

UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE
CAMPINAS

BC/9225
IB/81071

MESTRADO

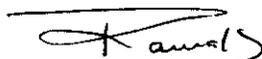
INSTITUTO DE BIOLOGIA

1988

RAQUEL RIBEIRO GOMES

TESE DE MESTRADO

Este exemplar corresponde à redação final da
Tese defendida pela candidata Raquel Ribeiro Gomes
e aprovada pela Comissão Julgadora


12/02/88

ESTUDO MÉDICO DA HEMOGLOBINOPATIA SC EM
NEGRÓIDES PAULISTAS

Orientador: Prof. Dr. Antônio Sérgio Ramalho

Departamento de Genética Médica da
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

for

Classif.	T
Autor	G 585e
V.	Ex.
Combo BC/	90225
IB	782

cm 000 302 056

18/ 81071
24 9225

1 - 11/11/11

Tese realizada no Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas , com Bolsa de Mestrado da CAPES e com auxílio do CNPq , através do Programa Integrado de Genética (Processo Nº 406.683/84 -PIG V) e apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do título de Mestre em Ciências .

Campinas , SP - 1988

Aos meus pais e esposo.

AGRADECIMENTOS

- Prof.Dr.Antônio Sérgio Ramalho, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
- Profa. Dra. Christine Hackel ,Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
- Prof.Dr.Luís Alberto Magna , Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp .
- Prof. Dr.Rolf Dieter Illg, Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia da Unicamp.
- Prof. Dr. Walter Pinto Jr., Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
- Prof. Dr. Bernardo Beiguelman , Pró-reitor de Pós -graduação da Universidade Estadual de Campinas.
- Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa , Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto,USP.
- aos Professores da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp ,especialmente à Dra.Sara Teresinha O. Saad ;
- aos Funcionários do setor de Hematologia do Departamento de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.
- aos Funcionários do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, especialmente à Sra. Sônia Aparecida A. dos Santos e à Srta.Maria Cláudia Furlan.
- aos meus colegas pós-graduandos , que muito cooperaram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

	Página
I-INTRODUÇÃO	
I-1 A hemoglobina S _____	01
I-2 A hemoglobina C _____	07
I-3 A hemoglobinopatia SC _____	09
II-OBJETIVOS _____	13
III-CASUÍSTICAS E MÉTODOS _____	15
IV- RESULTADOS _____	21
V- DISCUSSÃO _____	31
VI- RESUMO E CONCLUSÕES _____	41
VII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	44

I-INTRODUÇÃO

I.1-A HEMOGLOBINA S

A hemoglobina S difere da hemoglobina A ($Hb = \alpha_2 \beta_2$) apenas pelo resíduo de aminoácido da posição número seis das cadeias β , por apresentar a valina no lugar do ácido glutâmico (INGRAN, 1957). Essa simples substituição de um aminoácido altera drasticamente as propriedades físico-químicas da hemoglobina S, conferindo-lhe uma migração eletroforética mais lenta em pH alcalino, menor solubilidade e, sobretudo, a capacidade de as suas moléculas, quando desoxigenadas, agregarem-se, formando cristalóides (fibras de hemoglobina S) que fazem com que a hemácia assuma a forma que lembra uma foice. Esse fenômeno da falcização ou falciformação das hemácias é a base de toda a fisiopatogenia da hemoglobinopatia S (SERJEANT, 1974).

Do exposto, é fácil deduzir que a mutação que deu origem à hemoglobina S alterou o códon GAG, que codifica o ácido glutâmico da posição β^6 , para GTG, que codifica a valina, originando uma hemoglobinopatia hereditária do tipo estrutural. Essa pequena alteração da sequência nucleotídica do gene da globina β , localizado no braço menor do cromossomo 11, também suprimiu os sítios de clivagem do DNA por algumas enzimas de restrição, permitindo o reconhecimento do gene β^S pela técnica do DNA recombinante (SOUTHERN, 1975). Isso tem sido atualmente de grande utilidade no diagnóstico pré-natal da hemoglobina S, tratando-se o DNA genômico obtido a partir de células nucleadas do embrião pelas enzimas de ação restrita DdeI ou MstII (GEEVER et al., 1981; CHANG e KAN, 1982).

A falcização das hemácias é desencadeada ,in vivo , por hipóxia ,ou por outros processos, como a estase sangüínea , a acidose , a desidratação e as infecções. Trata-se de um fenômeno reversível,mas, após sucessivas deformações, a célula permanece irreversivelmente falcizada (SERJEANT ,1974).

As hemácias dos homozigotos do gene β^s apresentam , em decorrência do seu grande conteúdo de hemoglobina S, um alto potencial de falcização , manifestando esses homozigotos uma doença conhecida como anemia falciforme . Trata-se de uma anemia hemolítica crônica , rica em sinais e sintomas decorrentes de hemólise , de obstrução de vasos sangüíneos e de acúmulo de hemácias falcizadas em órgãos.

A hemólise constante , de moderada intensidade, é devida à destruição das hemácias falciformes no sistema retículo-endotelial do baço e outros órgãos. A acentuada rigidez dessas células também favorece a sua destruição no sistema microcapilar. Nesses períodos de hemólise moderada , os pacientes são oligossintomáticos, apresentando níveis de hemoglobina em torno de 8g/dl(período estável). Raramente, no entanto, devido a um súbito aumento da destruição das hemácias falciformes, ocorrem períodos de agravamento da doença, traduzidos por crises hemolíticas agudas, nas quais os níveis de hemácias caem para cerca de um a dois milhões por mm^3 de sangue, aparecendo icterícia do tipo hemolítico, febre e vômitos biliares.

Como conseqüência da hemólise contínua , existe uma hipertrofia e hiperplasia compensatórias do sistema hematopoiético, fazendo com que a medula óssea se torne hipercelular , permanecendo ativa nos ossos longos, nas costelas e , por vezes , nos pequenos ossos das mãos e dos pés .Essa hiperatividade da medula pode levá-la à exaustão temporária ,resultando numa crise aplástica.

No crânio ocorre um alongamento da *díploe*, com afastamento da tábua externa e osteoporose granular, mais evidente na região parietal, mostrando mais raramente o aspecto radiológico de "pelos eriçados" (COCKSHOTT, 1963; DIGGS, 1967; JOHNSON et al., 1967). As vértebras podem mostrar-se achatadas ou com perfil acentuadamente bicôncavo, lembrando vértebras de peixe, apresentando ainda, osteoporose e trabeculado vertical. Já nos ossos longos, a expansão da medula óssea determina alargamento da cavidade medular, com afinamento da camada cortical (DIGGS et al., 1937; REYNOLDS, 1966; JOHNSON et al., 1967)

Outras conseqüências importantes da alteração da forma e da rigidez das hemácias falcizadas são as oclusões microvasculares, responsáveis por vários sinais e sintomas da anemia falciforme. Esses fenômenos vaso-oclusivos parecem estar relacionados com a grande tendência das células falciformes a aderir ao endotélio vascular, o que talvez seja determinado por alterações de membrana ligadas ao cálcio (HEBBEL et al., 1980).

A obstrução de vasos sangüíneos desencadeia um processo trombótico, com isquemia de tecidos, episódios dolorosos e, ocasionalmente, necrose.

Assim, além das alterações ósseas decorrentes da hipertrofia e hiperplasia medular, também existem aquelas que são determinadas por oclusões vasculares. Dentre essas manifestações são particularmente freqüentes os infartos recorrentes da medula óssea e das regiões justa-articulares, provocando crises extremamente dolorosas (CHARACHE e PAGE, 1967; DIGGS, 1967), a necrose asséptica uni-ou bilateral da cabeça do fêmur ou do úmero (BAUMGARD e LEACH, 1970), as áreas de rarefação óssea e, posteriormente, osteosclerose nos os-

sos longos , a dactilite infantil ou "síndrome das mãos e/ou pés" e a osteoporose.

As crises dolorosas também ocorrem freqüentemente no abdome , podendo atingir intensidade suficiente para exigir medicação com opiáceos. Essas "crises abdominais" podem decorrer de infarto esplênico ou de "trombose" das veias mesentéricas (SERJEANT, 1974).

Como em toda anemia , o sistema cárdio-vascular do homozigoto SS também sofre adaptação secundária à deficiência de hemoglobina. Assim , surgem os mecanismos compensatórios, como o aumento da frequência cardíaca nos casos agudos , ou a dilatação e a hipertrofia miocárdica nos casos crônicos.

Acredita-se que as alterações pulmonares da anemia falciforme também sejam devidas à falciformação das hemácias na circulação pulmonar , em decorrência do baixo teor de oxigênio presente nas arteríolas desse órgão . Sendo assim , haveria uma diminuição tanto na capacidade pulmonar total quanto na capacidade vital simples e forçada , bem como do volume residual em relação à capacidade total dos pulmões (MILLER e SERJEANT , 1971). As oclusões vasculares, dependendo da intensidade , poderão 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). O pulmão do indivíduo com a anemia falciforme é propício, portanto, à embolia pulmonar , bem como à pneumonia (BARRET-CONNOR, 1971).

As úlceras dos membros inferiores ocorrem na doença síclêmica em cerca de 75% dos adultos (DIGGS e CHING , 1934) e em cerca de 60% dos pacientes com idade 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).

Outro fenômeno dramático que pode ocorrer na anemia falciforme é o súbito acúmulo de hemácias falciformes em certos órgãos, sobretudo no baço e fígado , contribuindo para o seu aumento de volume . Essa crise de seqüestramento pode em poucas horas, levar o paciente à morte, em consequência de anemia aguda e choque . As hemácias falciformes acham-se seqüestradas nos sinusóides esplênicos, em contraste com a isquemia generalizada. Fatores neurológicos reflexos também contribuem para a distribuição desfavorável do sangue no organismo.

Os heterozigotos do gene β^s (heterozigotos AS) são normalmente assintomáticos. Tais indivíduos , que manifestam o traço falciforme, apresentam uma proporção de hemoglobina S que varia de 22% a 45% da hemoglobina total (NEEL et al., 1951; WELLS e ITANO , 1951), variação essa que depende de fatores modificadores, com base genética ou não (NEEL et al , 1951) .

Excepcionalmente , os heterozigotos AS manifestam alterações clínicas na presença de alguns fatores predisponentes da falcização, como a anestesia geral (MOTULSKY e STAMATOYANNOPOULOS , 1968 ; SCURR e FELDMAN , 1972), mudança brusca de altitude , vôo em avião não pressurizado , esforço físico excessivo, insuficiência respiratória, infecção grave , desidratação , etc (SERJEANT , 1974 ; RAMALHO , 1986). Podem ocorrer também manifestações mais insidiosas , de evolução crônica , que geralmente não se mostram associadas a fatores precipitantes detectáveis , como alterações renais , ósteo-articulares,

cardíacas , dermatológicas e neurológicas . É bastante plausível supor que essas alterações sejam favorecidas por certos fatores do ambiente, como desnutrição , desidratação e infecções , sobretudo aquelas acompanhadas de insuficiência respiratória e acidose. Essas alterações clínicas podem afetar a saúde do paciente sem comprometer seriamente a sua sobrevivência (RAMALHO , 1979) .

A hemoglobina S é mais freqüente em populações negróides. Assim, índices falcêmicos de até 40% foram observados em tribos da Uganda , na Tanzânia e em Moçambique (SERJEANT, 1974) . Entre negróides brasileiros , foram registrados valores entre cerca de 6% até mais de 10% , valores esses que não diferem dos encontrados na população negróide norte-americana, da Colômbia , da Venezuela , do México , de Cuba e de outros países americanos (SALZANO et al , 1968; CÉZAR et al , 1974 ; SERJEANT , 1974 ; RAMALHO , 1979 ; 1986)

A freqüência do traço falciforme pode ser estimada em 6,6% nas populações negróides do Sul e do Sudeste Brasileiros, o que permite, por sua vez , estimar a freqüência de nascimentos de homozigotos SS em aproximadamente 0,1% nessas populações (RAMALHO , 1986) . Essa incidência e a gravidade da doença , para a qual ainda se dispõe de terapêutica meramente paliativa , tornam a anemia falciforme um importante problema de saúde pública nas populações brasileiras . Aliás, a anemia falciforme é a doença hereditária de maior prevalência no Brasil (RAMALHO , 1986)

I.2- A HEMOGLOBINA C

A hemoglobina C, da mesma forma que a S, difere da hemoglobina A por uma substituição aminoácida simples, sendo que as suas cadeias β apresentam o ácido glutâmico da posição número seis substituído pela lisina. Essa simples alteração de um aminoácido confere à hemoglobina C uma migração eletroforética mais lenta em pH alcalino que a das hemoglobinas A e S, sobrepondo-se praticamente à hemoglobina A₂.

A hemoglobina C é freqüente na África Ocidental, especialmente no norte de Gana, onde atinge prevalências em torno de 20% (SERJEANT, 1974; LABIE et al., 1984; RAMALHO, 1986). Devido a essa distribuição mais restrita na África, sugere-se que a mutação que originou a hemoglobina C é mais recente do que a da hemoglobina S e, por isso, teve menos tempo para se disseminar nas populações africanas. Atribui-se também ao Rio Níger um importante papel de barreira geográfica responsável pela maior limitação dessa hemoglobina anômala (SERJEANT, 1974).

O gene que codifica as cadeias β^c foi introduzido na América pelo tráfico de escravos negros e sua distribuição no continente é heterogênea, variando com a quantidade de negros e mulatos nas populações. A freqüência desse gene que codifica cadeias β^c entre negróides norte-americanos é de cerca de 1% a 2% (SERJEANT, 1974), sendo semelhante à observada na maioria dos estudos realizados em nosso país. De fato, a freqüência de heterozigotos AC nas popula-

ções negróides do Sul e do Sudeste Brasileiros pode ser estimada em 1% (TONDO e SALZANO , 1962 ; ARAÚJO , 1965 ;RAMALHO e BEIGUELMAN ,1977 ; PINTO Jr. , 1978 ; NAOUM et al,1986 ;RAMALHO , 1986 , entre outros

Os heterozigotos do gene β^c apresentam um percentual de hemoglobina anômala que varia de 25% a 40% da hemoglobina total (COMINGS , 1970 ;DAVIDSOHN e HENRY , 1978) . Tais indivíduos são totalmente assintomáticos do ponto de vista clínico e , geralmente , não manifestam anemia nem alteração da morfologia da série vermelha nos esfregaços sangüíneos , razão pela qual são detectados apenas por técnicas de eletroforese . Porém , alguns heterozigotos AC podem apresentar uma leve hipocromia e até 40% de células em alvo nos esfregaços sangüíneos (DAVIDSOHN e HENRY ,1978) . Apesar de assintomáticos , o seu reconhecimento é muito importante para fins de aconselhamento genético , uma vez que os homozigotos CC e os heterozigotos SC e CT (hemoglobina C + talassemia β) podem apresentar alterações clínicas dignas de nota (RAMALHO ,1986).

Os homozigotos CC , que manifestam a chamada doença da hemoglobina C , geralmente apresentam uma anemia hemolítica moderada , muitas vezes acompanhada de esplenomegalia , icterícia e dores ósseas e abdominais. Em alguns casos também pode-se observar a presença de cristais intra- eritrocitários hexagonais ou em forma de bastonetes , particularmente evidenciáveis após a esplenectomia . A fisiopatogenia da hemólise observada na doença da hemoglobina C é explicada justamente pela tendência à formação de cristais intra-eritrocitários, que tornam as hemácias mais rígidas e mais sujeitas à destruição pelo sistema retículo-endotelial do baço e de outros órgãos .

I .3- A HEMOGLOBINOPATIA SC

A hemoglobinopatia SC é um estado heterozigótico resultante da interação dos genes β^s e β^c em um mesmo indivíduo . Essa doença ocorre predominantemente entre indivíduos negróides, sobretudo nas populações nas quais tanto os heterozigotos AC quanto os AS são freqüentes .Em algumas regiões da África Ocidental, por exemplo , a doença SC afeta cerca de 25% da população (SAMIR et al., 1982). Uma vez que as freqüências de heterozigotos AC e AS entre negróides do Sul e do Sudeste Brasileiros podem ser estimadas em 1% e 6,6% , respectivamente , pode-se estimar a freqüência de nascimentos de heterozigotos SC nessas populações em 0,03% (RAMALHO ,1986). Tal incidência é praticamente igual à verificada entre negróides norte-americanos (SERJEANT , 1974).

As alterações hematológicas e genéticas da doença SC foram primeiramente investigadas por KAPLAN(1951), nos Estados Unidos, sendo posteriormente estudadas no oeste da África e na Jamaica.

Os eritrócitos dos indivíduos SC contêm aproximadamente 50% de hemoglobina C e 50% de hemoglobina S , não apresentando a hemoglobina normal A . Além das hemoglobinas S e C , tais hemácias apresentam também 1% a 2% de hemoglobina normal A₂ .

A expressão clínica da doença SC é caracterizada por uma discreta anemia hemolítica. Dentre as hemoglobinopatias hereditárias de importância médica no Brasil, a doença SC merece destaque por ser a segunda síndrome falcêmica mais freqüente em nosso meio, perdendo apenas para anemia falciforme.

A fisiopatogenia da doença SC é semelhante à da anemia falciforme, dependendo fundamentalmente da falcização das hemácias. No entanto, os valores do hematócrito (Ht), da hemoglobina (Hb), da concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) e a contagem das células vermelhas são significativamente mais altos em pacientes SC do que em homozigotos SS (SERJEANT, 1974; SAMIR et al., 1982; RAMALHO, 1986). Já o volume corpuscular médio das hemácias (VCM) e a hemoglobina corpuscular média (HCM), por outro lado, são significativamente mais baixos na doença SC.

A contagem de reticulócitos, a bilirrubina total e os níveis de desidrogenase láctica são todos significativamente mais altos na anemia falciforme, indicando, portanto, um componente hemolítico mais grave nessa doença (SAMIR et al., 1982).

Ainda do ponto de vista laboratorial, a anemia SC é predominantemente do tipo normocrômico, sendo abundantes as células em alvo nos esfregaços sangüíneos (RAMALHO, 1986). A resistência globular osmótica, bem como a fragilidade mecânica das hemácias desoxigenadas estão aumentadas. A anisocitose e a poiquilocitose estão entre moderadas e intensas, notando-se, também, a ausência de células irreversivelmente falcizadas e a presença, ocasionalmente, de cristais intraeritrocitários (RAMALHO, 1986). O teste de falciformação é positivo e, na eletroforese de hemoglobinas a Hb C e a Hb S aparecem em quantidades iguais. A hemoglobina fetal (HbF) varia entre normal (< 1%) a 7% da hemoglobina total.

A maior viscosidade sanguínea na doença SC do que a observada na anemia falciforme determina a predominância de certas complicações clínicas, tais como a necrose óssea da cabeça do fêmur, as retinopatias proliferativas, episódios pulmonares agudos e a hematúria (SERJEANT, 1974)

A oclusão de pequenos vasos da retina periférica de doentes SC inicia uma seqüência de eventos vasculares que culmina com em retinopatia proliferativa. Essa complicação ocorre em todas as doenças siclêmicas, mas é mais comum entre pacientes que manifestam a hemoglobinopatia SC. HAYES et al. (1981), estudando 243 pacientes SC, observaram que 37% deles desenvolviam retinopatia proliferativa, mais frequentemente entre as idades de 20 e 30 anos, sendo que 68% dos pacientes com 45 anos ou mais apresentavam essa complicação. SERJEANT et al. (1984) observaram uma relação altamente significativa entre o nível de hemoglobina e a retinopatia, estando essa complicação também associada a baixos níveis de Hb F. Ainda SAMIR et al. (1982), estudando pacientes SC, observaram que 75% deles apresentavam retinopatia.

A doença SC algumas vezes é compatível com uma vida praticamente normal e pacientes com idades entre 60 e 80 anos não são raros (SERJEANT, 1974). A esperança de vida dos indivíduos SC é bem maior quando comparada com a dos homozigotos SS.

No primeiro ano de vida os pacientes, de um modo geral, não apresentam sintomas, mas as primeiras manifestações da doença frequentemente são reconhecidas antes dos dez anos de idade, segundo estudos realizados nos E.U.A. e na Jamaica (SERJEANT, 1974). Ocasionalmente a doença é tão benigna que só é diagnosticada casualmente na vida adulta, sendo possível, inclusive, que alguns casos nunca venham a ser diagnosticados. Assim sendo, a freqüência de pacientes com tratamento meramente sintomático da doença, deve ser bastante elevada em nosso meio. SERJEANT (1974), estudando uma série de 90 pacientes SC na Jamaica,

verificou que 12% deles haviam sido diagnosticados casualmente, 33% por dor articular ou abdominal, 15% por pneumonia, 9% por doença óssea, 8% durante a gravidez, 7% por esplenomegalia ou infarto esplênico, 6% por icterícia e 10% por outras causas.

As dores ósteo articulares usualmente começam antes dos dez anos de idade, tornando-se menos freqüentes e graves com o avanço de idade. Essas dores são muitas vezes desencadeadas pelo frio, pela exposição a ventos, pela nataçãõ, por infecçãõ e pela gravidez. Quanto a esse aspecto, é importante ressaltar que as condições climáticas observadas em algumas regiões do Brasil, como no litoral do nordeste, do Rio de Janeiro e de São Paulo, possivelmente protegem os heterozigotos SC. Na região de Campinas, a hemoglobínoPATIA SC deve ser uma causa importante de dores ósteo-articulares, uma vez que GONÇALES(1981), examinando 126 negróides com tais manifestações, encontrou uma proporção de heterozigotos SC 53 vezes maior que a esperada ao acaso.

A hematúria, a esplenomegalia, a hipertensão arterial e as embolias de medula óssea também costumam ser mais freqüentes na doença SC do que na anemia falciforme. Por outro lado, as manifestações decorrentes de hemólise, as alterações cárdio-vasculares, as úlceras de membros inferiores e as crises de seqüestramento geralmente são menos freqüentes.

As úlceras de membros inferiores são caracterizadas pela recorrência e dificuldade de tratamento. OLUWASAMI et al.(1980), chamam a atenção para o fato de as úlceras crônicas de pernas, comuns nas regiões tropicais, poderem ser conseqüência dessa hemoglobínoPATIA, visto que muitos pacientes são tratados apenas sintomaticamente, sem diagnóstico da doença. RAMALHO et al.(1985) também ressaltam a possibilidade de esse fato estar ocorrendo no Brasil.

II. OBJETIVOS

Apesar de a doença SC ser a segunda síndrome falcêmica mais importante no Brasil , dada a sua significativa prevalência entre negróides e também pelas manifestações clínicas apresentadas, ela tem sido pouco estudada em nosso país. De fato, analisando a literatura nacional , não encontramos nenhum trabalho específico a esse respeito. Em um dos poucos trabalhos brasileiros no qual são discutidos alguns aspectos clínicos dessa hemoglobinopatia , ZAGO et al (1983) incluíram 26 heterozigotos SC em sua casuística de portadores de síndromes falcêmicas. Os demais trabalhos tiveram como objetivo discutir a freqüência dessa hemoglobinopatia em algumas populações brasileiras (ARAÚJO, 1965; SALZANO et al. ,1968; NAOUM et al., 1986; entre outros), investigar a função esplênica dos seus portadores (GROTTO, 1987) ou analisar a sua associação com a deficiência de G-6-PD (SAAD, 1987).

A pouca divulgação da doença SC nos meios médicos brasileiros , aliada às manifestações insidiosas apresentadas por alguns portadores dessa doença , talvez contribua para que muitos casos deixem de ser diagnosticados em nosso meio. Assim sendo, é possível que muitos doentes SC estejam recebendo tratamento meramente sintomático em nosso país. Outras vezes é possível que a doença SC seja confundida com a anemia falciforme, fazendo com que o paciente receba um aconselhamento genético totalmente errôneo.

Tendo em vista a situação exposta, o presente trabalho tem por objetivo fornecer uma contribuição ao estudo médico da doença SC no estado de São Paulo. Com isso , pretende-se:

1- Verificar a prevalência da hemoglobinopatia SC em uma grande amostra de doentes negróides atendidos nas diversas enfermarias e ambulatórios de um hospital-escola brasileiro;

2- Verificar a freqüência da doença SC em subamostras de pacientes negróides com algumas manifestações clínicas específicas, tais como: dores ósteo-articulares , anemia e úlceras de membros inferiores;

3- Investigar até que ponto a doença SC está deixando de ser diagnosticada em nosso meio, recebendo seus portadores tratamento meramente sintomático;

4- Investigar até que ponto a doença SC está sendo confundida com a anemia falciforme;

5- Analisar as manifestações clínicas e laboratoriais de uma amostra de portadores da doença SC ;

6- Investigar quais são os principais sinais e sintomas que levam ao diagnóstico da hemoglobinopatia SC em nosso meio;

7-Comparar as manifestações da hemoglobinopatia SC em negróides paulistas com a anemia falciforme e com a anemia microdrepanocítica ou s/β^0 talassemia.

É interessante ressaltar também que a avaliação de morbidade e o estudo de algumas características da doença SC em nosso meio tornam-se particularmente importante pelo fato de a expressão clínica dessa hemoglobinopatia sofrer influência de alguns fatores ambientes , como características climáticas , estado nutricional dos pacientes e grau de atendimento médico recebido pela população.

Para atender aos objetivos do presente trabalho , foram analisados dois tipos de casuísticas de pacientes SC. Em um deles , a doença foi investigada sistematicamente em uma amostra de pacientes negróides , verificando-se a morbidade dessa doença em termos relativos . Já em outro , a morbidade da doença SC foi avaliada em termos absolutos , analisando-se ,portanto, as manifestações clínicas de uma amostra de portadores dessa doença .

Na primeira amostragem , evidentemente, também foi possível avaliar se a doença SC estava realmente deixando de ser diagnosticada em nosso meio.

III.1-INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICA DA DOENÇA SC EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES NEGRÓIDES.

Foram analisados 1000 pacientes negróides (448 homens e 552 mulheres)que, por algum motivo , procuraram cuidados médicos nos diversos ambulatórios e enfermarias do Hospital das Clínicas da UNICAMP, submetendo-se assim , a exames hematológicos de rotina . As amostras de sangue , colhidas com EDTA , foram obtidas diretamente na seção de Hematologia do Departamento de Patologia Clínica do referido hospital . Não foram incluídos nessa amostragem recém- nascidos , gestantes , doadores de sangue , nem outros indivíduos sadios. Não foram incluídos também, evidentemente, pacientes do serviço de hemoglobinopatias.

Além de dados de identificação , como o nome do paciente , cor idade e sexo , foram obtidas informações quanto às suas manifestações clínicas , sua procedência e suspeita diagnóstica .

Na tabela I, os pacientes negróides examinados estão distribuídos de acordo com o sexo e a faixa etária . A idade média desses pacientes foi de 31,18 anos , com desvio-padrão de 20,2 anos .

TABELA I : Distribuição dos pacientes negróides examinados quanto à faixa etária e ao sexo .

IDADE (anos)	HOMENS	MULHERES	TOTAL
até 15	141 (32%)	108 (19%)	249(25%)
15-30	105 (23%)	176 (32%)	281(28%)
30-50	104 (23%)	174 (32%)	278(28%)
+50	98 (22%)	94 (17%)	192(19%)
TOTAL	448(100%)	552 (100%)	1000(100%)

As amostras de sangue foram submetidas a um teste de solubilidade para a hemoglobina S - o teste "Sickle-ID" (LOUDERBACK et al ,1974) e à eletroforese de hemoglobinas

A exemplo de outros testes de solubilidade , "o Sickle-ID" vale-se da baixa solubilidade da hemoglobina S em tampões fosfato de alta molaridade . Para a sua realização , foi utilizada a seguinte solução de preparo recente :

- _ ditionito de sódio (agente redutor).....lg
- saponina (detergente).....lg

- tampão sulfato de amônia100ml

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

O teste foi feito em duas fases, na primeira das quais foram pipetados 2ml da solução de trabalho em tubos de ensaio numerados. A cada tubo foi acrescentado 0,1ml de sangue total dos indivíduos examinados. Os tubos foram invertidos várias vezes para homogeneizar o seu conteúdo e mantidos em repouso, à temperatura ambiente,

durante cinco minutos. Em seguida, os tubos foram examinados contra uma fonte de luz, mantendo-os na frente de um cartão no qual inscrita uma letra de cor preta. Se a letra 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 a um heterozigoto do gene dessa hemoglobina. Para investigar a homozigose ou a heterozigose do gene da hemoglobina S, os tubos foram centrifugados durante cinco minutos a 5.000r.p.m., juntamente com um tubo controle de sangue de um indivíduo normal. Após a centrifugação, os tubos foram examinados contra uma fonte de luz para verificar os seguintes resultados:

- a) tubo controle : sobrenadante límpido, de cor vermelha e pequeno precipitado branco (estroma de hemácias)
- b) tubo com hemoglobina S:
 - b-1 : heterozigoto $S_{_}$: sobrenadante límpido, de cor rósea e pequeno precipitado vermelho.
 - b-2 : homozigoto SS : sobrenadante límpido, de cor amarelada e grande precipitado vermelho.

As amostras de sangue também foram submetidas à eletroforese de hemoglobinas em fitas de acetato de celulose , pH alcalino , realizada a partir de uma solução de hemoglobinas a 10% . Para o preparo dessa solução , o sangue foi centrifugado durante dez minutos a 3.000r.p.m. , aspirando-se , em seguida , o plasma sobrenadante e o creme leucocitário , que foram desprezados . As hemácias concentradas foram então lavadas quatro vezes em solução salina a 0,9% ou até que o sobrenadante ficasse limpo , sendo posteriormente hemolisadas . 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 cinco minutos , antes de ser centrifugado durante trinta minutos em alta rotação

A solução de hemoglobinas , separada do estroma das hemácias e do clorofórmio , foi , então , vertida para outro tubo , ficando assim, pronta para uso.

Para a realização da eletroforese de hemoglobinas em um sistema "BOSKAMP"(BOSKAMP GERATEBAU KG ,Alemanha) , com o emprego de fitas de acetato de celulose secas e microporosas (Sartorius Membranfilter, GMBH, Alemanha) , foram utilizados os seguintes reagentes recomendados por RAMALHO ,(1986) :

1- tampão tris-glicina pH 9,1 (9,4gde tris-hidroximetil-aminometano, e 15,067g de glicina em um litro de água destilada)

2- corante (0,5g de amido negro 10B , 45 ml de metanol, 10 ml de ácido acético glacial e 45 ml de água destilada).

3- solução descorante (45 ml de metanol , 10 ml de ácido acético glacial e 45 ml de água destilada).

Depois de manter as fitas de acetato de celulose durante dez 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 hemoglobinas sobre a fita , promovendo-se a corrida eletroforética durante uma hora , sob uma diferença de potencial de 250 volts , á temperatura ambiente.

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

A confirmação da hemoglobina C foi feita por eletroforese em gel de ágar , pH ácido (RAMALHO, 1986) .

III.2-ESTUDO CLÍNICO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES SC

Foram analisadas as fichas clínicas de 35 pacientes (23 homens e 12 mulheres)portadores da hemoglobinopatia SC , dos quais 23 foram atendidos no Hospital das Clínicas da UNICAMP e 12 no Hospital das Clínicas de Ribeirão Prêto(Ribeirão Prêto - SP).

A idade dos pacientes variou de 6 meses a 57 anos , com uma média de 18,63 anos e desvio-padrão de 13,91 anos .

Da ficha clínica de cada paciente foram obtidas as seguintes informações: nome , idade , sexo , profissão , motivo do diagnóstico da doença SC e idade por ocasião do diagnóstico , tendo sido

também verificadas as alterações clínicas manifestadas pelos pacientes, dentre elas as dores ósteo-articulares , dores abdominais , e pleno e hepatomegalia, úlceras de membros inferiores ,icterícia e outras . Também foram verificados os dados do hemograma dos pacientes Na tabela II é apresentada a distribuição dos pacientes SC segundo sexo e a idade.

TABELA II:Distribuição dos pacientes negróides SC estudados , segundo sexo e idade .

IDADE (anos)	HOMENS	MULHERES	TOTAL
até 15	8 (35%)	8 (67%)	16 (46%)
15-30	11 (48%)	1 (8%)	12 (34%)
30-50	4 (17%)	2 (17%)	6 (17%)
+50	-	1 (8%)	1 (3%)
TOTAL	23 (100%)	12 (100%)	35(100%)

IV. RESULTADOS

IV-1 INVESTIGAÇÃO SISTEMÁTICA DA DOENÇA SC EM UMA AMOSTRA DE PACIENTES NEGRÓIDES.

Dentre os 1000 pacientes negróides averiguados , 95(9,5%) eram portadores de hemoglobinopatias. Dentre eles , 6 apresentavam a hemoglobinopatia SC , 60 eram heterozigotos AS , 16 eram heterozigotos AC e 13 indivíduos eram homozigotos SS, resultando , portanto, em freqüências de 0,6% , 6,0% ,1,6% e 1,3% , respectivamente , desses fenótipos hemoglobínicos na amostra analisada. Na tabela III, tais freqüências são comparadas com aquelas esperadas casualmente na população negróide da região de Campinas, de acordo com RAMALHO (1986).

TABELA III: Comparação das freqüências dos diversos fenótipos hemoglobínicos observados na casuística examinada com as esperadas casualmente na região de Campinas , de acordo com RAMALHO (1986).

Fenótipo	F.O(%)	F.E.(%)	OBSERVAÇÃO
hemoqlobínico			
SC	0,6	0,03	F.O.=20 F.E.
AS	6,0	6,6	$\chi^2=0,0005$; $0,98 < p < 0,99$
AC	1,6	1,0	$\chi^2=0,002$; $0,90 < p < 0,95$
SS	1,3	0,1	F.O.=13 F.E.

OBS:F.O.=Freqüência observada na amostra analisada.

F.E.=Freqüência esperada casualmente na população negróide de Campinas, segundo RAMALHO(1986).

Subdividindo-se a amostra total de pacientes examinados de acordo com o sexo e a faixa etária, foram observadas as frequências dos fenótipos hemoglobínicos SC e SS especificados na tabela IV.

TABELA IV: Frequência dos fenótipos hemoglobínicos SC e SS nas subamostras classificadas de acordo com o sexo e a faixa etária.

Faixa etária (anos)	sexo feminino			sexo masculino			total		
	nº	SC	SS	nº	SC	SS	nº	SC	SS
0-15	105	1	3	143	1	1	248	2	4
		0,95%	2,85%		0,69%	0,69%		0,81%	1,6%
15-30	178	-	1	101	2	5	279	2	6
			0,59%		1,98%	4,95%		0,72%	2,1%
30-50	174	1	1	104	1	2	278	2	3
		0,57%	0,57%		0,96%	1,92%		0,72%	1,0%
+ 50	95	-	-	100	-	-	195	-	-
total	552	2	5	448	4	8	1000	6	13
		0,36%	0,9%		0,9%	1,7%		0,6%	1,3%

Subdividindo-se, por outro lado, a amostra de 1000 pacientes em subamostras, de acordo com determinadas queixas clínicas por eles apresentadas, foram observadas as frequências dos fenótipos SC e SS especificadas na tabela V. Da mesma forma, subdividindo-se as subamostras de pacientes com dores ósteo-articulares, anemia acentuada e úlceras de membros inferiores de acordo com o sexo e a faixa etária, foram observadas as frequências dos fenótipos hemoglobínicos SC e SS especificadas na tabela VI.

TABELA V : Freqüências dos fenótipos hemoglobínicos SC e SS nas subamostras de pacientes com determinadas manifestações clínicas e sua comparação com as freqüências esperadas ao acaso na população negróide de Campinas , segundo RAMALHO (1986).

Manifestação clínica	total de pacientes	Fenótipo SC			Fenótipo SS			SC+SS
		nº	FO%	OBS	nº	FO%	OBS	%
dor ósteo-artic.	62	2	3,2	FO=106FE	4	6,4	FO=64FE	9,6
anemia acentuada	145	3	2,1	FO= 70FE	8	5,5	FO=65FE	7,5
úlceras MMII	92	2	2,2	FO= 73FE	6	6,5	FO=65FE	8,7

OBS:F.O.=Freqüência observada na amostra analisada.

F.E.=Freqüência esperada ao acaso na população negróide de Campinas , segundo RAMALHO(1986).

Finalmente, analisando as suspeitas diagnósticas que haviam sido estabelecidas pelos médicos atendentes para os seis portadores da doença SC, independentemente da investigação sistemática da hemoglobinopatia SC realizada pela autora, foram observados os resultados apontados na tabela VII.

TABELA VII: Suspeitas diagnósticas anteriormente estabelecidas pelos médicos atendentes para os portadores da doença SC.

Paciente	idade(anos)	sexo	Suspeita diagnóstica
C.D.S.	8	F	Anemia falciforme
D.S.T.	14	M	Anemia
W.R.	16	M	Úlcera de pé esquerdo
J.L.C.	25	M	Úlceras de membros inferiores
A.P.S.	33	M	Artrite coxo-femural
B.P.	35	F	Amigdalite

Conforme é possível constatar pelos dados da tabela VII, a hipótese diagnóstica da doença SC ou de outra síndrome falcêmica não foi estabelecida em 5 casos (83,3%), enquanto que a confusão diagnóstica com a anemia falciforme ocorreu em um dos casos. Quanto a esse aspecto, é importante ressaltar que a eletroforese de hemoglobinas só foi solicitada pelo médico atendente ao Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP no caso para o qual havia sido estabelecida a hipótese diagnóstica de anemia falciforme. Assim sendo, a doença deixaria de ser diagnosticada em 83,3% dos casos, pelo menos na primeira avaliação diagnóstica.

IV.2-ESTUDO CLÍNICO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES SC.

Foram analisadas inicialmente as queixas que levaram os 35 pacientes negróides portadores da hemoglobinopatia SC a procurar cuidados médicos. Essas queixas foram consideradas ,portanto, como os principais motivos de diagnóstico da doença SC na amostra examinada e estão especificadas na tabela VIII. Já na tabela IX os doentes SC estão classificados de acordo com a sua idade no momento do diagnóstico.

TABELA VIII: Principais motivos de diagnóstico da doença SC na casuística examinada.

Motivos de diagnóstico	Homens		Mulheres		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Dor articular	9	39,2	3	25,0	12	34,3
Anemia	4	17,4	3	25,0	7	20,0
Dor abdominal	2	8,7	3	25,0	5	14,3
Cefaléia	1	4,3	2	16,7	3	8,6
Icterícia	2	8,7	-	-	2	5,7
Úlcera MMII	1	4,3	-	-	1	2,8
Hematúria	1	4,3	-	-	1	2,8
Casual	3	13,0	1	8,3	4	11,5
Total	23	100,0	12	100,0	35	100,0

TABELA IX: Classificação dos pacientes SC de acordo com sua idade no momento do diagnóstico.

Faixa etária(Anos)	número	(%)
0-15	17	48,5
15-30	12	34,3
70-50	5	14,3
+ 50	1	2,9

Além dos principais motivos de diagnóstico da doença SC, foram analisadas também as principais alterações clínicas apresentadas pelos portadores dessa hemoglobinopatia, alterações essas especificadas na tabela X.

TABELA X: Alterações clínicas mais frequentes entre os 35 doentes SC estudados.

Alteração clínica	número	(%)
Esplenomegalia	21	60,0
Dores ósteo-articulares	19	54,2
Hepatomegalia	16	45,7
Dores abdominais	15	42,8
Icterícia	8	22,9
Pneumonia	7	20,0
Hematúria	3	8,6
Necrose óssea	2	5,7
Úlceras de membro inferior	1	2,8
Litíase biliar	1	2,8
Alteração cárdio-vascular	1	2,8

Na tabela XI são apresentados os principais dados hematológicos observados entre os pacientes SC estudados . Já nas tabelas XII e XIII são especificadas as freqüências das diferentes alterações hematológicas apresentadas por esses indivíduos.

TABELA XI: Dados hematológicos observados entre os 35 pacientes SC estudados .

DADO HEMATOLÓGICO	VALORES OBSERVADOS	
	[$\bar{x} \pm s(x)$]	
	HOMENS	MULHERES
Hb (g/dl)	10,2 \pm 2,0	10,1 \pm 1,5
GV ($\times 10^6$ /ml ³)	3,9 \pm 0,9	3,9 \pm 1,0
Ht (%)	30,7 \pm 7,1	31,3 \pm 4,9
VCM (μ^3)	80,0 \pm 4,0	78,0 \pm 5,6
HCM (pg)	26,5 \pm 3,6	26,1 \pm 2,3
CHCM (%)	30,1 \pm 3,3	32,1 \pm 1,9

OBS: Hb=concentração de hemoglobina, GV= n° de glóbulos vermelhos
Ht=hematócrito, VCM=volume corpuscular médio das hemácias ,
HCM=hemoglobina corpuscular média e CHCM=concentração da hemoglobina corpuscular média .

TABELA XII: Alterações hematológicas observadas entre os pacientes
SC

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS	HOMENS		MULHERES		TOTAL	
	Nº	freq(%)	Nº	freq(%)	Nº	freq(%)
Anemia	20	87,5	7	58,3	27	77,1
Diminuição de GV	20	87,5	7	58,3	27	77,1
Diminuição do Ht	23	100,0	12	100,0	35	100,0
Diminuição da HCM	11	47,0	4	33,3	15	42,8
Diminuição do VCM	18	77,7	6	50,0	24	68,5
Diminuição da CHCM	7	30,0	3	25,0	10	28,5

OBS: 1) GV= nº de glóbulos vermelhos , Ht= hematócrito , VCM= volume corpuscular médio das hemácias , HCM= hemoglobina corpuscular média , CHCM=concentração da hemoglobina corpuscular média.

2) Os limites inferiores da normalidade , de acordo com o sexo e a faixa etária , foram considerados de acordo com DACIE e LEWIS, (1975).

TABELA XIII: Principais alterações do esfregaço sanguíneo observadas nos pacientes SC estudados

ALTERAÇÕES	Número	Freq.(%)
Hemácias em alvo	18	51,4
Hipocromia	18	51,4
Poiquilocitose	18	51,4
Anisocitose	17	48,5
Microcitose	9	25,7
Hemácias policromatófilas	7	20,0

V- DISCUSSÃO

Ao analisar os resultados obtidos no presente trabalho, chama a atenção, em primeiro lugar, a alta prevalência de indivíduos portadores de hemoglobinopatias na amostra negra examinada, ou seja, 9,5%. Cumpre verificar, no entanto, dentre as diversas alterações hemoglobínicas diagnosticadas (fenótipos SC, SS, AS e AC) quais estão de fato associadas a alterações clínicas importantes e quais apareceram casualmente na amostra. Para isso, a frequência de cada uma dessas alterações foi comparada estatisticamente com a esperada ao acaso na população negra de Campinas, segundo RAMALHO (1986), considerando-se em associação causal com alterações clínicas importantes somente aquelas que apareceram na amostra em proporção superior à esperada casualmente.

Assim, por exemplo, as frequências de heterozigotos AS e AC (6,0% e 1,6%, respectivamente) não diferiram significativamente das frequências esperadas ao acaso entre negros da região de Campinas (6,6% e 1,0%, respectivamente), o que reflete a baixa morbidade dessas alterações hemoglobínicas em nosso meio.

Já as prevalências de portadores da hemoglobinopatia SC e da anemia falciforme na amostra (0,6% e 1,3%) foram 20 e 13 vezes maiores, respectivamente, que as esperadas ao acaso na população negra geral de Campinas (0,03% e 0,1%), traduzindo uma significativa morbidade dessas hemoglobinopatias. Esse fato torna-se ainda mais notável quando se subdivide a amostra de pacientes de acordo com determinadas manifestações clínicas e verifica-se que essas duas síndromes falcêmicas juntas foram responsáveis por 9,6% dos casos de dores ós-

teo-articulares , 7,5% dos casos de anemia intensa e 8,7% dos casos de úlceras de membros inferiores .

A associação entre a hemoglobinopatia SC e as dores ósteo-articulares revelou-se particularmente importante, uma vez que a prevalência de indivíduos SC entre pacientes com essa manifestação mostrou-se 106 vezes maior que a esperada ao acaso entre negróides de Campinas . Além disso , tais manifestações clínicas constituíram o principal motivo de diagnóstico da doença SC em nosso meio (34,0% dos casos examinados) e um dos sintomas mais freqüentes entre os 35 pacientes SC estudados (54,0% dos casos) . Ressalta-se também que a incidência de dores ósteo-articulares entre os doentes SC estudados (1 em 35 ou 54%) foi significativamente maior do que a observada na amostra hospitalar negróide em geral , excluídos 2 pacientes SC (60 em 998 ou 6%) enfatizando a importância dessa manifestação clínica na hemoglobinopatia SC . De acordo com SERJEANT (1974) , a dor ósteo-articular também é uma das principais causas de diagnóstico da doença SC na Jamaica.

No que diz respeito à associação entre a hemoglobinopatia SC e as dores ósteo-articulares , os dados obtidos no presente trabalho também concordam plenamente com observados por GONÇALES e RAMALHO (1985) , em um estudo realizado em serviços de emergência da cidade de Campinas . Quanto a esse aspecto , é importante ressaltar também que , segundo ZAGO et al (1983) , embora a artralgia seja uma das principais manifestações da doença SC , ela não é uma causa freqüente de internação hospitalar dos seus portadores , como acontece na anemia falciforme .

A associação entre a doença SC e a anemia também mostrou-se bastante importante, uma vez que a frequência de heterozigotos SC na subamostra de pacientes com essa manifestação foi 70 vezes maior que a esperada ao acaso na população negróide. A anemia, presente em 77,0% dos pacientes examinados, revelou-se ainda como a segunda causa de diagnóstico da doença SC em nosso meio (20,0% dos casos)

Na subamostra de pacientes que apresentavam úlceras de membros inferiores também observou-se uma frequência de doentes SC 73 vezes maior que a esperada ao acaso. É curioso ressaltar que os dois heterozigotos SC encontrados nessa subamostra eram do sexo masculino. Considerando-se, portanto, apenas a subamostra de homens negróides com úlceras de membros inferiores, a proporção de casos com a doença SC sobe para 3,8%, ou seja, uma frequência 126 vezes maior que a esperada ao acaso entre negróides da região de Campinas. Da mesma forma, esses dois pacientes diagnosticados nessa subamostra pertenciam à faixa etária entre 15 e 30 anos de idade. Considerando-se, portanto, apenas a subamostra de pacientes dessa faixa etária com úlceras de membros inferiores, a proporção de casos com a doença SC sobe para 9,5%, ou seja, uma frequência 317 vezes maior que a esperada ao acaso. De acordo com RAMALHO et al (1985), a maior proporção relativa de casos de úlcera anêmica entre os homens pode ser facilmente explicada pelo fato de as varizes, que constituem a principal causa de úlceras de membros inferiores em nosso meio, incidirem com maior frequência no sexo feminino. Ainda segundo esses mesmos autores, a maior proporção relativa de úlceras anêmicas em pacientes com menos de 30 anos de idade também pode ser explicada pelo fato de as

outras causas importantes de úlceras de membros inferiores , como a estase venosa , a hipertensão arterial e o diabetes incidirem com maior freqüência em pacientes de maior faixa etária .

Apesar dessa associação entre a doença SC e as úlceras de membros inferiores ter-se mostrado bastante importante em termos relativos , o estudo da amostra de doentes SC revelou que ela não é igualmente importante em termos absolutos . De fato , essas alterações foram observadas em apenas 2,8% dos pacientes SC examinados e constituíram a sexta causa de diagnóstico dessa doença em nosso meio . Além disso , é curioso observar que a incidência de úlceras de membros inferiores entre os pacientes SC examinados (1 em 35 ou 2,8%) não diferiu significativamente da observada na amostra hospitalar negróide em geral excluídos os 2 pacientes SC (90 em 998 ou 9%) ($\chi^2=0,00923 ; 0,30 < p < 0,50$) o que enfatiza a menor importância desse sinal na hemoglobinopatia SC. No mesmo sentido, ZAGO et al . (1983) não observaram casos com úlceras de membros inferiores entre os 26 heterozigotos SC por eles examinados .

É importante salientar que os dois pacientes SC com úlceras de membros inferiores diagnosticados na amostra de 1000 negróides examinados tiveram a sua alteração hemoglobínica diagnosticada pela primeira vez durante a realização desse trabalho . Estes dois heterozigotos estavam sendo tratados sintomaticamente de suas úlceras de membros inferiores e, portanto , sem a orientação médica e o aconselhamento genético recomendados a esses casos .

Quanto a esse aspecto , ressalta-se que a proporção de portadores da hemoglobinopatia SC que deixam de ser diagnosticados em nosso meio deve ser realmente bastante elevada , recebendo esses pa-

cientes tratamento meramente sintomático . Da mesma forma, a confusão diagnóstica entre a doença SC e a anemia falciforme também parece ser comum em nosso meio . No entanto, nesta situação , pelo menos a hipótese diagnóstica de uma síndrome falcêmica chega a ser aventada pelo médico atendente e o fenótipo SC acaba sendo reconhecido , caso seja feita uma eletroforese de hemoglobinas .

É interessante comentar também que apenas 48,5% dos pacientes examinados no presente trabalho haviam sido diagnosticados antes dos 15 anos de idade, sendo que 17% deles tiveram a sua doença reconhecida somente após os 30 anos de idade (Tabela IX) .

Comparando-se as frequências de algumas manifestações clínicas observadas na amostra de pacientes SC com as observadas por ZAGO et al (1983) , em uma amostra de 92 paulistas com a anemia falciforme , foram constatados os dados apresentados na tabela XIV

TABELA XIV : Comparação das freqüências de algumas manifestações clínicas observadas na amostra de pacientes SC com as observadas por Zago et al (1983) em uma amostra de paulistas com a anemia falciforme .

ALTERAÇÃO CLÍNICA	DOENÇA SC		ANEMIA *		$\chi^2_{(n)}$
	Nº	%	Nº	%	
Dor ósteo-artic.	19	54,2	71	77,0	6,43 ; 0,01 < p < 0,02
Dor abdominal	15	42,8	49	53,0	1,11 ; 0,20 < p < 0,30
Pneumonia	7	20,0	48	52,0	10,68 ; 0,001 < p < 0,01
Esplenomegalia	21	60,0	15/90	17,0	0,18 ; 0,50 < p < 0,70
Hepatomegalia	16	45,7	81	88,0	25,1 ; p < 0,001
Necrose óssea	2	5,7	9	10,0	0,53 ; 0,30 < p < 0,50
Úlcera MMII	1	2,8	11	12,0	24,57 ; p < 0,001
Litíase biliar	1	2,8	9	10,0	1,67 ; 0,10 < p < 0,20

* Pacientes examinados por ZAGO et al (1983) no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, SP.

Conforme é possível constatar por essa tabela , a incidência de dores ósteo-articulares , pneumonia , hepatomegalia e úlceras de membros inferiores foi maior entre os pacientes com anemia falciforme . Já a incidência de dores abdominais , esplenomegalia , necrose óssea e litíase biliar não diferiu significativamente entre os dois grupos de pacientes .

Da mesma forma , comparando-se as freqüências dessas manifestações observadas entre os pacientes SC com as

constatadas também por ZAGO et al (1983) , entre 32 pacientes com a anemia microdrepanocítica ou a S/ β^0 talassemia, foram obtidos os resultados apresentados na tabela XV.

TABELA XV: Comparação das freqüências de algumas manifestações clínicas observadas na amostra de pacientes SC com as observadas por ZAGO et al ,(1983), em uma amostra de paulistas com a anemia microdrepanocítica .

ALTERAÇÃO CLÍNICA	DOENÇA SC		ANEMIA *		$\chi^2_{(1)}$
	Nº	%	nº	%	
Dor ósteo-artic.	19	54,2	24	75,0	3,11; 0,05 < p < 0,10
Dor abdominal	15	42,8	20	63,0	2,37; 0,10 < p < 0,20
Pneumonia	7	20,0	14	44,0	3,34; 0,05 < p < 0,10
Esplenomegalia	21	60,0	18/27	67,0	0,29; 0,50 < p < 0,70
Hepatomegalia	16	45,7	29	91,0	15,2; p < 0,001
Necrose óssea	2	5,7	3	9,0	0,32; 0,50 < p < 0,70
Úlcera MMII	1	2,8	2	6,0	0,44; 0,50 < p < 0,70
Litíase biliar	1	2,8	2	6,0	0,44; 0,50 < p < 0,70

*Pacientes estudados por ZAGO et al(1983) no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto ,SP.

Conforme é possível observar nessa tabela , apenas a incidência de hepatomegalia foi significativamente menor entre os pacientes SC .

É importante ressaltar que , apesar dessas diferenças quanto à freqüência de algumas de suas manifestações clínicas , a he-

moglobinopatia SC, a anemia falciforme e a anemia microdrepanocítica são doenças muito semelhantes , uma vez que apresentam a mesma fisiopatogenia . Conforme já foi comentado anteriormente , a principal diferença entre elas é a menor taxa de hemólise observada na doença SC (SERJEANT, 1974)

Na tabela XVI , as frequências de algumas alterações clínicas observadas entre os pacientes SC são comparadas com as descritas por outros autores nacionais e estrangeiros entre indivíduos com a mesma doença

Ao analisar os dados dessa tabela , no entanto, deve-se ter em mente que a frequência das alterações clínicas nas diferentes séries de pacientes SC sofre forte influência de alguns fatores amostrais , como a idade e o nível sócio-econômico dos indivíduos examinados , por exemplo , além de também serem influenciados por fatores climáticos e pelos critérios diagnósticos adotados pelos diferentes autores . De qualquer forma , observando-se essa tabela constata-se que o perfil clínico dos pacientes SC estudados no presente trabalho não distoa gritantemente do observado na maioria de outras séries de pacientes SC .

Da mesma forma , do ponto de vista laboratorial , os dados hematológicos dos pacientes SC apresentados na tabela XI são também praticamente iguais aos descritos por SERJEANT (1974) na Jamaica.

Ainda do ponto de vista laboratorial , ressalta-se que apenas 77,0% dos pacientes SC examinados apresentaram anemia e/ou diminuição do número de glóbulos vermelhos, enquanto que na anemia falciforme essas alterações aparecem em praticamente todos os casos

TABELA XVI - Comparação entre as frequências de algumas manifestações clínicas observadas em diferentes séries de doentes SC.

Série de pacientes SC	Presente estudo	Zago et al. (1983)	Tuttle e Keck (1960)	Kook e Cooper (1958)	River et al. (1961)	Serjeant et al. (1961)	Smith e Ombley (1954)
País	Brasil (SP)	Brasil (SP)	USA	USA	USA	Jamaica	USA
Nº de pacientes	35	26	18	16	75	89	16
Idade média (anos)	19	-	9	19	16	16	31
Dores articulares	54%	69%	78%	75%	59%	82%*	87%*
Lesões pulmonares	20%	12%	33%	19%	40%*	21%	13%
Hepatomegalia	45,5%	65%	61%	33%	19%	38%	19%
Esplenomegalia	60%	58%	72%	65%	66%	60%	56%
Úlceras de MMII	2,8%	0%	-	6%	5%	20%*	0%
Necrose óssea	5,7%	12%	-	-	12%	12%	25%*

* Diferença estatisticamente significativa com o presente estudo.

(SERJEANT,1974) . Da mesma forma,a alvocitose foi uma das alterações do esfregaço sangüíneo mais freqüentes entre os indivíduos SC (51,4% dos casos) , o que é característico dos portadores da hemoglobina C (RAMALHO,1986). Assim sendo , frente a um paciente falcêmico com alta taxa de alvócitos em seu esfregaço sangüíneo , deve-se suspeitar de hemoglobinopatia SC .

Concluindo esta discussão , é importante comentar que as relações entre a hemoglobinopatia SC e algumas alterações clínicas que exigem exame especializado para o seu diagnóstico , como é o caso da retinopatia, da hipostenúria e mesmo da hematúria, ainda precisam ser melhor estudadas em nosso meio. Por esse motivo, tais relações estão sendo investigadas em pesquisas complementares já em andamento no Departamento de Genética Médica da UNICAMP.Quanto a esses aspectos, merece destaque a associação com a retinopatia proliferativa que , conforme já foi comentado na parte introdutória deste trabalho , parece ser bem mais freqüente na doença SC do que a observada na anemia falciforme e em outras síndromes falcêmicas (HAYES et al,1981 ;SAMIR,1982; SERJEANT et al ,1984).

VI-RESUMO E CONCLUSÕES

A hemoglobinopatia SC é a segunda síndrome falcêmica mais importante no Brasil , devido à sua significativa prevalência entre negróides e também pelas manifestações clínicas apresentadas . Apesar disso , ela tem sido pouco estudada em nosso país , não existindo na literatura nacional nenhum trabalho específico sobre essa doença

No presente trabalho , procurou-se investigar o significado médico da doença SC no Estado de São Paulo , analisando-se dois tipos de casuísticas de pacientes SC. Em um deles , a doença SC foi investigada sistematicamente em uma grande amostra de pacientes negróides , verificando-se a morbidade da doença SC em termos relativos. Para tanto, foram examinadas 1000 amostras de sangue de pacientes negróides que procuraram atendimento médico no Hospital das Clínicas da UNICAMP, as quais foram submetidas a um teste de solubilidade para a hemoglobina S e à eletroforese de hemoglobinas em pH alcalino . Já no outro tipo de casuística , a morbidade da doença SC foi avaliada em termos absolutos , analisando-se as manifestações clínicas de uma amostra de 35 portadores dessa doença .

Os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

1-A hemoglobinopatia SC possui significativa morbidade em negróides paulistas , sendo encontrada entre doentes que freqüentam um hospital-escola em proporção significativamente superior à esperada casualmente na população negróide da mesma área geográfica ;

2- A prevalência de heterozigotos SC é particularmente importante em amostras de pacientes negróides com determinadas manifestações clínicas, como dores ósteo-articulares, anemia e úlceras de membros inferiores ;

3- As dores ósteo-articulares constituem o principal motivo de diagnóstico da doença SC em nosso meio, sendo um dos sintomas mais frequentes dessa doença em nossos pacientes

4- Cerca de 77% dos nossos heterozigotos SC manifestam anemia, que é a segunda causa de diagnóstico dessa doença em nosso meio;

5- Apesar de a doença SC ser uma causa importante de úlceras de membros inferiores entre negróides paulistas, sobretudo entre homens com menos de 30 anos de idade, apenas cerca de 3% dos nossos heterozigotos SC apresentam essa alteração clínica, que é a sexta causa de diagnóstico da doença SC em nosso meio ;

6- A proporção de portadores da hemoglobinopatia SC que deixam de ser diagnosticados em nosso meio deve ser realmente bastante elevada, recebendo esses pacientes tratamento meramente sintomático;

7- A confusão diagnóstica entre a doença SC e a anemia falciforme também parece ser comum em nosso meio (cerca de 17% dos casos neste estudo) ;

8- Alta proporção dos nossos pacientes SC (cerca de 50% neste estudo) só são diagnosticados após os 15 anos de idade, ou mesmo após os 30 anos ;

9- Comparando-se a freqüência de algumas manifestações clínicas dos pacientes SC com a observada entre negróides paulistas com a anemia falciforme, observou-se entre os primeiros menor inci-

dência de dores ósteo-articulares , pneumonia , hepatomegalia e úlceras de membros inferiores . Já a incidência de dores abdominais , esplenomegalia, necrose óssea e litíase biliar não diferiu significativamente entre os dois grupos de pacientes ;

10- Da mesma forma , comparando-se a freqüência de algumas manifestações clínicas dos pacientes SC com a observada entre negróides paulistas com a anemia microdrepanocítica ou S/ β^0 talassemia, observou-se entre os primeiros menor incidência apenas de hepatomegalia . A incidência de dores ósteo-articulares , dores abdominais, esplenomegalia , necrose óssea , úlceras de membros inferiores e litíase biliar não diferiu significativamente entre os dois grupos de pacientes;

11- O perfil clínico dos nossos pacientes SC não distoa gritantemente do observado por outros autores nacionais e estrangeiros entre indivíduos com a mesma doença ;

12- A alvositose é uma das alterações do esfregaço sanguíneo mais freqüentes entre os indivíduos com a doença SC , favorecendo esta hipótese diagnóstica em um caso de síndrome falcêmica.

VII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, J.T.-Hemoglobinas anormais em São Paulo. Métodos de estudo . Incidência . J.Bras. Med. ,9 :1264-1283 ,1965.
- BARRET-CONNOR ,E.-Bacterial infection and sickle cell 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.
- CÉZAR ,P.C.;MIZUSAKI, K;PINTO Jr.,W;OPROMOLLA,D.W.A. & BEIGUELMAN, B.- Hemoglobina S e lepra. Rev. Bras. Pesq. Med. Biol. ,7: 151-167,1974.
- CHANG, J.C.& KAN, Y.W.- A sensitive new prenatal test for sickle cell anemia . N. Engl. J. Med., 307: 30-32 ,1982.
- 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.
- COMINGS ,D.E.- The hemoglobinopathies and thalassemia. In : Goodman , R.M.(ed.)-Genetic disorders of man , Boston, Little & Brown , 1970.
- DACIE , J.V. & LEWIS ,S.M.-Practical Haematology , 3º ed. Londres , Churchill Livingstone, 1975.
- DAVIDSOHN, I. e HENRY, J.B.-Diagnóstico clínico por el laboratorio (coleção Todd-Sanford),Barcelona, Salvat , 1978.
- DIGGS L.W.- Bone and joint lesions in sickle cell disease. Clin.

- Orthopaed. , 52:119-143 , 1967.
- DIGGS , L.W. & CHING , R.E.-Pathology of sickle cell anemia. Sth. Med. J. (Bghgm., 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.
- GEEVER , R.F.; WILSON , L.B.; MALLASETH, F.S.; MILLER , P.F.; BITTNER, M.& WILSON , J.T.- Direct identification of sickle cell anemia by blot hybridization. Proc. Natl. Acad. Sci. USA , 78: 5081-5085, 1981.
- GONÇALES , N.S.L.- Alterações hemoglobínicas e manifestações ósteo-articulares. Tese de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, 1981 .
- GONÇALES, N.S.L. & RAMALHO , A.S. - Alterações hemoglobínicas e dores ósteo-articulares . Rev. Bras.Reumatol. , 25:128-130,1985
- GROTTO, H.Z.W.- Aspectos da função esplênica em doenças falciformes . Tese de mestrado, Universidade Estadual de Campinas, 1987.
- GUERI, M. & SERJEANT, G.R.- Leg ulcers in sickle cell anemia.Trop. Geogr. Med. , 22:155-160 , 1970.
- HAYES , R.J.; CONDON , P.I. & SERJEANT , G.R.-Haematological factors associated with proliferative retinopathy in sickle cell - haemoglobin C disease.Brit. J. Ophthal. , 65:712-717,1981.
- HEBBEL , R.P.; BOOGAERTS , M.A.B.; EATON , J.W.& STEINBERG , M.H.- Erythrocyte adherence to endothelium in sickle cell anemia. N. Engl.J. Med. , 302:992-995 , 1980.
- HOOK, E.W. & COOPER, G.R.- The clinical manifestations of sickle cell hemoglobin C disease and sickle cell anemia . Sth. Med.

- J. (Bgham.,Ala),51:610-615 ,1958.
- INGRAM ,V.M.- Gene mutations in human haemoglobin:The chemical difference between normal and sickle cell hemoglobin. Nature, 180 : 326-328 ,1957.
- JOHNSON ,A.; DAVOS ,T.W.; FERGUSON ,A.D. & SCOTT ,R.B.- Studies in sickle cell anemia . XXXII-Roentgenografic aspects of osseous changes . Med. Ann. D.C. ,36:651-654 ,1967.
- KAPLAN ,E. ; ZUELZER ,W.W ; NEEL , J.V.- A new inherited abnormality of hemoglobin and its interaction with sickle cell hemoglobin.Blood ,6:1240, 1951.
- LABIE ,D.; RICHIN ,C.; PAGNIER ,J. ;GENTILINI, M.and NAGEL,R.L.
-Hemoglobins S and C in Upper Volta . Human Genetics , 65:
300-302 , 1984.
- LEIGHT, L.;SNIDER , T.H.; CLIFFORD ,G.D. & HELLEMS ,H.K.-
Hemodynamic studies in sockle cell anemia . Circulation , 10:
653-662 , 1954.
- LOUDERBACK, A.L.; YOUHNE ,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.
- MILLER , G.J. & SERJEANT , G.R. - An assesment of lung volumes and gas tranfer in sickle cell anemia . Thorax , 26 :309-315,1971.
- MOTULSKY, A.G. & STAMATOYANNOPOULOS ,G.- Drug, anesthesia and abnormal hemoglobins. Ann, N. Y. Acad. Sci., 151:807 , 1968.
- NAOUM , P.C. ; DOMINGOS ,C.R.B.; MAZZIERO, P.A.; CASTILHO, E.M.& GOMES,C.T.- Hemoglobinopatias no Brasil . Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemot., 8:180-188, 1986.
- 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.
- OLUWASANMI ,J.O.; OFODILE ,F.A.& AKINYEMI, O.O.-Leg ulcers in haemoglobinopathies. The East Afr.Med. J., 57:60-64,1980..
- PINTO Jr. ,W.-Hemoglobina S e tuberculose pulmonar. Tese de Livre-Docência, Universidade Estadual de Campinas, 1978.
- RAMALHO ,A.S.-Estudo médico de polimorfismos genéticos de importância clínica no Brasil. Tese de Livre-Docência , Universidade Estadual de Campinas, 1979.
- RAMALHO, A.S._ As hemoglobinopatias hereditárias - Um problema de saúde pública no Brasil. .Ribeirão Preto. Ed.Sociedade Brasileira de Genética, 1986.
- RAMALHO ,A.S. & BEIGUELMAN,B.-Sickle cell trait and tuberculosis. Ciência e Cultura.,29:1149-1151,1977.
- RAMALHO ,A.S.; VELLOSO, L.A.& DINIZ,M.- Síndromes falcêmicas e úlceras de membros inferiores . An. Bras.Dermatol.,60:307-310, 1985.
- REYNOLDS, J.- A re-evaluation of the fish vertebra sign in sickle cell hemoglobinopathy. Ame. J.Roentegenol.97:693 ,1966.
- RIVER ,G.L.; ROBBINS ,A.B.& SCHWARTZ,S.O.- SC hemoglobin -a clinical study .Blood,18:385,1961.
- SAAD,S.T.O.-Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase em doenças falciformes . Tese de Mestrado , Universidade Estadual de Campinas, 1987.
- SALZANO, F.M.; da ROCHA ,F.J.& TONDO ,C.V.- Hemoglobin types and gene flow in Porto Alegre. Acta Genet (Basel),18:449-457,1968

- SAMIR, K.B.; LEWIS, C.N.; NOONE, A.M.; KRASNOW, S.H.; KAMARULZAMAN, E. & BURKA, E.R. - Clinical, hematological and biochemical features of Hb SC disease Am.J.Hematol., 13:37-51, 1982.
- SCURR, C. & FELDMAN, S. - Fundamentos científicos de la anestesia. Barcelona, Editorial científico- Médica, 1972.
- SERJEANT, G.R. - The clinical features of sickle cell disease. Amsterdam, North-Holland, 1974.
- SERJEANT, G.R.; ASHCROFT, M.T. & SERJEANT, B.E. - The clinical features of hemoglobin C disease in Jamaica. Brit J.Haematol., 24: 485, 1973.
- SERJEANT, B.E.; MASON, K.P.; CONDON, P.I.; HAYES, R.J.; KENNY, M.W.; STUART, J. & SERJEANT, G.R. - Blood rheology and proliferative retinopathy in sickle cell - hemoglobin C disease. Brit. J.Ophthalmol., 68: 325-328, 1984.
- SMITH, E.W. & CONLEY, C.L. - Clinical features of the genetic variants of sickle cell disease. Bull Johns Hopk. Hosp., 93: 94, 1954.
- SOUTHERN, E.M. - Detection of the sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. J Mol. Biol. 98:503-517, 1975.
- SPOULE, B.J.; HALDEN, E.R. & MILLER, F. - A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle cell disease and its variants. J. Clin. Invest., 37:486-495, 1958.
- TONDO, C.C. & SCLZANO, F.M. - Abnormal hemoglobins in a Brazilian Negro population. Amer. J. Hum.Genet., 14:401-409, 1962.
- TUTTLE, A.H. & KOCH, B. - Clinical and hematological manifestations of hemoglobin CS disease in children. J. Pediat., 56:331-340 1960.

-WELLS, I.C. & ITANO, H.A.- Ratio of sickle cell anemia hemoglobin to normal hemoglobin in sicklemics. J. Biol. Chem., 65:65-74, 1951.

-ZAGO ,M.A.; COSTA ,F.F.; ISMAEL ,S.J. & BOTURA,C.- Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. Sangre ,28:191-197 , 1983.