

BC/11359

IB/81080

21020

4



MARILDA DE SOUZA GONÇALVES

Este exemplar corresponde à redação final da Tese defendida pela candidata Marilda de Souza Gonçalves e aprovada pela Comissão Julgadora.

Antonio Sérgio Ramalho
04/08/1989

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FREQUÊNCIA E ORIGEM
DA HEMATÓRIA EM PORTADORES DE SÍNDROMES FALCÊMICAS**

Tese apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas na Área de Genética.

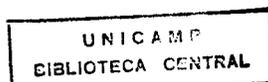
ORIENTADOR: Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho.

T/UNICAMP

CAMPINAS - S.P.

1 9 8 9

G586_c



| | | | |
|-----------|--------|-----|---|
| CLASSIF. | T | | |
| AUTOR. | G 580c | | |
| V. | - | EX. | - |
| TOMBO BC. | 11359 | | |
| 18915 | | | |

Dedico este trabalho à minha mãe, *Marta de Assunção de Souza Gonçalves*, pelas lições de bondade, energia, força e sabedoria.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho e Sra. Maria Helena Silva Frias, pela amizade e incentivo;

A Profa. Elza Andrade de Carvalho, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, por ter contribuído para minha formação sempre de maneira amigável, compreensiva, desde minha época de graduação;

A Profa. Dra. Célia Regina Garlipp e Dra. Paula Virgínia Bottini, pela amizade e colaboração;

A Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato, pelo incentivo e valiosas sugestões;

Aos funcionários do Laboratório de Urinálises do Serviço de Líquidos Biológicos da Divisão de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UNICAMP, farmacêutico-bioquímico Luís Previero Neto, Sr. André Nunes de Viveiro, Sra. Helenita de Oliveira, Srta. Sizu Ota, Sra. Tereza de Jesus Fausto Rodrigues e Sra. Valderes Bueno, pela amizade e auxílio prestados na realização do presente trabalho.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Bernardo Beiguelman, Pró-Reitor de Pós-Graduação da Universidade Estadual de Campinas;

Profa. Andréa Trevas Maciel Guerra, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Antonia Paula Marques de Faria, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Carmen Sílvia Bertuzzo Martins, 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;

Profa. Denise Pontes Cavalcanti, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Dra. Eliane Azevedo, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia;

Profa. Maria de Fátima Sonati, bióloga Elza Kimura e Sta. Eumira Luzia de Oliveira Souza, Laboratório de Hematologia da Divisão de Patologia do Hospital de Clínicas;

Prof. Dr. Milton Artur Ruiz, Faculdade de Ciências Médicas de Santos;

Psicólogo Roberto Benedito de Paiva e Silva, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Dra. Sara Terezinha Olalla Saad, Dra. Carmen Sílvia Passos Lima e Dr. Francisco José Penteado Aranha, Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Profa. Dra. Solange Bento Farah, Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP;

Aos colegas da Disciplina de Hematologia Clínica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia, Farmacêutica-bioquímica Angela Maria Pontes de Carvalho e Dr. Roberto Silva Muniz;

Sr. Antonio Ribeiro Valadares, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia;

Aos funcionários do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, na pessoa da Sra. Edi Lúcia Sartorato e da Srta. Maria Cláudia Furlan;

Aos meus colegas pós-graduandos, Elizabeth Maria Costa de Oliveira, Janete Maria Cerutti, Maria Lectícia Firpe Penna, Nilma Lúcia Viguetti, Paulo Latuf Filho e Rogério Carlos Novais;

que muito cooperaram nas várias etapas necessárias à conclusão do presente trabalho.

I N D I C E

pg.

| | |
|---|----|
| I. INTRODUÇÃO | 01 |
| I.1. As síndromes falcêmicas | 01 |
| I.2. Síndromes falcêmicas e hematúria | 03 |
| II. OBJETIVOS | 11 |
| III. CASUÍSTICA E MÉTODOS | 12 |
| IV. RESULTADOS | 16 |
| V. DISCUSSÃO | 22 |
| VI. RESUMO E CONCLUSÕES | 32 |
| VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 36 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. AS SÍNDROMES FALCÊMICAS

O fenômeno da falcização de hemácias é decorrente da presença de uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S, cujas bases moleculares e fisiopatogenia têm sido extensivamente descritas (Serjeant, 1974; Marotta *et al.*, 1977; Ramalho, 1986, entre outros).

A presença dessa hemoglobina determina o aparecimento de doenças conhecidas por síndromes falcêmicas, cujas manifestações clínicas são bastante similares, levando frequentemente os seus portadores a apresentar complicações hemolíticas, vaso-oclusivas e infecciosas. Dentre essas síndromes, pode-se mencionar a anemia falciforme (homozigotos SS), a hemoglobinopatia SC (heterozigotos SC) e a S/ β -talassemia (heterozigotos S/ β^0 e S/ β^+) (Bunn *et al.*, 1977; Bunn *et al.*, 1982; Fabry e Nagel, 1982).

As hemácias dos indivíduos homozigotos para a hemoglobina S apresentam um alto potencial de falcização, levando-os a manifestar uma grande variedade de sinais e sintomas clínicos, sobressaindo-se as manifestações isquêmicas, com dor e/ou necrose de tecidos (Serjeant, 1974; Pinto Jr., 1978; Martins, 1986, Ramalho, 1986, entre outros).

A hemoglobinopatia SC é proveniente da interação das hemoglobinas anormais S e C, ocorrendo predominantemente entre negróides, em populações onde tanto os heterozigotos AS quanto os AC são frequentes (Ballas *et al.*, 1982). Trata-se da segunda síndrome falcêmica mais frequente em populações brasileiras, depois da anemia falcí-

forme, e as suas manifestações clínicas são muito semelhantes às dessa anemia, embora geralmente menos graves (Serjeant, 1974; Ramalho, 1986; Gomes, 1988; Gomes e Ramalho, 1989).

Com relação às formas de S/ β -talassemia, o gene da hemoglobina S pode interagir com alelos talassêmicos do tipo β^0 ou β^+ . A interação entre os alelos β^0 e β^S determina uma forma grave de anemia, denominada microdrepanocítica, cujas manifestações clínicas são praticamente indistinguíveis das observadas na anemia falciforme. Já a interação entre os genes β^+ e β^S , geralmente determina uma forma mais branda de S/ β -talassemia, frequentemente confundida com o traço falciforme. Os seus portadores são geralmente oligossintomáticos, podendo apresentar, no entanto, complicações clínicas graves ou mesmo fatais em situações que favoreçam a produção de hemácias falciformes (Ramalho, 1986).

A prevalência do traço falciforme (heterozigotos AS) entre negróides brasileiros pode ser estimada em 6%, determinando uma incidência de homozigotos SS, que manifestam a anemia falciforme, da ordem de 0,1% nessa população (Ramalho, 1986). A anemia falciforme é, portanto a doença hereditária de maior prevalência em populações brasileiras, constituindo um problema de Saúde Pública nesse país.

Já a incidência da hemoglobinopatia SC pode ser estimada em 0,03% na população negróide brasileira, enquanto que a da S/ β -talassemia é variável, dependendo do grau de miscigenação entre negróides e descendentes de italianos (Ramalho, 1986).

1.2. SÍNDROMES FALCÊMICAS E HEMATÚRIA

A hematúria é caracterizada pelo aumento do número de hemácias na urina, para valores acima de 3.000/ml (Fasset *et al.*, 1982), podendo ser macroscópica ou microscópica. Essa alteração pode ser determinada por uma ampla variedade de fatores, alguns sem grande significado clínico, outros representando enfermidades extremamente graves. O diagnóstico dessas últimas reveste-se da maior importância, pois o tratamento pode quebrar o seu ciclo evolutivo. O diagnóstico etiológico da hematúria em certos casos pode ser feito imediatamente, mas em outros há necessidade de investigação complexa, demorada e muitas vezes dispendiosa. Admite-se que em 5 a 10% das hematúrias não se detecta o agente etiológico, sendo classificadas como idiopáticas (Pompeo e Ferez, 1984).

Do exposto, é fácil deduzir que, desde a instituição da Urologia, a hematúria tem sido uma das maiores preocupações dos especialistas, principalmente no que diz respeito àquelas rotuladas como idiopáticas ou essenciais.

A partir da metade deste século, as síndromes falcêmicas passaram a ser reconhecidas como causas importantes de hematúria. Embora exercícios físicos excessivos, traumas ou infecções possam preceder os episódios de hematúria grave nos pacientes falciformes, na maioria dos casos o sangramento é súbito, inesperado e indolor, ocorrendo de maneira preferencial no rim esquerdo (Serjeant, 1974). Acredita-se que a predileção para este rim seja uma consequência das características da drenagem renal deste lado, que favorecem a estase venosa. Em casos onde a hematúria está associada a outras manifestações,

como dor no flanco, náuseas e vômitos, pode estar ocorrendo uma obstrução caliceal ou ureteral. A duração destes episódios varia de dias a meses, podendo ser contínuos ou intermitentes. Geralmente a hematúria é benigna e cessa espontaneamente, mas em alguns casos podem ocorrer sangramentos profusos e graves, requerendo tratamentos que são ainda inespecíficos (Lucas e Bullock, 1960; Schmidt e Flocks, 1971; Serjeant, 1974; Meyersfield *et al.*, 1976; Yahya e Guvenç, 1982; entre outros).

Apesar dos inúmeros trabalhos relacionados à hematúria nas síndromes falcêmicas, a exata patogênese desta manifestação clínica ainda permanece desconhecida. Até o presente momento, não existe um estudo que esclareça satisfatoriamente o mecanismo iniciador da cadeia de eventos que levam às lesões renais e à hematúria. Acredita-se que o sítio do sangramento, na maioria dos pacientes com hemoglobina S, seja a medula renal, possuidora de condições que favorecem a falcização, como hipertonicidade, hipóxia e acidose. Deste modo, quando as hemácias contendo a hemoglobina anormal sofrem alterações físico-químicas e tornam-se alongadas, ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo e estase de pequenas veias. A obstrução vascular pode levar à ruptura venosa e dano tecidual, favorecendo dessa forma a perpetuação da falcização. A ruptura de veias medulares dentro do sistema coletor resulta em hematúria (Serjeant, 1974; Minkin *et al.*, 1979; Asno *et al.*, 1983; Oksenhendler *et al.*, 1984; Bahnson, 1987; Quinib, 1988; entre outros).

É importante ressaltar, no entanto, que além das prováveis modificações que podem ocorrer na medula renal dos portadores de síndromes falcêmicas, análises patológicas realizadas em rins removidos têm revelado lesões na pelvis renal, que podem variar desde peque-

nas ulcerações e áreas de edema e fibrose até completo desenvolvimento de necrose papilar. Esta lesão pode ser reconhecida através de pielografia intravenosa, mesmo na ausência de história de hematúria (Serjeant, 1974). Margulies e Minkin (1969), em uma investigação de 17 pielogramas intravenosos provenientes de adultos com anemia falciforme, encontraram dilatações caliceais em cerca da metade dos casos, mas em nenhum houve evidência clara de necrose papilar renal. Além disso, podem ocorrer hemorragias e micro-enfartes dentro das papilas renais. Mais raramente, a hematúria tem sido atribuída a outras causas não associadas à necrose papilar ou à lesão medular, principalmente nos heterozigotos AS, como, por exemplo, hemangioma cavernoso no polo superior esquerdo, sangramento proveniente da porção inferior do ureter e sangramento a partir de lesão ulcerativa na bexiga (Serjeant, 1974).

Outro aspecto controverso na patogênese renal dos falcêmicos são as alterações glomerulares e o seu real valor no mecanismo causador da hematúria. Uma grande variedade de alterações glomerulares tem sido descrita nos pacientes falciformes, como por exemplo, alargamento e engurgitamento dos capilares glomerulares, depósito de material eletrodense e fibrilar no citoplasma das células mesangiais, aumento da matriz mesangial, depósitos granulares na membrana basal glomerular e hiper celularidade glomerular. Contudo, estas alterações também podem ocorrer em pacientes falciformes sem evidências clínicas de doença renal, colocando dúvidas quanto à sua incidência, causa e importância clínica. No entanto, não convém esquecer a possibilidade dessas alterações, quando presentes, poderem evoluir para um quadro de síndrome nefrótica e insuficiência renal (Walker *et al.*, 1971; Buckalew and Someren, 1974).

Levando-se em conta estes fatores, poder-se-ia esperar que a hematúria ocorresse mais frequentemente na anemia falciforme do que em outras síndromes falcêmicas, devido à maior tendência à falcização observada nessa doença. Entretanto, existem algumas sugestões na literatura de que ela ocorre mais frequentemente na doença SC e nos heterozigotos AS, constituindo também uma manifestação clínica dos portadores da S/β -talassemia (Serjeant, 1974). Tais sugestões, no entanto, nunca foram submetidas ao crivo estatístico.

Segundo Humphreys e Allen (1986), uma alta percentagem de pacientes com anemia falciforme, heterozigotos AS e doentes SC já apresentaram episódios de hematúria pelo menos uma vez em suas vidas, apesar de serem relativamente escassos na literatura os dados sobre a real incidência desta manifestação clínica nestes pacientes, principalmente nos heterozigotos SC. Segundo Serjeant (1974), a incidência da hematúria nas síndromes falciformes é, na realidade, desconhecida.

Na hemoglobinopatia SC, a hematúria é atribuída a complicações relacionadas com a viscosidade sanguínea, já que nesse caso a hemólise é menos intensa que na anemia falciforme, o que leva a um hematócrito e, portanto, a uma viscosidade sanguínea mais altos do que os observados naquela doença (Winslow e Anderson, 1978). De acordo com Pandya e colaboradores (1976), os pacientes com hemoglobinopatia SC têm grande tendência à falcização, podendo ocorrer trombose, anóxia tecidual e necrose, mesmo sob tensão normal de oxigênio.

Na ausência de uma etiologia clara para a hematúria dos falcêmicos, a terapêutica utilizada aproxima-se do empirismo, não existindo um tratamento universal satisfatório. Geralmente o sangramento cessa espontaneamente e nenhuma terapêutica é requerida. Ocasio-

nalmente, a hematúria pode ser severa, maciça e mascarada por suspeita de malignidade, requerendo tratamento. O repouso é mencionado como a principal conduta terapêutica conservadora em pacientes hospitalizados. Tem sido descrita na literatura uma grande variedade de tratamentos, muitos deles usados com o objetivo de alterar as condições ambientais da medula renal, como administração de vitaminas C e K, lactato de cálcio, vasopressores, diuréticos, rutina, oxiclorseno de sódio, nitrato de prata, andrógenos, estrógenos, álcalis e transfusões de sangue (Chaplin, 1980; Mcinnes, 1980; Bahnson, 1987; Quinib, 1988, entre outros).

O uso do ácido epsilon-aminocapróico tem sido descrito com algum sucesso, admitindo alguns autores a sua administração mesmo em pacientes grávidas, desde que seja usado com cautela (Buckalew e Someren, 1974, Grant e Horowitz, 1975; Kassan *et al.*, 1984; Turner e Milhorw, 1985). Entretanto, em certas circunstâncias, onde a hematúria é unilateral e refratária aos tratamentos usuais, a nefrectomia é utilizada, apesar de não ser muito indicada devido ao risco de comprometimento do outro rim (Serjeant, 1974; Douglas e Pandaro, 1978; Mcinnes, 1980; Yahya e Guvenç, 1982; Bahnsen, 1987).

Recentemente, foi descrito o autotransplante renal em uma paciente portadora de hemoglobina S com hematúria grave e persistente (Quinib, 1988). Segundo o autor, esta técnica apresenta algumas vantagens sobre a nefrectomia, como, por exemplo, o fato de o rim poder ser examinado diretamente e as lesões suspeitas de causar hematúria poderem ser removidas, de a hemodinâmica local, considerada como um dos fatores que causam a hematúria, poder ser alterada, e o surgimento de uma hematúria contralateral não levar aos riscos inerentes ao paciente com um só rim.

Apesar de a hematúria constituir uma manifestação clínica importante das síndromes falcêmicas, as investigações a respeito da frequência dessa manifestação entre pacientes brasileiros portadores de hemoglobina S são poucas e incompletas. Entre estas, podemos citar o estudo efetuado por Barbosa e colaboradores (1977) a respeito de uma hemorragia urogenital secundária à anemia falciforme. Outro estudo foi o efetuado por Hutz (1981) no Rio de Janeiro, no qual foram analisados os aspectos clínicos registrados nos prontuários de 405 pacientes portadores de anemia falciforme, nos quais observou-se a ocorrência de hematúria em 8,1% dos casos. Nesse estudo, retrospectivo e inespecífico não foi possível investigar a origem ou as características microscópica da hematúria.

Em outro trabalho realizado no Brasil, mas restrito a pacientes heterozigotos com o traço falciforme, Ramalho e colaboradores (1978) constataram a presença de hematúria em 5,5% dos indivíduos examinados.

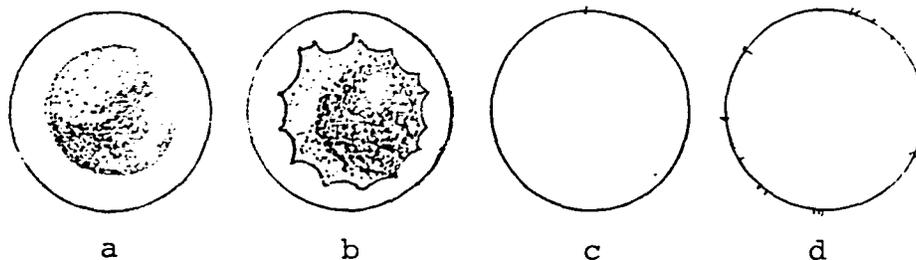
Esta escassez de informações relacionadas à frequência da hematúria em pacientes brasileiros com doenças falciformes é de certa forma incompreensível, considerando a alta prevalência de portadores de hemoglobina S no país e a grande miscigenação de raças observada nas populações. Além disso, parece desnecessário enfatizar a importância da instalação de rigoroso acompanhamento médico-laboratorial destes pacientes, com o objetivo de detectar a presença de hematúria e a origem do sangramento, para que este possa ser combatido com eficiência.

Sabe-se que, para um acompanhamento adequado destes pacientes, seria necessária a utilização de uma avaliação urológica mi-

nuciosa, incluindo exames muitas vezes dispendiosos, sofisticados e invasivos, que, por isso mesmo, não podem ser utilizados rotineiramente. Atualmente, no entanto, o sangramento urinário de origem glomerular pode ser diferenciado daquele de origem não glomerular, por um método laboratorial simples, com alta sensibilidade e especificidade, através do qual são observadas alterações na forma das hemácias, ou seja, dismorfismo eritrocitário (Birch e Farley, 1979; Farley e Birch, 1982; Fasset *et al.*, 1982; Birch *et al.*, 1983; Chang, 1984; Cuellar-Cabrera e Ramirez, 1985; Abdurrahman *et al.*, 1985; Dantas *et al.*, 1985). Através dessa técnica laboratorial, que permite observar com muitos detalhes a forma da superfície celular, nota-se que a hemácia proveniente do glomérulo apresenta superfície disforme, irregular e com variação de tamanho, enquanto que a hemácia originária do sistema tubular, sistema coletor, uréter, bexiga, uretra ou próstata, apresenta a superfície regular, lisa e com tamanho uniforme (figura 1). Tal metodologia, no entanto, nunca havia sido empregada em pacientes com hematúria determinada pela hemoglobina S.

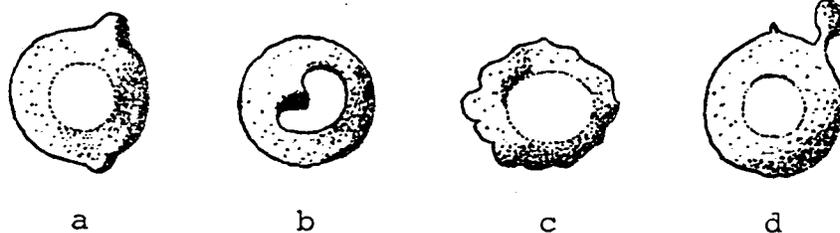
ERITRÓCITOS NORMAIS NA URINA

- a_ Eritrócito na urina recém colhida.
 b_ Crenado.
 c_ Sombreado.
 d_ Sombreado com espículos



ERITÓCITOS DISMÓRFICOS NA URINA

- a_ Em forma de anel
 b_ esférico
 c_ esférico com projeções
 d_ Pedunculares



- _ Microformas



Fig. 1 - ERITRÓCITOS NORMAIS E DISMÓRFICOS NA URINA

II. OBJETIVOS

Tendo em vista as considerações expostas e a alta prevalência das síndromes falcêmicas em nosso meio, aliadas à inconsistência de dados a respeito da real frequência da hematúria em pacientes falciformes e a sua exata fisiopatogenia nessas síndromes, considerou-se importante:

1. Determinar a frequência da hematúria, através de investigação clínica e laboratorial, entre pacientes adultos portadores das seguintes hemoglobinopatias: anemia falciforme (homozigotos SS), hemoglobinopatia SC (heterozigotos SC) e S/ β -talassemia (heterozigotos S/ β -tal);
2. Investigar a origem da hematúria (glomerular ou não glomerular) em pacientes falcêmicos, por intermédio da pesquisa do dismorfismo eritrocitário, por ser uma técnica laboratorial simples, não invasiva e de baixo custo operacional, que pode ser realizada rotineiramente, cujos resultados podem contribuir para a redução do número de pacientes falcêmicos que são submetidos a procedimentos invasivos desnecessariamente.

III. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram investigados 50 pacientes adultos portadores de síndromes falcêmicas (anemia falciforme, hemoglobinopatia SC e S/β-talassemia) em fase estável da doença, acompanhados regularmente no Ambulatório de Hematogenética do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, de acordo com os dados da Tabela I.

TABELA I. Distribuição dos pacientes estudados de acordo com a síndrome falcêmica, idade e sexo.

| IDADE (anos) | AN.FALCIFORME | | | DOENÇA SC | | | S/β-TALASSEMIA | | | TOTAL | | |
|-----------------|---------------|----|----|-----------|---|----|----------------|---|---|-------|----|----|
| | M | F | T | M | F | T | M | F | T | M | F | T |
| < 20 | 1 | 2 | 3 | - | 1 | 1 | 1 | - | 1 | 2 | 3 | 5 |
| 20 - 30 | 9 | 11 | 20 | 3 | 3 | 6 | - | 3 | 3 | 12 | 17 | 29 |
| 30 - 40 | 5 | 4 | 9 | - | - | - | - | - | - | 5 | 4 | 9 |
| 40 - 50 | - | 2 | 2 | 2 | 1 | 3 | 1 | - | 1 | 3 | 3 | 6 |
| 50 - 60 | - | 1 | 1 | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 1 |
| TOTAL | 15 | 20 | 35 | 5 | 5 | 10 | 2 | 3 | 5 | 22 | 28 | 50 |

M = masculino; F = Feminino; T = Total.

A cada paciente foi atribuída uma ficha na qual foram registrados, além da identificação, os seus dados clínicos gerais e específicos, bem como os dados laboratoriais. Foram anotados também os

dados clínicos e laboratoriais observados durante o tempo de seguimento ambulatorial desses pacientes, de acordo com os respectivos prontuários médicos.

Foram colhidas de cada paciente um mínimo de duas amostras de urina (jato médio), não inferiores a 50 mililitros, em recipiente estéril. Nos pacientes do sexo feminino, as amostras foram coletadas fora do período menstrual.

As amostras foram transportadas imediatamente para o Laboratório de Patologia Clínica da UNICAMP, onde se procedeu ao exame sumário de urina (urina I) (Lima *et al.*, 1977; Moura *et al.*, 1987; Vallada, 1988) e, em caso de hematúria, à pesquisa do dismorfismo eritrocitário (Birch e Farley, 1979; Birch e Farley, 1982; Fasset *et al.*, 1982, entre outros).

O exame sumário de urina foi dividido em três etapas, a saber:

1. Análise dos caracteres gerais (propriedades físicas)
2. Análise química e/ou quantitativa;
3. Análise microscópica do sedimento urinário.

A análise dos caracteres gerais da urina foi realizada através da determinação de propriedades físicas, tais como, volume, cor, aspecto, depósito e densidade.

Na análise química e/ou quantitativa foram empregadas tiras reagentes (Bililabistix), cuja especificidade e reprodutibilidade têm-se mostrado excelentes, desde que sejam respeitadas as especificações do laboratório fabricante. Essas fitas são baseadas em reações com produtos químicos e enzimáticos de grande sensibilidade, proporcionando em poucos segundos a leitura dos seguintes parâmetros uri-

nários: pH, proteínas, glicose, corpos cetônicos, sangue e bilirrubina. Sempre que necessárias, foram realizadas as dosagens quantitativas para proteínas (pelo ácido sulfossalicílico) e glicose (reação de Benedict) e qualitativas para corpos cetônicos (reação de Imbert) e pigmentos biliares (reação de Fouchet) (Vallada, 1988).

Para a realização da análise microscópica do sedimento urinário, foram centrifugados 5 mililitros de urina a 2.000 rotações por minuto durante 10 minutos. Após esse procedimento, separou-se o sobrenadante, que foi utilizado para as dosagens bioquímicas, quando necessárias, sendo o sedimento separado para análise.

A análise do sedimento urinário foi realizada na câmara de Fuchs-Rosenthal, através da observação em microscópio óptico com objetiva de aumento 40X, onde identificaram-se os seguintes elementos: cristais, cilindros, muco, bactérias, parasitas, células descamativas, hemácias e leucócitos. A leitura foi quantitativa para leucócitos e hemácias e o resultado expresso em células por mililitros de urina (Moura *et al.*, 1987). Constatando-se hematúria, procedeu-se a pesquisa do dismorfismo eritrocitário.

A investigação de hemácias dismórficas foi realizada através de análise do sedimento urinário, em preparações a fresco, entre lâmina e lamínula, com auxílio de um microscópio de contraste de fase, procedendo-se a identificação daquelas hemácias que sofreram alteração na sua morfologia ao passarem pelo glomérulo.

É importante salientar que, por medida de segurança, a pesquisa do dismorfismo eritrocitário não foi realizada em sedimentos urinários que apresentassem número de hemácias inferior a 5.000/ml, levando-se em conta as observações efetuadas por Quilley-Cabrera e

Fernandez (1985) de que a realização do teste em amostras contendo menos de 5.000 hemácias/ml apresenta uma diminuição da sua sensibilidade, e por Birch e colaboradores (1983) de que as hemácias encontradas na urina de pessoas normais são invariavelmente dismórficas, sugerindo que estas entram na urina via glomérulos. Uma vez que a taxa de 3.000 hemácias/ml está muito próxima da normalidade, foi estabelecido o limite de 5.000 hemácias/ml para a pesquisa.

A hematúria foi considerada como devida à síndrome falcêmica após terem sido excluídas outras etiologias dessa manifestação, pelos dados clínicos e laboratoriais.

Paralelamente ao estudo da amostra de pacientes falcêmicos, foram levantados os dados do exame sumário de urina de 495 pacientes do Hospital das Clínicas da UNICAMP (391 caucasóides e 104 negróides), cuja faixa etária, sexo e nível sócio-econômico eram semelhantes aos dos casos com hemoglobina S, para verificar a frequência e o diagnóstico clínico provável da hematúria em uma amostra hospitalar. Dessa amostra foram descartados os casos de hematúria traumática (pós-cirúrgica, pós-parto, pós-sondagem vesical, etc).

As comparações de frequências foram feitas pelo teste do χ^2 , adotando-se o nível de significância de 5%. Sempre que necessária, foi realizada a correção de Yates.

IV - RESULTADOS

Dentre os 50 portadores de síndromes falcêmicas que constituíram a casuística examinada, 11 (22%) manifestavam hematúria por ocasião da realização do presente trabalho. Tais pacientes não apresentavam, além da hemoglobina S, nenhuma outra alteração clínica, como hipertensão arterial, infecção urinária, cálculos, diabete, etc., que pudesse ser responsabilizada por sua hematúria. Classificando-se a amostra de acordo com o genótipo hemoglobínico, foi possível constatar a presença da hematúria em 25,7% (9 em 35) dos portadores da anemia falciforme e em 20% (2 em 10) dos heterozigotos SC. Dentre os 5 portadores da S/β-talassemia, nenhum manifestava hematúria no momento da análise. Não houve diferença significativa em relação à presença de hematúria nas três síndromes falcêmicas estudadas ($\chi^2_{(2)} = 1,715$; P = 0,42) (Tabela II). A incidência de hematúria também não diferiu significativamente quando considerado apenas os dois primeiros grupos de pacientes falcêmicos ($\chi^2_{(1)} = 0,1375$; P=0,71).

TABELA II. Distribuição dos pacientes segundo o tipo da síndrome falcêmica e a presença de hematúria.

| TIPO | HEMATÚRIA | | Total |
|------------------------|-----------|----------|-------|
| | Positiva | Negativa | |
| An. Falciforme | 9 | 26 | 35 |
| Hemoglobinopatia SC | 2 | 8 | 10 |
| S/ β -Talassemia | 0 | 5 | 5 |
| TOTAL | 11 | 39 | 50 |

$$\chi^2_{(2)} = 1,715; P = 0,42.$$

Conforme é possível constatar nas tabelas III e IV, respectivamente, a incidência de hematúria entre os pacientes falcêmicos não variou significativamente com o sexo e a faixa etária. Na tabela V são apresentados os valores da hematúria observada nesses pacientes.

TABELA III. Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo e a presença de hematúria.

| SEXO | HEMATÚRIA | | TOTAL |
|-----------|-----------|----------|-------|
| | Positiva | Negativa | |
| Masculino | 2 | 20 | 22 |
| Feminino | 9 | 19 | 28 |
| TOTAL | 11 | 39 | 50 |

$$\chi^2_{(1)} = 3,815; P = 0,051; \chi^2_{(1)cor} = 2,590; P = 0,108.$$

TABELA IV. Distribuição dos pacientes de acordo com a faixa etária e a presença de hematúria.

| FAIXA ETÁRIA (anos) | HEMATÚRIA | | TOTAL |
|------------------------|-----------|----------|-------|
| | Positiva | Negativa | |
| < 20 | 2 | 3 | 5 |
| 20 a 30 | 6 | 23 | 29 |
| 30 a 40 | 2 | 7 | 9 |
| 40 a 50 | 1 | 5 | 6 |
| 50 a 60 | 0 | 1 | 1 |
| TOTAL | 11 | 39 | 50 |

$$\chi^2_{(4)} = 1,355; P = 0,852$$

TABELA V. Caracterização do valor de hematúria na amostra examinada.

| Nº DE HEMÁCIAS/ml | Nº de pacientes | % de pacientes |
|-----------------------|-----------------|----------------|
| 3.000 - 5.000 | 1 | 9,09 |
| 5.000 - 10.000 | 3 | 27,27 |
| 10.000 - 100.000 | 3 | 27,27 |
| 100.000 a incontáveis | 4 | 36,4 |
| TOTAL | 11 | 100 |

A presença do dismorfismo eritrocitário, indicando a origem glomerular da hematúria, foi constatada em apenas 2 dos 10 (20%) pacientes que apresentaram hematúria acima de 5.000 hemácias por ml de urina, sendo um portador da anemia falciforme e outro da hemoglobinopatia SC.

Levando-se em conta, por outro lado, os antecedentes clínicos da amostra examinada, foi possível constatar a presença de pelo menos um episódio de hematúria confirmada laboratorialmente em 36% (18 em 50) dos pacientes examinados. Tal antecedente positivo de hematúria foi constatado em 31,4% (11 em 35) dos portadores da anemia falciforme, em 50% (5 em 10) dos heterozigotos SC e em 2 dos 5 pacientes com S/β -talassemia. A incidência de antecedente positivo de hematúria também não diferiu significativamente entre os homozigotos SS e os heterozigotos SC ($\chi^2_{(1)} = 1,17; P = 0,279$). Na Tabela VI os pacientes falcêmicos estão distribuídos de acordo com a presença de antecedente positivo de hematúria e o tempo de seguimento ambulatorial.

TABELA VI. Distribuição dos pacientes falcêmicos de acordo com a presença de antecedente positivo de hematúria e o tempo de seguimento ambulatorial.

| TEMPO DE SEGUIMENTO AMBULATORIAL (ANOS) | Nº DE PACIENTES | ANTEC. POSITIVO DE HEMATÚRIA | | |
|--|-----------------------|------------------------------|-------|------------|
| | | Nº | % | % do Total |
| < 5 | 33 | 8 | 24,24 | 16 |
| 5 -10 | 15 | 8 | 53,33 | 16 |
| > 10 | 2 | 2 | 100 | 4 |
| TOTAL | 50 | 18 | | 36 |

Passando-se à análise dos dados observados na amostra hospitalar, constatou-se que 14,1% (70 em 495) dos pacientes examinados apresentavam hematúria. A incidência dessa manifestação clínica entre os pacientes negróides (18 em 104, ou 17,3%) não diferiu significativamente da observada entre os caucasóides (52 em 391, ou 13,3%) ($\chi^2_{(1)} = 1,087$; $P = 0,297$).

Na tabela VII estão relacionadas as principais causas de hematúria observadas na amostra hospitalar.

TABELA VII. Causas de hematúria observadas na amostra hospitalar.

| CAUSA DA HEMATÚRIA | nº de pacientes | % de pacientes |
|---|-----------------|----------------|
| Infecção urinária | 22 | 31,43 |
| Nefrite na poliartrite | 7 | 10,0 |
| Hipertensão arterial | 6 | 8,57 |
| Cálculo | 6 | 8,57 |
| Hematúria em doenças febris | 5 | 7,14 |
| Glomerulonefrite lúpica | 4 | 5,71 |
| Pielonefrite | 3 | 4,29 |
| Glomerulonefrite na poliarterite nodosa | 3 | 4,29 |
| Nefrite na endocardite bacteriana | 3 | 4,29 |
| Insuficiência renal crônica | 2 | 2,86 |
| Glomerulosclerose diabética | 2 | 2,86 |
| Pré-eclâmpsia | 1 | 1,44 |
| Etiologia a esclarecer | 6 | 8,57 |
| T O T A L | 70 | 100,0 |

A incidência de hematúria na amostra de pacientes falcêmicos (11 em 50, ou 22%) não diferiu significativamente da observada na amostra hospitalar (70 em 495, ou 14,1%) ($\chi^2_{(1)} = 2,22$; $P = 0,136$). No entanto, a incidência de antecedente positivo de hematúria entre os pacientes falcêmicos (18 em 50, ou 36%) foi significativamente maior do que a frequência de hematúria observada na amostra hospitalar ($\chi^2_{(1) \text{ cor}} = 14,45$; $P = 1,44 \times 10^{-4}$).

V - DISCUSSÃO

Ao analisar os resultados obtidos, chama a atenção, em primeiro lugar, a significativa proporção de pacientes falcêmicos adultos (22%) que manifestavam hematúria no momento da realização do presente trabalho. Tal proporção, que não variou significativamente com o sexo e a idade, mostrou-se elevada, tanto entre os indivíduos com a anemia falciforme (25,7%) quanto entre os heterozigotos com a hemoglobinopatia SC (20%), indicando que a hematúria é uma manifestação clínica importante nas duas doenças falcêmicas de maior prevalência em populações brasileiras.

O valor da hematúria revelou-se bastante heterogêneo, variando de níveis microscópicos, com contagens de hemácias/ml de urina ligeiramente superiores ao limite normal, a macroscópicos, com hemácias incontáveis e urina francamente hemorrágica (Tabela V).

Infelizmente, a ausência de dados na literatura nacional e internacional impossibilita a comparação dessas frequências com as observadas em outras populações. De fato, no amplo estudo clínico e laboratorial das doenças falciformes realizado por Zago e colaboradores (1983) na região de Ribeirão Preto, SP, não é feita referência à hematúria. Já no trabalho de Hutz (1981) a respeito da história natural da anemia falciforme na região metropolitana do Rio de Janeiro, foram considerados apenas os antecedentes clínicos de hematúria, que serão discutidos adiante. Da mesma forma, na maior revisão internacional já realizada a respeito das manifestações clínicas da anemia falciforme, Serjeant (1974) informa que a frequência da hematúria nessa doença e em outras síndromes falcêmicas ainda é desconhecida.

Por outro lado, os resultados obtidos indicam que as sugestões existentes na literatura a respeito da maior prevalência da hematúria entre os heterozigotos SC e AS que entre os homozigotos SS também devem ser revistas. Isso porque, além de não ter sido encontrada no presente trabalho diferença significativa na incidência dessa manifestação clínica entre os homozigotos SS e os heterozigotos SC, a frequência de hematúria verificada entre os pacientes com a anemia falciforme (25,7%) foi significativamente maior que a constatada por Ramalho e colaboradores (1978) entre os 73 portadores do traço falciforme da mesma área geográfica, nos quais eles realizaram o exame de Urina I (5,5%) ($\chi^2_{(1)} \text{ cor} = 7,33; P < 0,01$). De acordo com Serjeant (1974), a maior proporção de heterozigotos AS e SC em amostras de pacientes falcêmicos com hematúria talvez possa ser atribuída, no caso dos primeiros, à sua maior prevalência nas populações e, no caso dos segundos, à sua maior sobrevivência que os homozigotos SS.

Tendo em vista o caráter episódico e recorrente da hematúria determinada pela hemoglobina S, torna-se interessante também investigar a frequência dessa manifestação entre os antecedentes clínicos dos pacientes falcêmicos. Assim procedendo-se, foi possível constatar uma frequência ainda mais elevada de hematúria entre os pacientes examinados no presente trabalho (36%), tanto entre os indivíduos com a anemia falciforme (31,4%), quanto entre os heterozigotos com a doença SC (50%). Tal manifestação também foi constatada nos antecedentes clínicos de 2 dos 5 pacientes com S/ β -talassemia examinados.

Confirmando o que foi discutido algumas linhas atrás, a incidência de antecedentes positivos de hematúria também não diferiu significativamente entre os homozigotos SS e os heterozigotos SC.

Por outro lado, a proporção de casos com hematúria verificada entre os antecedentes clínicos dos pacientes com anemia falciforme examinados no presente trabalho (31,4%) foi significativamente maior que a constatada por Hutz (1981) entre os pacientes do Rio de Janeiro (8,1%) ($\chi^2_{(1)} \text{ corr} = 16,8; P < 0,001$). Da mesma forma, a frequência de antecedentes positivos de hematúria entre os pacientes SC examinados no presente trabalho (50%) também foi significativamente maior que a verificada por Gomes e Ramalho (1989) entre 35 heterozigotos SC da mesma região (8,6%) ($\chi^2_{(1)} = 4,37; P < 0,05$).

Tais comparações, no entanto, devem ser vistas com bastante cautela, uma vez que a frequência de hematúria calculada a partir do registro de prontuários clínicos merece várias ressalvas. De fato, tal frequência irá depender, evidentemente, da fidedignidade das anotações feitas pelo médico atendente, da solicitação ou não de um exame de urina por ocasião do retorno ambulatorial, do comparecimento do paciente ao hospital durante o episódio de hematúria, etc. Mais do que isso, no entanto, a frequência de antecedentes positivos de hematúria irá depender do tempo de seguimento ambulatorial do paciente, como pode ser facilmente comprovado pelos dados da tabela VI. Essas considerações praticamente invalidam as comparações desse tipo que são feitas frequentemente na literatura, uma vez que as amostras comparadas nunca são homogêneas quanto a essas características.

Outra crítica que pode ser feita aos trabalhos que investigam a frequência de determinadas manifestações clínicas entre os pacientes falcêmicos é a de não proceder à investigação concomitante da frequência dessas manifestações em uma amostra-controle, nem verificar se tais manifestações são realmente causadas pela hemoglobina S

na amostra examinada. Tais falhas levam muitas vezes o leitor atento a duvidar se as associações descritas são realmente causais e não meramente casuais. Assim, por exemplo, a casualidade das associações entre o traço falciforme e as dores ósteo-articulares e entre o traço falciforme e as úlceras de membros inferiores foi estatisticamente comprovada em nosso meio por Gonçalves e Ramalho (1985) e por Ramalho e colaboradores (1985), respectivamente.

Seguindo essa linha de raciocínio, os dados do presente trabalho demonstram que a incidência de hematúria na amostra hospitalar geral (14,1%) não diferiu significativamente da observada na amostra de pacientes falcêmicos (22%), embora fosse menor que a observada quando se levou em conta os antecedentes clínicos desses indivíduos (36%). Assim sendo, caso a interação com outras condições determinantes de hematúria não tivesse sido excluída nos pacientes examinados, a possibilidade de uma associação casual entre a hemoglobina S e a hematúria não poderia ter sido afastada.

Por outro lado, esse resultado indica que a hematúria não é uma alteração sugestiva das síndromes falcêmicas em nosso meio, uma vez que a sua incidência entre doentes com a hemoglobina S, embora alta, não difere significativamente da observada na amostra hospitalar. Já as dores ósteo-articulares, por exemplo, são manifestações indicativas da manifestação das síndromes falcêmicas em nosso meio, uma vez que a sua incidência entre brasileiros com a anemia falciforme e com a hemoglobinopatia SC é significativamente maior que a observada em amostras hospitalares gerais (Gomes e Ramalho, 1989).

Além disso, analisando as causas mais frequentes de hematúria na amostra hospitalar (Tabela VII), é possível deduzir que as

síndromes falcêmicas devem ter uma pequena importância relativa como causadoras de hematúria em nosso meio, devendo estar incluídas, juntamente com os tumores e outras causas, dentro dos 8,5% dos casos de etiologia a esclarecer. Já os cálculos devem ter a sua importância como causadores de hematúria subestimada nessa amostragem, uma vez que os pacientes com cólicas renais e de vias urinárias geralmente são diagnosticados e tratados em serviços de emergência, sem que o exame de urina seja solicitado. Por outro lado, caso a hemoglobina S fosse realmente uma causa bastante frequente de hematúria em nosso meio, a incidência dessa manifestação clínica entre pacientes negróides poderia ser significativamente maior que a observada entre os caucasóides, o que não foi constatado na amostra hospitalar examinada no presente trabalho.

Finalmente, os dados obtidos no presente trabalho sugerem que a origem glomerular da hematúria, realmente não deva ser a mais frequente nas síndromes falcêmicas, uma vez que 80% dos pacientes examinados não apresentaram dismorfismo eritrocitário. Assim sendo, as lesões tubulares, conseqüentes à falcização na *vasa recta* e infarto medular, devem ocupar lugar de destaque na fisiopatogenia da hematúria causada pela hemoglobina S. Vale a pena enfatizar, no entanto, que a hematúria glomerular também não deve ser tão excepcional como acreditam alguns autores (Serjeant, 1974), já que foi verificada em 20% dos casos examinados no presente trabalho.

Nas figuras 2 e 3 são apresentadas hemácias do sedimento urinário com dismorfismo negativo e positivo, respectivamente.

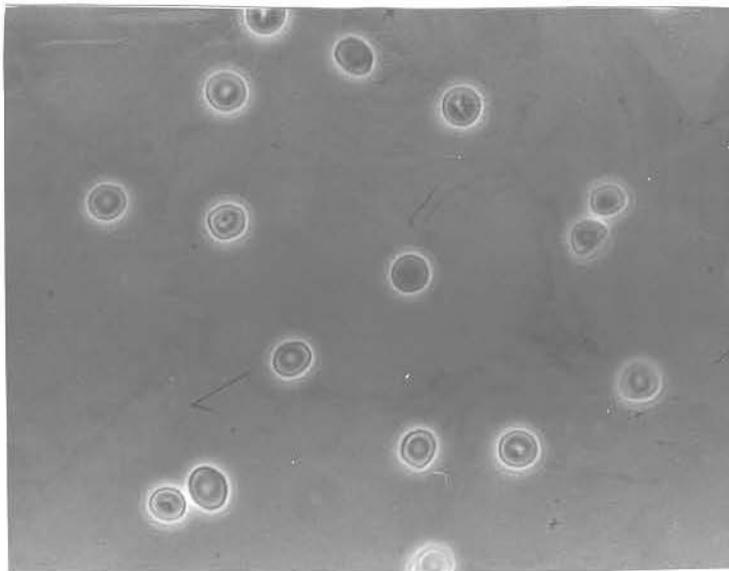


Figura 2. Hemácias normais, sem dismorfismo no sedimento urinário (aumento de 400× em microscopia de contraste de fase.)

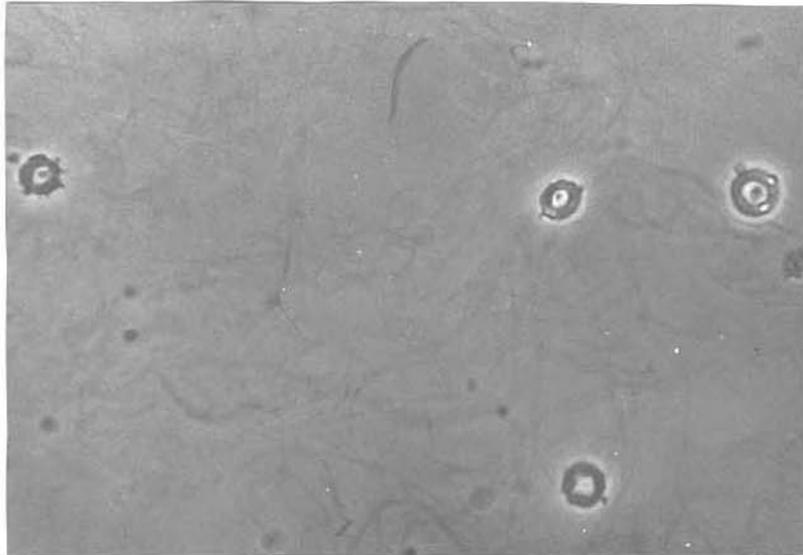


Figura 3. Hemácias dismórficas no sedimento urinário (aumento de 400 × em microscopia de contraste de fase).

As lesões renais da anemia falciforme têm sido bastante investigada nos últimos anos, comprovando-se que as lesões medulares são precoces, em contraste com a função glomerular, que é bastante preservada, pelo menos até a quarta década de vida. Assim, os pacientes falcêmicos perdem precocemente a capacidade de concentrar e de acidificar a urina, embora mantenham uma boa taxa de filtração glomerular (De Jong *et al.*, 1980; Morgan e Serjeant, 1981; De Jong e Van Eps, 1985).

Na verdade, em crianças e jovens com a anemia falciforme, verifica-se um aumento do fluxo sanguíneo ao nível dos glomérulos, bem como da taxa de filtração glomerular, os quais, no entanto, vão diminuindo com a idade. Nos adultos, essas características renais tendem a normalizar-se ou a persistirem apenas moderadamente elevadas (De Jong *et al.*, 1980; De Jong e Van Eps, 1985). Após os quarenta anos de idade, no entanto, a função glomerular geralmente começa a ser comprometida, podendo evoluir em alguns pacientes para a insuficiência renal (Morgan e Serjeant, 1981).

Tudo indica que o hiperfluxo sanguíneo observado nos pacientes falcêmicos jovens represente um mecanismo de preservação da função glomerular, possivelmente induzido pelo aumento da síntese de prostaglandinas renais. De fato, a administração de inibidores da síntese de prostaglandinas, como é o caso da indometacina, por exemplo, diminui significativamente o suprimento sanguíneo e a taxa de filtração glomerular nesses pacientes (De Jong *et al.*, 1980).

Por outro lado, esse hiperfluxo sanguíneo pode ter participação importante na fisiopatogenia das lesões renais tardias do paciente falciforme, uma vez que em outras condições patológicas em

sem dismorfismo eritrocitário serão sugestivas de sangramento a nível tubular, em consequência de infarto na região medular. A intensidade da hematúria e da proteinúria poderá refletir, evidentemente, o grau da lesão. As hematúrias determinadas por lesões na pélvis renal, sobretudo necrose papilar, e, em menor escala, por lesões de vias urinárias (como as que podem ocorrer no priapismo, por exemplo) também serão desacompanhadas de dismorfismo eritrocitário. Frente a simplicidade e a utilidade desses exames, a sua inclusão no protocolo de seguimento dos pacientes falcêmicos é, portanto, bastante recomendável.

VI. RESUMO E CONCLUSÕES

Apesar de a hematúria ser uma manifestação clínica importante da hemoglobina S, existe na literatura uma inconsistência de dados a respeito da sua real frequência e da sua exata fisiopatogenia nas síndromes falcêmicas.

O presente estudo teve por objetivo determinar a frequência da hematúria e investigar a sua origem entre 50 pacientes falcêmicos adultos portadores de anemia falciforme (35 homozigotos SS), hemoglobinopatia SC (10 heterozigotos SC) e S/ β -talassemia (5 heterozigotos S/ β -tal.).

A presença de hematúria foi investigada através do exame sumário de urina (Urina I) e a sua origem glomerular ou não glomerular foi determinada pela pesquisa do dismorfismo eritrocitário. A ocorrência de hematúria foi investigada também dentre os antecedentes clínicos dos pacientes.

A frequência de hematúria encontrada na amostra total foi de 22% (25,7% dos SS; 20% dos SC e em nenhum dos S/ β -talassêmicos), tendo a sua origem glomerular sido constatada em 20% dos casos. Por outro lado, episódios antecedentes de hematúria foram verificados em 36% dos casos (31,4% dos pacientes com anemia falciforme, 50% dos heterozigotos Sc e em 2 dos pacientes com S/ β -talassemia). Estas proporções não variaram com o sexo e a idade dos pacientes.

Os resultados obtidos permitiram as seguintes conclusões:

1. A hematúria é uma manifestação clínica frequente, tanto na anemia falciforme quanto na hemoglobinopatia SC, as duas síndromes falcêmicas de maior prevalência em populações brasileiras;

2. A ocorrência de hematúria não diferiu significativamente entre os pacientes portadores de anemia falciforme e da hemoglobinopatia SC. Já a incidência de hematúria entre os pacientes com anemia falciforme foi significativamente superior à encontrada por Ramalho colaboradores (1978) em indivíduos com o traço falciforme da mesma área geográfica, indicando que as sugestões existentes na literatura a respeito de a prevalência da hematúria ser maior entre os heterozigotos SC e AS que entre os homozigotos SS devem ser revistas;
3. A frequência de hematúria foi ainda mais elevada quando se investigou os antecedentes clínicos dos portadores falcêmicos. A proporção de casos com hematúria verificada entre os antecedentes clínicos dos pacientes com anemia falciforme foi significativamente maior que a constatada por Hutz (1981) entre pacientes SS do Rio de Janeiro. Da mesma forma, a frequência de antecedentes positivos de hematúria entre os pacientes SC examinados foi significativamente superior àquela verificada por Gomes e Ramalho (1989) entre heterozigotos SC da mesma área geográfica. Tais comparações, no entanto devem ser interpretadas com cautela, uma vez que a frequência de antecedentes clínicos de hematúria depende de vários fatores, sobretudo do tempo de seguimento médico dos pacientes falcêmicos;
4. A hematúria não é uma alteração sugestiva das síndromes falcêmicas em nosso meio, uma vez que a sua incidência entre os pacientes com a hemoglobina S não diferiu significativamente da observada na amostra hospitalar geral;
5. As síndromes falcêmicas devem ter uma pequena importância relativa como causadoras de hematúria em nosso meio, devendo estar incluí-

das, juntamente com os tumores e outras causas, dentre os 8,5% dos casos de etiologia a esclarecer;

6. A origem glomerular da hematúria, embora significativa, não deve ser a mais frequente nas síndromes falcêmicas. Desta forma, as lesões pós-glomerulares devem ocupar lugar de destaque na fisiopatogenia da hematúria pela hemoglobina S;
7. Seria recomendável a inclusão do exame sumário de urina e da pesquisa de dismorfismo eritrocitário no protocolo de seguimento dos falcêmicos, devido à sua fácil realização, baixo custo operacional e importante contribuição na orientação clínica destes pacientes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ABDURRAHMAN, M.B.; KAMBAL, A.M.; KURBAAN, K.M.; IMAMBACCUS, M.Y. and CHAGLA, A.H. - Diagnostic value of phase contrast microscopy in hematuria. *Trop. Geogr. Med.*, 37(2):171-4, 1985.
- ASNES, R.S.; MIGEL, P.F. and WISOTSKY, P.H. - Massive hematuria in a young adolescent with sickle cell trait. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 22(2):150-2, 1983.
- BAHNSON, R.R. - Silver nitrate irrigation for hematuria from sickle cell hemoglobinopathy. *J. Urol.*, 137 (6):1194-5, 1987.
- BALLAS, S.K.; LEWIS, C.N.; NOONE, A.M., KRASNON, S.H.; KAMARULZAMAN, E. and BURKA, E.R. - Clinical, hematological and biochemical features of Hb SC disease. *Am. J. Hemat.*, 13:37-51, 1982.
- BARBOSA, E.; MONTEIRO-SALLES, F.J.; CUNHA, A.A. e GIMENEZ, C. - Hematuria na drepanocitose: hemorragia urogenital secundária à anemia falciforme. *Rev. Paul. Med.*, 89:27-8, 1977.
- BIRCH, D.F. and FAIRLEY, K.F. - Haematuria - glomerular or non-glomerular? *Lancet*, 2:845, 1979.
- BIRCH, D.F.; FAIRLEY, K.F.; WHITNORT, J.A.; FORBES, I.K.; FAIRLEY, J.K.; CHESHIRE, G.R. and RYAN, G.B. - Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clin. Nephrol.*, 20:78-84, 1983.
- BUCKALEW, V.M., Jr. - Sickle-cell nephropathy. *Ann. Intern. Med.*, 73:489, 1970.
- BUCKALEW, V.M., Jr. and SOMEREN, A. - Renal manifestations of sickle cell disease. *Arch. Intern. Med.*, 133:660, 1974.
- BUNN, H.F.; FORGET, B.G. and RANNEY, H.M. - *Human hemoglobins*. Philadelphia Saunders 1977

- BUNN, H.F.; NOGUCHI, C.T.; HOFRICHTER, J.; SCHECHTER, G.P.; SCHECHTER, A.N. and EATON, N.A. - Molecular and cellular pathogenesis of Hb SC disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79:7527-31, 1982.
- CHANG, B.S. - Red cell morphology as a diagnostic aid in hematuria *J.A.M.A.*, 252:1747-49, 1984.
- CHAPLIN, H. Jr. - Hematuria in hemoglobin S disorders (editorial) *Arch Intern. Med.*, 140(12):1573, 1980.
- CUELLAR-CABRERA, H. and RAMIREZ-FERNANDEZ, M. - Utilidad de la microscopia de contraste de fase en el estudio de la hematuria *Boi. Med. Hosp. Infant. Mex.*, 42(3):175-8, 1985.
- DANTAS, M.; SILVIA, M.; OLIVEIRA, P.C. e FERREIRA FILHO, S.R. - Diagnóstico diferencial das hematurias através da microscopia de contraste de fase. *J. Bras. Nefrol.*, 7:91-4, 1985.
- DE JONG, P.E.; SEWRAJSINSH, G.H.; SHOUTER, H.; DANKER, A.J.M. and STATIUS VAN EPS, L.W. - The influence of indomethacin on renal haemodynamics in sickle cell anemia. *Clin. Sci.*, 59:245-250, 1980.
- DE JONG, P.E. and VAN EPS, L.W.S. - Sickle cell nephropathy. New insights into its pathophysiology. *Kidney Int.*, 27:711-17, 1985.
- DOUGLAS, L.L. and PAWAROO, J. - Conservative surgery for refractory sickle cell hematuria. *J. Urol.*, 120(3):385-6, 1978.
- FABRY, M.E. and NAGEL, R.L. - The effect of deoxygenation on red cell density: significance for the pathophysiology of sickle cell anemia. *Blood*. 60:1370-77, 1982.
- FAIRLEY, K.F. and BIRCH, D.F. - Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int.*, 21:105-8, 1982.
- FASSET, R.G.; HORGAN, B.A. and MATHEW, T.H. - Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet*, i:1432-4, 1982.

- GOMES, R.R. - *Estudo médico da hemoglobinopatia SC em negróides paulistas*. Tese de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, 1988.
- GOMES, R.R. e RAMALHO, A.S. - Hemoglobin SC disease in a Brazilian population. *Rev. Bras. Genet.*, 12(2), 1989 (no prelo).
- GONÇALES, N.S.L. e RAMALHO, A.S. - Alterações hemoglobínicas e dores osteo-articulares. *Rev. Bras. Reumatol.*, 25:128-30, 1985.
- GRANT, M.D. and HOROWITZ, H.I. - Sickle cell hematuria controlled by epsilon aminocaproic acid. *Conn. Med.*, 39(12):777-8, 1975.
- HUMPHREYS, M.H. and ALLEN, C.A. - Vascular diseases of the kidney. In: Brenner, B.M. and Rector, F.C. Jr. (eds.). *The kidney*. 3rd edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1986. chapter 26, p. 1204-9.
- HUTZ, M.H. - *História natural da anemia falciforme em pacientes da região metropolitana do Rio de Janeiro*. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1981.
- KASSAM, S.H.; HADI, A.H.; FADEL, H.E.; SANCHEZ-RAMOS, L. and MILNER, P.F. - Sickle-cell induced hematuria in pregnancy. *J. Reprod. Med.*, 29(2):117-21, 1984.
- LIMA, A.O.; SOARES, J.B.; GRECO, J.B.; GALIZZI, J. e CANÇADO, J.R. - *Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica*. 5a. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1985. cap. 4, p. 137-78.
- LUCAS, W.M. and BULLOCK, W.H. - Hematuria in sickle cell disease. *J. Urol.*, 83:733, 1960.
- MARGUILIES, S.I. and MINKIN, S.D.. - Sickle-cell disease: The roentgenologic manifestations of urinary tract abnormalities in adults. *Amer. J. Roentgenol.*, 107:702-10, 1969.
- MARROTA, C.A.; WILSON, J.T.; FORGET, B.G. and WEISSMAN, S.M. - Human β -globin mRNA. III. Nucleotide sequences derived from complementary DNA. *J. Biol. Chem.*, 252:5040-53, 1977.

- MARTINS, C.S.B. - *Traço falciforme e tuberculose pulmonar*. Tese de Mestrado. Universidade Estadual de Campinas, 1986.
- MCINNES, B.K. - The management of hematuria associated with sickle hemoglobinopathies. *J. Urol.*, 124(2):171-4, 1980.
- MEYERSFIELD, S.A.; MORGANSTERN, S.L.; SEERY, W. and COLE, A.T. - Medical management of refractory hematuria in sickle-cell trait. *Urology*, 8(2):112-13, 1976.
- MINKIN, S.D.; OH, K.S.; SANDERS, R.C. and SIEGELMAN, S.S. - Urologic manifestations of sickle hemoglobinopathies. *South. Med. J.*, 72(1):23-28, 1979.
- MORGAN, A.G. and SERJEANT, G.R. - Renal function in patients over 40 with homozygous sickle cell disease. *Br. Med. J.*, 282:1181-6, 1981.
- MOURA, R.A.; WADA, C.S.; PURCHIO, A. e ALMEIRA, T.V. - *Técnicas de Laboratório*. 3ed., São Paulo, Livraria Atheneu. 1987. cap. 32, p. 343-74.
- OKSENHENDLER, E.; BOURBIGOT, B.; RISBAZEILLI, F.; DROZ, D.; CHOQUENET, C.; GIROT, R. and JUNGERS, P. - Recurrent hematuria in 4 white patients with sickle cell trait. *J. Urol.*, 32(6):1201-3, 1984.
- PANDYA, K.K.; KOSHY, M.; BROWN, N. and PRISMAN, D. - Renal papillary necrosis in sickle cell hemoglobinopathies. *J. Urol.*, 115:497, 1976.
- PINTO Jr., W. - *Hemoglobina S e tuberculose pulmonar*. Tese de Livre-Docência. Universidade Estadual de Campinas, 1978.
- POMPEO, A.C.L. e FERES, A.M.S.: Hematúria. *Rev. Bras. Med.*, 41(3):125-9, 1984.
- QUINIBI, W.Y. - Renal autotransplantation for severe sickle cell hematuria. *Lancet*, 30(1)(8579):236-7, 1988.

- RAMALHO, A.S. - *As hemoglobinopatias hereditárias: Um problema de Saúde Pública no Brasil*. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética, 1986.
- RAMALHO, A.S.; LORAND, I.G.H.; GARLIPP, C.R.; TURRI, C.M. e SOUZA, C.A. - Alterações renais em portadores do traço siclêmico. *Rev. Bras. Patol. Clin.*, 14:305-9, 1978.
- RAMALHO, A.S.; VELOSO, L.A. e DINIZ, M. - Síndromes falcêmicas e úlceras de membros inferiores. *An. Bras. Dermatol.*, 60:307-10, 1985.
- SCHMIDT, J.P. and FLOCKS, R.H. - Urologic aspects of sickle cell hemoglobin. *J. Urol.*, 106:740, 1971.
- SERJEANT, G.R. - *The clinical features of sickle cell disease*. Amsterdam, North-Holland, 1974.
- TURNER, J.D. and MILHORW, H.T. - Gross hematuria in a patient with sickle cell trait. *Post Grad Med.*, 78(5):151-2, 154, 1985.
- VALLADA, E.P. - *Manual de exames de urina*. 4 ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu. 1988., 245 p.
- WALKER, B.R.; ALEXANDER, F.; BRIDSALL, T.R. and WARREN, R.L. - Glomerular lesions in sickle cell nephropathy. *J.A.M.A.*, 215:437, 1971.
- WINSLOW, R.M. and ANDERSON, W.F. - The hemoglobinopathies. In Stanbury, J.B.; Wyngaarden, B. and Friedrichson, D.S. (eds.): *The metabolics basis of inherited diseases*. New York, McGraw-Hill, 1978.
- YAHYA, D. and GUVENÇ, N. - Rare combination of hematuria due to drepanocytose (sickle cell) in a white man. *Urology*, 19(1):69-71, 1982.

- ZAGO, M.A.; COSTA, F.F.; ISMAEL, S.J. e BOTTURA, C. - Enfermedades drepanocíticas em uma población brasileña. *Sangre*, 28:191-8, 1983.
- ZATZ, R., and BRENNER, B.M. - Pathogenesis of diabetic microangiopathy. The hemodynamic view. *Am. J. Med.*, 80:443-53, 1986.