C.E. - Splenic infarcts associated with hypoxia. *J. Aviation Med.*, 26 : 29-34, 1955.
- JOANNIDES, TH. - Lésions du fond de l'oeil dans un cas de drépanocytose. *J. Genet. Hum.*, 15 : 232 - 233, 1966.
- JOHNSON, A.; DAVIS, T.W.; FERGUSON, A.D. & SCOTT, R.B. - Studies in sickle-cell anemia. XXXII Roentgenographic aspects of osseous changes. *Med. Ann. D.C.*, 36 : 651 - 654, 1967.
- JONES, S.R.; BINDER, R.A. & DONOWHO, E.M. Jr. - Sudden death in sickle-cell trait. - *New Engl. J. Med.*, 282 : 323 - 325, 1970.
- KABAKOW, B.; VAN WEIMOKLY, S.S. & LYONS, H.A. - Bilateral central retinal artery occlusion. *Arch. Ophthalm.*, 54 : 670 - 676, 1955.
- KABINS, S.A. & LERNER, C. - Fulminant pneumococcemia and sickle cell anemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 211 : 467 - 471, 1970.
- KEITEL, H.G.; THOMPSON, D. & ITANO, H.A. - Hyposthenuria in sickle cell anemia : a reversible renal defect. *J. Clin. Invest.*, 35 : 998 - 1007, 1956.

- KENNEDY, J.J. & COPE, C.B. - Intraocular lesions associated with sickle-cell disease. *Arch. Ophtal.*, 58 : 163 - 168, 1957.
- KLINEFELTER, H.F. - The heart in sickle cell anemia. *Amer. J. Med. Sci.*, 203 : 34 - 51, 1942.
- KONOTEY-AHULU, F.I.D. - Anaesthetic deaths and the sickle - cell trait. *Lancet*, 1 : 267 - 268, 1969 .
- KONOTEY-AHULU, F.I.D. - Mental nerve neuropathy : a complication of sickle-cell crisis. *Lancet*, 2 : 388, 1972 .
- KRAFT, E. & BERTEL, G. - Sickle cell anemia. Case report with unusual roentgen findings. *Amer. J. Roentgenol.*, 57 : 224 - 231, 1947.
- KUNZ, H.W.; PRATT, E.L., MELLIN, G.W. & CHEUNG, M.W. - Impairment of urinary concentration in sickle cell anemia. *Pediatrics*, 13: 352 - 356, 1954.
- LAROCHE, CL.; CAQUET, R. & GREMER, G. - Une localisation atypique d'ostéonécrose drépanocytaire. *Sem. Hôp. Paris*, 43 : 1502 - 1505, 1967.
- LEGANT, O. & BALL, R.P. - Sickle cell anemia in adults : Roentgenographic findings. *Radiology*, 51 : 665 - 675, 1948.
- LEGRAND, J.L. & LEGRAND, C.L. - L'anémie à hématies falciformes chez l'enfant indigène du Bas-Congo. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 31 : 207 - 234, 1951.
- LEGRAND, J.L. & LEGRAND, C.L. - L'anémie à hématies falciformes en Afrique Noire. *Sang.*, 23 : 580 - 588, 1952.
- LEGRAND, J.L. & LEGRAND, C.L. - Notes complémentaires sur la drépanocytose. II-Sicklémie et anémie par ankylostomiase. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 38 : 55 - 56, 1958.
- LEHMANN, H. - Sickle-cell anaemia and sickle-cell trait as homo and heterozygous gene-combinations. *Nature*, 167 : 931 - 933, 1951.
- LEIGHT, L.; SNIDER, T.H.; CLIFFORD, G.O. & HELLEMS, H.K. - Hemodynamic studies in sickle cell anemia. *Circulation*, 10 : 653 - 662, 1954.
- LICHTMAN, H.; SHAPIRO, H.; GINSBERG, V. & WATSON, J. - Splenic hyperfunction in sickle cell anemia. *Amer. J. Med.*, 14 : 516, 1953.
- LISKER, R. - Distribution of abnormal hemoglobins in Mexico. In: Genetical, functional and physical studies of hemoglobin. Edited by Arends, Bems and Nagel. S.Karger, Basel, 1971. *Apud* SERJEANT, G.R., 1974, *op. cit.*

- LIVINGSTONE, F.B. - The distribution of the sickle cell gene in Liberia. *Amer. J. Hum. Genet.*, 10 : 33 - 41, 1958.
- LIVINGSTONE, F.B. - Population genetics and population ecology. *Amer. Anthrop.*, 64 : 44 - 53, 1962.
- LOUDERBACK, A.L.; YOHNE, Y.; FONTANA, A. & NATLAND, M. - Clinical evaluation of a rapid screening test for sickle cell trait (S-) and sickle cell anemia (SS). *Clin. Chem.*, 20 : 761-764, 1974.
- MASON, V.R. - Sickle cell anemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 79 : 1318 - 1320, 1922.
- MAHMOOD, A. - The slide test for sickling. A comparison of techniques. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 61 : 736 - 738, 1967.
- MARTINEZ, M.; SHARMA, T.C.; MACDONALD, G. & SMYTH, N.P.D. - Operative management of priapism secondary to sickle cell trait. *Arch. Surg.*, 98 : 81 - 82, 1969.
- MCCRORY, W.W.; GOREN, N. & GORNFELD, D. - Demonstration of impairment of urinary concentration ability, or "pitressin resistance" in children with sickle-cell anemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 86 : 512 - 513, 1953.
- MCCORMICK, W.F. & KASHGARIAN, M. - Abnormal hemoglobins V. Age at death of patients with sickle cell trait. *Amer. J. Hum. Genet.*, 17 : 101 - 103, 1965.
- MCCURDY, P.R. - Abnormal hemoglobins and pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 90 : 891 - 896, 1964.
- MELLO, A.R. De; GUIMARÃES, E.L. & GUARINO, D. - Manifestações nervosas da eritrofalcemia ativa. *J. Bras. Neurol.*, 7 : 223-245, 1955.
- MELO, J.M. - Comentarios acerca de la difusión de la hemoglobina S en Portugal y probablemente en la Península. *Sangre*, 11:383 - 394, 1966.
- MENDONÇA, J.M. - Meniscocitemia - sua freqüência no Brasil : resultado em 1045 pesquisas. *Brasil Médico*, 41 : 382-384, 1942.
- MILLER, G.J. & SERJEANT, G.R. - An assessment of lung volumes and gas transfer in sickle-cell anaemia. *Thorax*, 26 : 309 - 315, 1971.
- MOSER, K.M. & SHEA, J.G. - The relationship between pulmonary infarction, cor pulmonale and the sickle states. *Amer. J.*

- Med.*, 22 : 561 - 570, 1957.
- MOTULSKY, A.G. - Hereditary red cell traits and malaria. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 13 : 147 - 158, 1964.
- MURAYAMA, M. - Tertiary structure of sickle cell hemoglobin and its functional significance. *J. Cell Physiol.*, 67 : 21 - 31, 1966.
- NEEL, J.V. - The clinical detection of the genetic carriers of inherited disease. *Medicine*, 26 : 115 - 153, 1947.
- NEEL, J.V. - The inheritance of sickle cell anemia. *Science*, 110 : 64 - 66, 1949.
- NEEL, J.V.; WELLS, I.C. & ITANO, H.A. - Familial differences in the proportion of abnormal hemoglobin present in the sickle cell trait. *J. Clin. Invest.*, 30 : 1120 - 1124, 1951.
- NG, M.L.; LIEBMAN, J.; ANSLOVAR, J. & GROSS, S. - Cardiovascular findings in children with sickle cell anemia. *Dis. Chest.*, 52 : 788 - 799, 1967.
- NICHOLS, S.D. - Splenic and pulmonary infarction in a negro athlete. *Rocky Mountain Med. J.*, 65 : 49 - 50, 1968.
- NOSNY, P.; PERQUIS, P.; SAGNET, H. & FILLAUDEAU, G. - L'ostéonécrose de la tête fémorale chez le drépanocytaire, a propos de 9 observations. *Med. Trop.*, 30 : 83 - 90, 1970.
- NUNAM, B.F.⁹ - Aspectos clínicos da drepanocitose na infância. Est. Gráficos Santa Maria, Belo Horizonte, 1949. *Apud MELLO et al.*, 1955, *op. cit.*
- ORSINI, A.; PIERRON, H.; HEBREARD, J.; VOVAN, L.; UNAL, D. & DELIRE, M. - Le syndrome méphrotique au cours de la drépanocytose (coïncidence ou relation de cause à effet?). *Mars. Med.*, 106: 1011 - 1020, 1969.
- OWREN, P.A. - Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the "Hemolytic Crisis". *Blood*, 3 : 231 - 249, 1948.
- PADILLA, F.; BROMBERG, P.A. & JENSEN, W.N. - The sickle-unsickle cycle : A cause of cell fragmentation and deformation. *J. Lab. Clin. Med.*, 72 : 1000, 1968.
- PASTORE, R.A.; ANDERSON, J.W. & HERMAN, R.H. - Anterior and posterior hypopituitarism associated with sickle cell trait. *Ann. Intern. Med.*, 71 : 593 - 598, 1969.
- PAULING, L.; ITANO, H.A.; SINGERS, S.J. & WELLS, I.C. - Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*, 110 : 543-548, 1949.

- PETCH, M.C. & SERJEANT, G.R. - Clinical features of pulmonary lesions in sickle cell anaemia. *Brit. Med. J.*, 2 : 31, 1970.
- PITCOCK, J.A.; MUIRHEAD, E.E.; HATCH, F.E.; JOHNSON, J.G. & KELLY, B. J. - Early renal changes in sickle cell anemia. *Arch. Path.*, 90 : 403 - 410, 1970.
- POCHEDLY, C. & ENTE, G. - Effects of sickle cell disease on the skeletal system of children. *Clin. Med.*, 76 : 16, 1969. *Apud* SERJEANT, G.R., 1974, *op. cit.*
- PONS, J.A. & OMS, M. - Incidência del rasgo meniscocítico (Eritrocitos semilunares) en Puerto Rico. *Bol. Asoc. Med. P. Rico*, 26 : 367 - 371, 1934.
- PORTNOY, B.A. & HERION, J.C. - Neurological manifestations in sickle cell disease. *Ann. Inter. Med.*, 76 : 643 - 652, 1972.
- RAMALHO, A.S. & BEIGUELMAN, B. - Sickle cell trait and tuberculosis. *Ciência e Cultura*, 29 : 1149 - 1151, 1977.
- RAO, C.R. - *Advanced statistical methods in biometric research*. John Wiley and Sons, Inc., New York, USA, 390 p., 1952.
- RAPER, A.B. - Sickle cell disease in Africa and America - A comparison. *J. Trop. Med. Hyg.*, 53 : 49 - 53, 1950.
- RAPER, A.B. - Malaria and the sickling trait. *Brit. Med. J.*, 1 : 1186 - 1189, 1955.
- RAPER, A.B. - Sickling in relation to morbidity from malaria and other diseases. *Brit. Med. J.*, 1 : 965 - 966, 1956.
- RAPER, A.B. - Further observations on sickling and malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 53 : 110 - 117, 1959.
- REYNOLDS, J. - A re-evaluation of the "fish vertebra" sign in sickle cell hemoglobinopathy. *Amer. J. Roentgenol.*, 97 : 693 - 706, 1966.
- ROBBINS, S.L. - *Patologia* [Tradução em português da 3ª edição inglesa da W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1967], Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1440 p., 1969.
- ROBERTS, A.R. & HILBURG, L.E. - Sickle cell disease with salmonella osteomyelitis. *J. Pediat.*, 52 : 170 - 175, 1958.
- ROSENBLUM, R.; KABAKOW, B.; LICHTMAN, H. & LYONS, H.A. - Sickle cell trait and disease in pulmonary tuberculosis. *Arch. Intern. Med.*, 95 : 540 - 542, 1955.
- ROSSI-ESPAGNET, A.; NEWELL, K.W.; MacLENNAN, R.; MATHISON, J.B. & MANDEL, S.P.H. - The relationship of sickle cell trait to variations in blood pressure. *Amer. J. Epidemiol.*, 88 : 33-

- 44, 1968.
- ROTTER,R.; LUTTGENS,W.F.; PETERSON,W.L.; STOCK,A.E. & MOTULSKY, A.G. - Splenic infarction in sickle cell anemia during airplane flight : pathogenesis, hemoglobin analysis and clinical features of six cases. *Ann. Intern. Med.*, 44 : 257-269, 1956.
- ROY,D.N. & CHAUDHURI,S.K.R. - Sickle-cell trait in the tribal population in Madhya Pradesh and Orissa (India). *J. Ind. Med. Ass.*, 49 : 107 - 112, 1967.
- RYAN,T.J.; O'CONNOR,T.F.; McCURDY,P.R. & KATZ,S. - Sickle cell trait and tuberculosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 81 : 546-549, 1960.
- RYWLIN,A.M. & BENSON,J. - Massive necrosis of the spleen with formation of a pseudocyst. Report of a case in a white man with sickle cell trait. *Amer. J. Clin. Path.*, 36 : 142-150, 1961.
- SALZANO,F.M.; DA ROCHA,F.J. & TONDO,C.V. - Hemoglobin types and gene flow in Porto Alegre, Brazil. *Acta Genet. Base.*, 18 : 449 - 457, 1968.
- SCHENK,E.A.- Sickle cell trait and superior longitudinal sinus thrombosis. *Ann. Intern. Med.*, 60 : 465 - 470, 1964.
- SCHLITT,L. & KEITEL,H.G. - Pathogenesis of hyposthenuria in persons with sickle cell anemia or the sickle cell trait. *Pediatrics*, 26 : 249 - 254, 1960.
- SCIENTIFIC SUBROUTINE PACKAGE (1130-CM-02X) *Programmer's Manual*, IBM, New York, USA, 167p., 1962
- SCRIVER,J.B. & WAUGH,T.R. - Studies on a case of sickle cell anemia. *Canad. Med. Ass. J.*, 23 : 375 - 380, 1930.
- SERJEANT,G.R.; SERJEANT,B.E. & MILNER,P.F. - The irreversibly sickled cell, a determinant of haemolysis in sickle cell anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 17 : 527 - 533, 1969.
- SERJEANT,G.R. - Irreversibly sickle cells and splenomegaly in sickle cell anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 19 : 635, 1970.
- SERJEANT,G.R. & GUERI,M. - Sickle cell trait and leg ulceration. *Brit. Med. J.*, 1 : 820, 1970.
- SERJEANT,G.R. - *The clinical features of sickle cell disease*. American Elsevier Publishing Co., Inc., New York, USA, 357 p., 1974.
- SILVA,E.M.Da - Estudos sobre índice de sickle cell anemia. *Med. Inst. Oswaldo Cruz*, 42 : 315 - 340, 1945.

- SINGER, K.; MOTULSKY, A.G. & WILE, S.A. - Aplastic crisis in sickle cell anemia. *J. Lab. Clin. Med.*, 35 : 721 - 736, 1950.
- SINGER, K. & FISHER, B. - Studies on abnormal hemoglobins V. The distribution of type S (sickle cell) hemoglobin and type F (alkali resistant) hemoglobin within the red cell population in sickle cell anemia. *Blood*, 7 : 1216 - 1226, 1952.
- SMITH, E.W. & CONLEY, C.L. - Sicklemia and infarction of the spleen during aerial flight. Electrophoresis of the hemoglobin in 15 cases. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 96 : 35 - 41, 1955.
- SNEDECOR, G.W. & COCHRAN, W.G. - *Statistical methods*. The Iowa State University Press, Amer. Iowa, USA, 6th ed., 593 p., 1967.
- SONG, Y.S. - Hepatic lesions in sickle cell anemia. *Amer. J. Path.*, 33 : 331 - 351, 1957.
- SPROULE, B.J.; HALDEN, E.R. & MILLER, W.F. - A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants. *J. Clin. Invest.*, 37 : 486 - 495, 1958.
- STATIUS VAN EPS, L.W.S.; SCHOUTEN, H.; PORTE-WIPMAN, L.W. & BOUDIER, A.M.S. - The influence of red blood cell transfusions on the hyposthenuria and renal hemodynamics of sickle cell anemia. *Clin. Chem. Acta*, 17 : 449 - 461, 1967.
- STATIUS VAN EPS, L.W.S.; PINEDO-VEELS, C.; DE VRIES, G.H. & DE KONING, J. - Nature of concentrating defect in sickle - cell nephropathy. Microradioangiographic studies. *Lancet*, 1:450-451, 1970.
- SULLIVAN, B.H. - Danger of airplane flight to persons with sicklemia. *Ann. Intern. Med.*, 32 : 338 - 342, 1950.
- SYDENSTRICKER, V.P.; MULHERIN, W.A. & HOUSEAL, R.W. - Sickle cell anemia. Report of two cases in children, with necropsy in one case. *Amer. J. Dis. Child.*, 26 : 132 - 154, 1923.
- SYDENSTRICKER, V.P. - Further observations on sickle cell anemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 83 : 12 - 17, 1924.
- TALIAFERRO, W.H. & HUCK, J.G. - The inheritance of sickle - cell anaemia in man. *Genetics*, 8 : 594 - 598, 1923.
- THOMPSON, G.R. - Malaria and stress in relation to haemoglobins S and C. *Brit. Med. J.*, 2 : 976, 1963.
- THOMPSON, R.K.; WAGNER, J.A. & MacLEOD, C.M. - Sickle cell disease: report of a case with cerebral manifestations in the absence of anemia. *Ann. Intern. Med.*, 29 : 921 - 928, 1948.

- TODD, G.B.; SERJEANT, G.R. & LARSON, M.R. - Sensori-neural hearing loss in Jamaicans with SS disease. *Acta Otolaryngologia*, 76: 268 - 272, 1973.
- TOMLINSON, W.J. - A study of the circulation of the spleen in sickle cell anemia and sickle cell anemia. *Amer. J. Path.*, 21 : 877 - 887, 1945a.
- TOMLINSON, W.J. - Abdominal crises in uncomplicated sickle cell anemia. A clinico-pathologic study of 11 cases with a suggested explanation of their cause. *Amer. J. Med. Sci.*, 209: 722 - 741, 1945b.
- TONDO, C.V. & SALZANO, F.M. - Abnormal hemoglobins in a Brazilian negro population. *Am. J. Hum. Genet.*, 14 : 401 - 409, 1962.
- VANDEPITTE, J.M. - Sickle-cell anaemia in the Belgian Congo. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 46 : 460 - 461, 1952.
- VANDEPITTE, J.M. & DELAISSE, J. - Sicklémie et paludisme. Aperçu du problème et contribution personnelle. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 37 : 703 - 735, 1957.
- VOOGT, H.J. De - The treatment of priapism in sickle cell disease. *Trop. Geogr. Med.*, 20 : 187 - 190, 1968.
- WALTERS, J.H. & BRUCE-CHWATT, L.J. - Sickle-cell anaemia and falciparum malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 50 : 511 - 514, 1956.
- WALTERS, J.H. - Vascular occlusion in sickle-cell disease. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 51 : 647 - 649, 1958.
- WATSON, R.J.; BURKO, H.; MEGAS, H. & ROBINSON, M. - The hand-foot syndrome in sickle-cell disease in young children. *Pediatrics*, 31 : 975 - 982, 1963.
- WEISS, W. & STECHER, W. - Tuberculosis and the sickle cell trait. *Arch. Intern. Med.*, 89 : 914 - 922, 1952.
- WELLS, I.C. & ITANO, H.A. - Ratio of sickle-cell anemia hemoglobin to normal hemoglobin in sicklemics. *J. Biol. Chem.*, 188 : 65 - 74, 1951.
- WERTHAM, F.; MITCHELL, N. & ANGRIST, A. - The brain in sickle cell anemia. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 47 : 752 - 767, 1942.
- WHALLEY, P.J.; PRITCHARD, J.A. & RICHARDS, J.R. - Sickle cell trait and pregnancy. *J. Amer. Med. Ass.*, 186 : 1132 - 1135, 1963.
- WHALLEY, P.J.; MARTIN, F.G. & PRITCHARD, J.A. - Sickle cell trait and urinary tract infection during pregnancy. *J. Amer. Med. Ass.*, 189 : 903 - 906, 1964.

- WHITTEN, C.F. - Growth status of children with sickle cell anemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 102 : 355 - 364, 1961.
- WILCOXON, F. - *Biometrics Bull.*, 1 : 80, 1945. *Apud* SNEDECOR, G.W. and COCHRAN, W.G., -1967, *op. cit.*
- WINSON, T. & BURCH, G.E. - The electrocardiogram and cardiac state in active sickle cell anemia. *Amer. Heart J.*, 29 : 685-696, 1945a.
- WINSON, T. & BURCH, G.E. - Habitus of patients with active sickle cell anemia of long duration. *Arch. Intern. Med.*, 76 : 47 - 53, 1945b.
- WOLMAN, L. & HARDY, A.G. - Spinal cord infarction associated with the sickle cell trait. - *Paraplegia*, 7 : 282 - 291, 1970.
- WOODRUFF, A.W. - Sickle-cell anaemia with complicating coronary infarction. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 63 : 48, 1970.
- ZARAFONETIS, C.J.D.; McMASTER, J.D.; MOLTHAN, L. & STEIGER, W.A. - Apparent renal defect in sicklemic individuals. *Amer. J. Med. Sci.*, 232 : 76 - 82, 1956.

DESCRIÇÃO DAS RADIOGRAFIAS DE TÓRAX TIRADAS POR OCASIÃO DA INTERNAÇÃO DOS PACIENTES TUBERCULOSOS COM E SEM HEMOGLOBINA S.

Pacientes com Hemoglobina S.

Paciente nº 1

Comprometimento de ambos os pulmões. No lado direito os espaços intercostais se encontram aumentados em relação aos do lado oposto. À direita as lesões são mais restritas ao lobo superior, com a presença de uma linha reta, infraclavicular, compatível com a cisura média e uma provável atelectasia, com a presença de alguns broncogramas de ar. No terço médio existe a formação de grande quantidade de cistos, que podem sugerir a presença de bronquiectasia. No terço inferior há a presença de uma reação nodular exsudativa. A reação parece algo fibrótica, mas predomina o exsudato com nódulos. O coração está desviado acentuadamente para o lado esquerdo. No terço superior do pulmão esquerdo há uma grande área de cerca de 6 cm de diâmetro, compatível com perda de parênquima. No terço médio há uma reação do tipo nodular, atingindo a parte externa, com algumas áreas de prováveis cistos. Há uma reação pleural nos terços médio e superior, sendo possível a existência de líquido encistado.

Paciente nº 2

Deslocamento da traquéia para a direita. Comprometimento bilateral, mais acentuado à esquerda. No pulmão direito, cuja base mostra uma leve vicariância, nota-se um pequeno infiltrado exsudativo infraclavicular que se estende até a região axilar. No pulmão esquerdo a região apical mostra-se mais comprometida, com uma possível perda de parênquima, correspondendo a uns 5 cm de diâmetro. Há uma reação mais fibrótica nessa região apical do pulmão esquerdo e mais exsudativa na parte média e inferior do mesmo. Essa reação exsudativa é grande, confluyente, quase pneumônica, atingindo provavelmente a língula. Na região para-hilar parece haver outra perda de parênquima de cerca de 3 cm de diâmetro. No bordo externo do terço médio superior

esquerdo há, ainda, uma reação pleural.

Paciente nº 3

O pulmão direito mostra uma elevação do seu hilo, devido a uma reação fibrótica nodular do terço médio superior, com provável presença de duas cavernas. Uma das cavernas tem localização para-hilar superior, com 2,5 cm de diâmetro, enquanto a outra se situa um pouco mais para cima, próxima à região axilar infraclavicular, com cerca de 4 cm de diâmetro. A reação parece nodular na parte superior do terço médio, e infiltrativa, pouco exsudativa, na região inferior do terço médio e na base do pulmão direito. Existe, ainda, uma reação pleural média e inferior, com oclusão do seio costofrênico e horizontalização da cúpula diafragmática. O pulmão esquerdo parece mostrar a presença de uma formação cística, provavelmente cassoosa, de diâmetro aproximado de 2 cm, de localização retroclavicular mediana.

Paciente nº 4

Os dois pulmões estão comprometidos, mas com lesões mais intensas na metade superior esquerda. O ápice do pulmão direito apresenta reação nodular exsudativa, um pouco fibrótica, repuxando o hilo para cima. A parte média do pulmão direito mostra uma grande reação exsudativa micronodular com espessamento da linha cisural. O terço inferior também apresenta reação micronodular exsudativa, com a cúpula diafragmática elevada e retificada, aderência de pleura pericárdica, oclusão do seio costofrênico e presença de um provável derrame. O terço superior do pulmão esquerdo mostra uma reação nodular intensa, exsudativa, presença de broncogramas aéreos e um certo grau de fibrose que repuxa o hilo para cima. Os terços médio e inferior do pulmão esquerdo mostram uma reação micronodular exsudativa, mas com um maior arejamento e vicariância no terço inferior.

Paciente nº 5

Comprometimento maior do pulmão esquerdo. No pulmão direito há uma reação exsudativa um pouco fibrótica, localizada

no terço superior, mas as lesões predominam no lado esquerdo . Na parte média superior esquerda existe uma reação pouco exsudativa, na qual aparece uma cavidade infraclavicular bem delimitada, de cerca de 3,5 cm de diâmetro, com forma de raquete, cuja ponta, dirigida para a direção axilar, termina em uma aderência pleural. O hilo do pulmão esquerdo mostra-se congestionado e na área paracardíaca basal nota-se uma franca reação exsudativa micronodular, com a cúpula diafragmática mais elevada.

Paciente nº 6

Os dois pulmões estão bastante comprometidos com um predomínio maior à esquerda, mas com ambos os ápices tomados . Uma linha reta passando pela parte inferior do terço superior do pulmão direito leva a pensar em cisura horizontal elevada , delimitando uma área superior com grande tendência a hipoaeramento do lobo superior. Dentro dessa área de predomínio exsudativo, parece existir uma cavidade localizada no ângulo da clavícula com a região axilar, de diâmetro aproximadamente de 2 cm . Ao lado dessa região existe uma reação pleural. No terço médio desse pulmão aparecem lesões nodulares difusas, não confluentes, com o hilo deslocado para cima. O pulmão esquerdo apresenta os dois terços superiores com reação nodular, exsudativa, com deslocamento do hilo para cima. Parece haver, ainda, uma grande caverna, de localização retro e infraclavicular de 6 cm de diâmetro. No terço inferior, na região pericardíaca existe uma pequena reação exsudativa.

Paciente nº 7

No pulmão direito existe um certo grau de infiltração exsudativa nodular, de pequena intensidade na região média para-hilar, mas o maior comprometimento é o do pulmão esquerdo. Entretanto, o terço superior desse pulmão está relativamente pouco comprometido, com infiltrado exsudativo ligeiramente fibrótico, que se dirige do hilo para o ápice aparentemente preservado. Na região subclavicular média do pulmão esquerdo nota-se uma provável cavidade, com cerca de 2 cm de diâmetro. A região peri e para-hilar do pulmão esquerdo mostra uma grande

área pneumônica, que se irradia para todas as regiões, borrando o contorno cardíaco numa região principal, que deve corresponder à língula. O seio costofrênico do pulmão esquerdo se encontra livre, mas existe uma pequena elevação da cúpula diafragmática.

Paciente nº 8

Os dois pulmões estão comprometidos, mas as lesões predominam no esquerdo. No pulmão direito existe uma reação do tipo micronodular difusa, preservando uma pequena parte basal do terço inferior. O pulmão esquerdo mostra diminuição volumétrica com elevação da cúpula diafragmática e do hilo, havendo deslocamento da traquéia para esse lado. Esse pulmão apresenta uma opacidade densa paratraqueal superior esquerda, correspondendo, provavelmente, a uma área de atelectasia. Abaixo dessa área, na região infraclavicular externa, existe uma provável perda de parênquima medindo cerca de 6 cm de diâmetro. O restante desse pulmão mostra uma reação nodular difusa, grande reação pleural na base e o desaparecimento do seio costofrênico, compatível com um pequeno derrame.

Paciente nº 9

Comprometimento bilateral dos pulmões com predomínio à esquerda e deslocamento dos hilos para cima. O pulmão direito mostra uma lesão infraclavicular, algo fibrótica, com reação na cisura horizontal e predomínio exsudativo peri-hilar, mas com a presença de reação micronodular no restante do terço médio e no terço inferior. O pulmão esquerdo apresenta uma lesão exsudativa, nodular, algo fibrótica, que se estende do ápice para a base, preservando apenas uma pequena porção da base, com deslocamento do mediastino para esse lado. Na região infraclavicular externa existe a formação de um grande cisto de paredes finas, medindo cerca de 6 cm de diâmetro.

Paciente nº 10

Comprometimento bilateral dos pulmões com predomínio

à esquerda. Nesse lado existe um deslocamento do hilo (algo congesto) para cima e mostrando lesões que vão do ápice à base com menor intensidade no terço médio, do tipo nodular infiltrativo exsudativo. No pulmão direito, os dois terços inferiores se encontram comprometidos, com reação predominantemente exsudativa nodular no terço médio e micronodular no terço inferior, com o hilo também repuxado para cima.

Paciente nº 11

Apenas o pulmão direito mostra lesões que são do tipo micronodular infiltrativo exsudativo nos dois terços inferiores, com predomínio na região para-hilar. Nessa região existe a presença de uma conformação cística de 2 cm de diâmetro, que sugere perda de parênquima.

Paciente nº 12

Comprometimento unilateral do pulmão esquerdo e presença de uma escoliose dorsal com convexidade para a direita. Existe alguma vicariância do pulmão direito. O pulmão esquerdo mostra um deslocamento do hilo (algo congesto) para cima, com comprometimento exsudativo nodular e pleural do ápice, e presença de broncogramas aéreos. Na região supraclavicular desse pulmão aparece uma cavidade bem delimitada, de bordo anfractuoso, medindo cerca de 4,5 cm de diâmetro. No terço médio predomina reação nodular, exsudativa.

Paciente nº 13

Ambos os pulmões encontram-se quase que inteiramente comprometidos, com predomínio de lesões à esquerda e com ambos os hilos elevados. No terço superior do pulmão direito parece haver uma perda de parênquima apical e existe uma faixa exsudativa infraclavicular, limitada inferiormente pela cisura horizontal, provavelmente elevada, levando a pensar num processo atelectásico. O terço médio e inferior desse pulmão, a despeito de apresentar alguns nódulos, parece ser a área mais preservada, inclusive com um certo grau de vicariância. O pulmão esquerdo apresenta

uma reação mais nodular nos terços médio e superior, e predominantemente exsudativa na base, com elevação da cúpula diafragmática. O terço superior mostra uma área infra e retroclavicular, medindo cerca de 6 cm de diâmetro, compatível com perda de parênquima. A região hilar se encontra congesta, com a presença de dois nódulos calcificados. No terço inferior, na região mais lateral, parece haver outra cavidade medindo aproximadamente 3,5 cm de diâmetro.

Paciente nº 14

Comprometimento unilateral do pulmão direito, que apresenta lesões hilo-apicais e hilo-basais predominantemente exsudativas, algo nodulares e fibróticas no terço superior e de nódulos finos na parte inferior do terço médio e na parte superior do terço inferior. Há leve desvio da traquéia para a direita.

Paciente nº 15

Comprometimento unilateral do terço superior do pulmão direito, incluindo o ápice com uma reação exsudativa, nodular, algo fibrótica repuxando o hilo para cima. Na região supraclavicular, entre o segundo e terceiro arcos costais anteriores, existe uma aparente cavidade medindo cerca de 1,5 cm de diâmetro. O lado esquerdo se encontra vicariante.

Paciente nº 16

Os dois pulmões estão afetados com lesões mais intensas no lado direito. Nesse lado, abrangendo os dois terços superiores, existe uma reação nodular intensa, com a presença, no ápice, de uma provável caverna medindo cerca de 4,5 cm de diâmetro. Na região média do segundo arco costal anterior, aparece um cisto medindo cerca de 2,5 cm de diâmetro. O pulmão esquerdo mostra o terço superior menos comprometido que o direito, mas, mais comprometido que o terço médio ipsilateral, com reação tendendo a ser mais fibrótico-nodular. Na região compreendida entre o segundo e o terceiro arcos costais anteriores é provável, a presença de dois cistos, um superior, medindo cerca de 3 cm de

diâmetro, e outro, inferior, com 1,5 cm de diâmetro.

Paciente nº 17

Comprometimento bilateral dos pulmões, com predomínio de lesões no pulmão esquerdo. No lado direito existe uma reação pouco exsudativa, com alguns nódulos bem finos disseminados nos dois terços superiores, apesar de uma aparente vicariância deste lado. Há uma reação micronodular exsudativa acentuada no pulmão esquerdo, com um deslocamento da traquéia para esse lado. Esse pulmão apresenta uma consolidação no terço superior, compatível com uma atelectasia do lobo superior, no qual se notam alguns broncogramas aéreos. Na região infraclavicular axilar, existe uma área medindo cerca de 6,5 cm de diâmetro, compatível com perda de parênquima e, no terço médio, uma área para-hilar sugestiva de bronquiectasia. O terço inferior também mostra uma reação nodular paracardíaca, elevando a cúpula diafragmática para cima.

Paciente nº 18

O aspecto miliar bilateral dos pulmões sugere tratar-se, possivelmente, de lesão de disseminação hematogênica, predominante no pulmão esquerdo. O pulmão direito mostra na região infraclavicular mediana algumas linhas de aspecto fibrótico e com a presença no terço médio de uma reação mais exsudativa. O pulmão esquerdo apresenta na região para-hilar, predomínio de reação exsudativa, com a presença de uma cavidade de bordos nítidos, medindo cerca de 4 cm de diâmetro.

Paciente nº 19

Os dois pulmões apresentam lesões, mas elas predominam francamente no esquerdo. Há um certo grau de vicariância do pulmão direito, que mostra, apenas no seu terço médio, uma lesão exsudativa, predominantemente micronodular. O coração se encontra levemente deslocado para a esquerda, com o pulmão desse lado mostrando no terço superior retro e infraclavicular a presença de uma área grande, compatível com perda de parênquima, a

qual mede cerca de 4,5 cm de diâmetro. O hilo congesto está um pouco elevado. Na região média desse pulmão, existe, ainda uma reação nodular exsudativa e, em seu terço inferior, uma lesão francamente exsudativa, borrando o contorno cardíaco, com a cúpula diafragmática um pouco elevada.

Paciente nº 20

Comprometimento bilateral dos pulmões, sendo o esquerdo o mais afetado. O mediastino está mais deslocado para esse lado. Na parte lateral do terço médio do pulmão direito existe uma lesão exsudativa nodular e, logo abaixo dessa área, na parte média, um provável tuberculoma. O pulmão esquerdo apresenta um certo grau de fibrose apical, com a presença de uma cavidade infraclavicular medindo aproximadamente 6 cm de diâmetro. No terço médio desse pulmão aparece uma reação nodular, mais exsudativa na região para-hilar, exsudação essa que se torna mais abundante no terço inferior, borrando o contorno do coração.

Pacientes sem Hemoglobina S

Paciente nº 1

Os dois pulmões se encontram afetados com lesões do tipo nodular, exsudativo, mas elas predominam no pulmão esquerdo. O pulmão direito mostra um alargamento do mediastino no seu terço superior, sendo preservada apenas uma pequena área apical. A região infraclavicular externa apresenta lesão do tipo pneumônico, com provável cavidade com cerca de 2,5 cm de diâmetro. Os terços médio e inferior desse pulmão, embora também comprometidos, mostram menor frequência de nódulos e se encontram vicariantes em relação a todo o tórax. O pulmão esquerdo mostra grande comprometimento nodular e exsudativo não havendo praticamente área sã. Sua cúpula se encontra elevada e retificada, com desaparecimento do seio costofrênico, e presença provável de um pequeno derrame pleural.

Paciente nº 2

As lesões predominam no pulmão direito, principalmente na base, onde não se delimita mais, nem o seio costofrênico nem a cúpula diafragmática. Nesse pulmão parece haver, ainda, um pequeno derrame pleural, com reação exsudativa micronodular nos dois terços inferiores. Na sua região peri-hilar existe, aparentemente, uma cavidade de contorno anfractuoso com diâmetro aproximado de 3,5 cm. O pulmão esquerdo apresenta nos terços médio e inferior, na área para-hilar uma reação nodular fina.

Paciente nº 3

Ambos os pulmões se acham comprometidos com predomínio de lesões no lado esquerdo. O pulmão direito mostra, na altura do terço médio, uma reação fibrótica saindo do hilo pulmonar e indo até a periferia, com a provável presença de uma cavidade medindo cerca de 5 cm de diâmetro. Há um certo grau de vicariância no restante desse pulmão. O pulmão esquerdo apresenta uma grande área de rarefação superior, que parece ser um esvaziamento de mais da metade do mesmo. O terço inferior está coberto por um nível líquido, acima do qual parece haver uma pequena área com algum arejamento, área essa que, com o contorno do esvaziamento superior, mostra uma forma de meia lua, com aderência pleural.

Paciente nº 4

Os dois pulmões mostram um grande comprometimento, com reação apical bilateral, desvio da traquéia para o lado esquerdo. O único local mais arejado parece ser a base do pulmão esquerdo. O pulmão direito se encontra totalmente comprometido com reação exsudativa nodular, mais intensa em sua base, e com uma reação pleural em todo o seu contorno, incluindo a cúpula. Parece haver uma grande caverna infraclavicular na parte média do pulmão direito, medindo cerca de 7 cm de diâmetro. O pulmão esquerdo mostra reação nodular exsudativa no terço superior, com predomínio nodular no terço médio. Tanto o pulmão direito, quanto o seu parceiro, mostram os hilos repuxados para cima.

Paciente nº 5

Apenas o pulmão esquerdo apresenta lesões, com desvio da traquéia e mediastino para esse lado. Existe acentuada vicariância do pulmão contralateral. Todo o pulmão esquerdo apresenta lesões do tipo nodular exsudativa confluente, com prováveis bronquiectasias no terço superior. A sua base mostra uma reação exsudativa mais intensa, confluenta com componente nodular fino e com provável lesão de língua, borrando o contor no cardíaco. O seio costofrênico está apagado, com derrame pleural pequeno e cúpula diafragmática elevada. Existe um componen te pleural difuso, com pinçamento de costelas e o aspecto geral é, praticamente, de um fibrotórax.

Paciente nº 6

O pulmão direito apresenta um deslocamento para cima do seu hilo e da cisura horizontal e uma opacidade do tipo pneumônica, possivelmente dos segmentos posterior e anterior do lobo superior direito, com o ápice aparentemente preservado . Nesse mesmo pulmão existem lesões nodulares basais de pequena intensidade. O terço médio do pulmão esquerdo apresenta lesões infiltrativas micronodulares.

Paciente nº 7

Ambos os pulmões mostram os ápices comprometidos. Os terços superiores dos pulmões esquerdo e direito, acima e abaixo da clavícula, apresentam reação exsudativa, algo fibrótica , nodular, confluenta, isomórfica, com maior intensidade à esquerda. Parece haver a formação de um cisto retroclavicular esquerdo e outro infraclavicular direito, ambos medindo, aproximada - mente, 3 cm de diâmetro.

Paciente nº 8

Desvio da traquéia para a esquerda. O pulmão esquerdo está mais comprometido, estando o seu ápice mais lesado, com reação fibrótica e exsudativa, sugerindo um processo atelectásico do lobo superior, com reação pleural. O hilo está deslocado

para cima. Há um deslocamento do coração para o lado esquerdo, com vicariância do pulmão direito e aparecimento de bordos vertebrais à direita. Na região infraclavicular direita, próxima ao mediastino, parece haver uma formação cística de cerca de 2,5 cm de diâmetro.

Paciente nº 9

Comprometimento bilateral dos pulmões, porém mais acentuado no pulmão direito. Esse pulmão mostra o ápice mais comprometido, repuxamento do hilo para cima e provável cavidade de localização retro e infraclavicular, medindo cerca de 4 cm de diâmetro. No terço superior a reação é predominantemente exsudativa, enquanto que, no terço médio ela é micronodular. O pulmão esquerdo apresenta micronódulos nos seus dois terços superiores, com pequeno comprometimento exsudativo. Os terços inferiores de ambos os pulmões parecem livres.

Paciente nº 10

No pulmão direito parece haver alguns pequenos nódulos no terço superior, mas o pulmão esquerdo está mais comprometido, inclusive com um leve deslocamento do mediastino para o lado esquerdo. Nesse pulmão nota-se a presença de pequenos nódulos na parte inferior do terço superior, no terço médio e na parte superior do terço inferior, com formação de três cavidades no terço médio superior, duas medindo 2 cm de diâmetro e uma com 1 cm de diâmetro. A reação é predominantemente exsudativa nodular.

Paciente nº 11

Reação fibrótica, algo exsudativa na base do pulmão esquerdo. O lobo superior direito está mais lesionado que o esquerdo. Naquele lobo nota-se a presença de 3 ou 4 possíveis cavidades, de 2 a 5 cm de diâmetro e no terço basal há formação de alguns nódulos. O hilo do lado direito se encontra repuxado para cima. Existe uma certa vicariância do pulmão direito e um deslocamento do mediastino para a esquerda, pois não é possível a de-

limitação do bordo cardíaco. No pulmão esquerdo, em que há predomínio das lesões, notam-se várias linhas fibróticas que atingem o ápice, parecendo haver a formação de uma cavidade de cerca de 2 cm de diâmetro, na região infraclavicular. No terço médio desse pulmão existem apenas alguns nódulos. O seio costofrênico não se encontra livre. Existe um nível de líquido atingindo o quinto pulmónar inferior esquerdo, com retificação da área cardíaca nessa altura. Essa imagem sugere uma sínfise pleural do mediastino, pericárdica e costal, com tração do coração e mediastino para a esquerda.

Paciente nº 12

Os dois pulmões estão comprometidos, mas o esquerdo está mais lesado, com vicariância do direito, que mostra lesões infiltrativas na parte média, a qual se prolonga até o bordo axilar. Na região basal direita há também ocorrência de um infiltrado exsudativo pequeno, mais adjacente ao mediastino. O mediastino e o coração estão deslocados para a esquerda, o que leva a pensar em fibrose no pulmão esquerdo, que apresenta, ainda, perda de parênquima apical e subpical (provável caverna de 2 cm de diâmetro), possível caverna infraclavicular de aproximadamente 5 cm de diâmetro, intensa reação pleural no ápice e pequena reação pleural na base. O terço médio do pulmão esquerdo está tomado por uma reação infiltrativa exsudativa nodular, talvez um pouco fibrótica, e a parte basal por uma reação predominantemente exsudativa, borrando o contorno cardíaco.

Paciente nº 13

Ambos os pulmões estão afetados, com predomínio de lesões à esquerda. O pulmão direito, a despeito de possuir nodulações disseminadas por quase todo o seu parênquima, e poupando apenas um sexto de sua área, que coincide com a área basal, encontra-se relativamente bem preservado e, inclusive, vicariante, com uma quase herniação no terço inferior. O mediastino acha-se deslocado para a esquerda e o pulmão desse lado mostra uma reação nodular nos dois terços superiores e uma de nodulação mais fina no terço inferior. o hilo pulmonar esquerdo mostra-se borra

do e deslocado para cima. No terço superior do pulmão esquerdo nota-se, ainda, a presença de uma provável cavidade abaixo da clavícula, medindo cerca de 7,5 cm de diâmetro.

Paciente nº 14

Os dois pulmões mostram lesões disseminadas com predomínio à esquerda e comprometimento dos ápices, que repuxam os hilos para cima. No terço superior do pulmão direito nota-se lesão exsudativa produtiva difusa nodular que vai se esvaecendo - na direção dos terços inferiores, e provável presença de duas cavernas: uma infraclavicular, com aproximadamente 4 cm de diâmetro, e outra, mais abaixo, com cerca de 2 cm de diâmetro. O pulmão esquerdo mostra uma nítida diminuição volumétrica, com deslocamento da traquéia e do mediastino para esse lado, além de uma elevação acentuada da cúpula diafragmática com uma sínfise pleural entre esta e o gradeado costal. Existe, provável derrame pleural ocluindo o seio costofrênico. No terço superior do pulmão esquerdo as lesões são do tipo exsudativo produtivo nodular, com presença de uma provável caverna subclavicular, com cerca de 6 cm de diâmetro. Os terços médio e inferior apresentam reações mais nodulares, e presença de reação pleural.

Paciente nº 15

Nota-se escoliose de convexidade para a esquerda, com desvio da traquéia para a direita e comprometimento bilateral dos pulmões, mais acentuadamente do direito. Esse pulmão, bastante comprometido no seu terço superior, apresenta uma provável caverna com 4 cm de diâmetro, de localização retroclavicular, e uma reação exsudativa nodular nos terços médio e superior, algo fibrótica no último, deslocando o hilo para cima. O pulmão esquerdo mostra uma acentuada vicariância, mas com lesão exudativa micronodular no seu terço médio mais lateral.

Paciente nº 16

Ambos os pulmões estão comprometidos, com predomínio de lesões no pulmão direito. Esse pulmão mostra no terço infe-

rior e em parte do terço médio uma reação do tipo pneumônica, francamente exsudativa, pouco nodular. Tendo em vista o comprometimento hilar, repuxado para baixo, deve haver uma provável atelectasia. A base do pulmão direito apresenta, ainda, uma grande cavitação de cerca de 6 cm de diâmetro e um certo comprometimento pleural, embora o seio costofrênico se mostra visível. O pulmão esquerdo apresenta uma reação também do tipo pneumônica no terço médio, com grande componente exsudativo, aparecendo inferiormente o contorno de dois cistos superpostos, para-hilares, medindo 3,5 e 2 cm de diâmetro, e um grau moderado de vicariância no restante desse pulmão.

Paciente nº 17

Predomínio de lesões no pulmão direito, principalmente na região apical, do tipo exsudativo produtivo. Abaixo da clavícula direita nota-se uma pequena área exsudativa de consolidação. De uma maneira geral, a reação superior direita, embora exsudativa, é algo fibrótica, com repuxamento do seu hilo para um nível superior ao do pulmão esquerdo, com provável perda volumétrica. No lado esquerdo, na região hilar, existe uma pequena reação exsudativa produzindo um aspecto de banda presidencial. Isso pressupõe a existência de lesão caseosa que se disseminou.

Paciente nº 18

Os hilos estão aparentemente um pouco mais proeminentes e a cúpula diafragmática à esquerda está um pouco mais elevada, com uma certa reação paracardíaca nesse lado. O diagnóstico original foi de tuberculose ganglionar.

Paciente nº 19

Ambos os pulmões se encontram lesados com reação do tipo nodular exsudativa, mas o pulmão direito está mais afetado. O ápice desse pulmão está comprometido com uma lesão nodular mais fina que nos terços médio e inferior. Na parte inferior do terço médio parece haver uma reação pleural, com líquido encistado que atinge a linha cisural média, indo até quase

o hilo. O terço inferior direito, mais comprometido que os anteriores, apresenta, também, provavelmente, outro nível líquido encistado, fazendo desaparecer a cúpula e o seio costofrênico, dando, juntamente com a linha cisural, a forma de um círculo. O pulmão esquerdo mostra o seu terço superior menos comprometido que o terço controlateral, mas com os mesmos tipos de lesões já descritas. O terço médio desse pulmão mostra a formação de uma cavidade na região para-hilar medindo cerca de 4 cm de diâmetro, ao lado de uma área mais externa de maior opacidade. O terço inferior apresenta igualmente lesões do tipo nodular exsudativa.

Paciente nº 20

Comprometimento bilateral dos pulmões, com hilos elevados, maior afecção do pulmão esquerdo, com um leve desvio do mediastino para esse lado e uma certa vicariância do pulmão direito. A região apical do pulmão direito mostra apenas uma reação fibro-exsudativa. O pulmão esquerdo apresenta uma lesão do tipo exsudativa, nodular no terço superior com uma possível cavidade na região infraclavicular, para-mediastinal, medindo cerca de 2,5 cm de diâmetro. Aparentemente, a cúpula desse lado se encontra mais elevada que a do lado direito.