

UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

Cristina Pinho Passos



Análise da prevalência de alterações buciais em pacientes com doença falciforme

Salvador, 2010

CRISTINA PINHO PASSOS

**ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES BUCAIS
EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto José Meyer Nascimento

Co-Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabela Guimarães Campos

Salvador

2010

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA – Salvador – Bahia

P289 Passos, Cristina Pinho.
Análise da prevalência de alterações bucais em pacientes com doença
Falciforme / Cristina Pinho Passos. - Salvador, 2010.
81 f. ; il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos
dos Órgãos e Sistemas, 2010.

Orientador: Prof. Dr. Roberto José Meyer Nascimento.
Co-Orientadora: Profa. Dra. Maria Isabela Guimarães Campos.

1. Doença falciforme. 2. Doença da hemoglobina SC. 3. Cárie dentária.
4. Periodontite. 5. Hipoplasia do esmalte dentário. I. Nascimento, Roberto
José Meyer. II. Campos, Maria Isabela Guimarães. III. Universidade Federal
da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. IV. Título.

CDU: 616.314.17-002:616:616.155.194

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos vinte e nove dias do mês de outubro de dois mil e dez, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a Defesa de Dissertação da Pós-graduanda **Cristina Pinho Passos**, através da Comissão Julgadora composta pelos Professores **Roberto José Meyer Nascimento**, **Roberta Santos Tunes** e **Alexandre Ribeiro do Espírito Santo**. O título da Dissertação apresentado foi **ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DE ALTERAÇÕES OROFACIAIS E ESTUDO GENÉTICO DA SEVERIDADE DA DOENÇA FALCIFORME**. Ao final dos trabalhos os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Prof. Dr. Roberto José Meyer Nascimento APROVADO COM DISTINÇÃO
Prof. Dra. Roberta Santos Tunes Aprovado com Distinção
Prof. Dr. Alexandre Ribeiro do Espírito Santo APROVADA COM DISTINÇÃO

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 29 de outubro de 2010.

Prof. Dr. Roberto Meyer Nascimento

Prof. Dra. Roberta Santos Tunes

Prof. Dr. Alexandre Ribeiro do Espírito Santo

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus, por todas as portas que tem aberto na minha vida, guiando-me, fortalecendo-me e tornado-me uma pessoa um pouquinho melhor a cada dia. Obrigado meu Pai, por tantas bênçãos.

Ao meu marido e meu filhote querido, que mesmo sem estar presente ainda, me apoiaram, incentivaram e tiveram muita paciência nesta fase tão intensa da minha vida.

Aos amigos queridos que sempre me contagiando de alegria e otimismo, dividindo não só os momentos de felicidade como também os de angústia e ansiedade, tornaram a jornada mais agradável.

À minha família, em especial meus pais e irmãos e a família que Papai do Céu me deixou escolher (Tio Edílson, Tia Cristina e agregados) pela confiança depositada e amor incondicional ao longo de mais essa conquista.

À minha co-orientadora e amiga, Profa. Dra. Maria Isabela Guimarães Campos pelo incentivo, paciência, confiança e pelo exemplo de ser humano, integridade e competência.

Aos voluntários que por livre e espontânea vontade participaram dessa pesquisa contribuindo de forma essencial para a sua viabilidade e para melhor conhecimento da doença falciforme.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto José Meyer Nascimento pela disponibilidade e confiança em orientar-me.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia pela utilização de suas instalações.

Ao Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA), em especial a Profa. Dra. Luciana Mattos Barros Oliveira, pelo acesso ao Laboratório de Biologia Molecular.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB, pelo apoio financeiro e sobretudo pelo incentivo proporcionado pela seleção do meu projeto.

À Profa. Dra. Maria Cristina Teixeira Cangussu (FO/UFBA) pelo valoroso auxílio nas análises estatísticas.

Às Professoras Maria Betânia Pereira Toralles, Maria Christina Bahiana Olympio da Silva e Marilda Gonçalves de Souza, pelo apoio em momentos importantes da nossa pesquisa.

Aos colegas de turma pela amizade e possibilidade de aprender ainda mais com cada um de vocês no decorrer do curso.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (ICS/UFBA), que próximos ou distantes, foram muito solidários durante a condução do presente trabalho.

“... Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver apesar de todos os desafios, incompreensões e períodos de crise.

Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história. É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua alma.

É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.

Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.
É saber falar de si mesmo. É ter coragem para ouvir um "não".
É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta.

Pedras no caminho?

Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”

Fernando Pessoa

RESUMO

O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de alterações bucais em uma população brasileira portadora da doença falciforme (DF), relacionando esses achados com a severidade de sua condição clínica e fatores sócio-demográficos. Para tanto, foram selecionados aleatoriamente 99 voluntários com doença falciforme (DF) (51 HbSS e 48 HbSC) e 91 controles pareados por gênero, idade e condição sócio-econômica, submetidos a exame clínico para determinação dos índices CPOD (dentes cariados, perdidos e obturados), CPI (índice periodontal comunitário) e PIP (índice de perda de inserção), além do registro de dentes hipoplásicos. A severidade da condição clínica sistêmica e de fatores de risco para a doença cárie e doença periodontal foi aferida através de questionário. A análise estatística dos dados incluiu a análise bivariada, de regressão logística e o teste de Fisher. Os resultados mostraram uma população com idade média de 32,66 anos (16-68 anos). As médias de CPOD e a presença de dentes hipoplásicos ($p=0,63$ e $p=0,96$ respectivamente) também não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, assim como as médias do CPI ($p=0,39$) e do PIP ($p=0,43$). Na análise ajustada, independente da presença de DF, mulheres, indivíduos com idade superior a 34 anos e fumantes apresentaram-se como fatores de risco para cárie dentária. Indivíduos HbSS apresentaram maior atividade de cárie quando comparados aos controles ($p=0,00$). Idade mais avançada e uso indevido do fio dental foram associados com maior predisposição a ocorrência de bolsas periodontais mais profundas. Para o PIP, indivíduos mais velhos e consumo exagerado de álcool foram significativamente associados com perdas de inserção clínica mais extensas. Dentre os fatores estipulados para estimar a severidade da DF, apenas a frequência de crises vaso-oclusivas se apresentou como variável de risco para aumento da perda de inserção. Os resultados sugerem que nesta população a DF não foi capaz de aumentar significativamente a suscetibilidade a ocorrência de cárie, doença periodontal ou hipoplasia, sendo necessário o desenvolvimento de novos estudos com amostras representativas da grande variabilidade fenotípica inerente a essa enfermidade, esclarecendo assim a relação entre DF e alterações orais.

Palavras-chave: Doença falciforme, Doença da hemoglobina SC, Cárie dentária, Periodontite, Hipoplasia do esmalte dentário

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the prevalence of oral alterations in a Brazilian sickle cell disease (SCD) population, analyzing their association with systemic clinical severity. Ninety-nine (99) individuals with SCD (51 HbSS and 48 HbSC) and 91 control individuals matched according to gender, age and socioeconomic status underwent a standardized oral examination to determine DMFT (Decayed, missing and filled teeth), CPI (Community Periodontal Index) and PIP (Periodontal attachment loss) indexes and presence of hypoplastic teeth. Clinical systemic severity and caries risk factors were assessed through application of a questionnaire. Statistical analysis of data included bivariate, regression analysis and Fisher's test. The mean age of subjects was 32.66 (ranging from 16 to 68 years). DMFT means and number of subjects with hypoplastic teeth were not statistically different when between groups were compared ($p=0.63$ and $p=0.96$, respectively). CPI and PIP means were not significantly different among groups either ($p=0.39$ and $p=0.43$, respectively). After adjusted analysis, despite SCD condition, women, smokers and subjects aged above 34 years old were considered as risk factors for caries. HbSS patients presented higher caries activity than control group ($p=0.00$). Individuals with advanced age and that reported inadequate use of dental floss were susceptible to develop periodontal pockets. Older subjects and excessive alcohol drinking were linked to higher periodontal attachment loss. Among factors used to determine clinical systemic severity from SCD, only vaso-occlusive crises were associated with increased periodontal attachment loss. Results indicated that in this SCD population sickle cell disease was not directly associated with significant increased occurrence of dental caries, periodontal disease nor enamel hypoplasia, pointing as necessary the development of studies with larger samples, representative of SCD's great phenotypic heterogeneity, intrinsic to this disorder, in order to clarify the relation between oral alterations and sickle cell disease.

Key words: Sickle cell anemia, Hemoglobin SC disease, Dental caries, Periodontitis, Dental enamel hypoplasia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Valores médios e medianas para idade entre os grupos avaliados	31
Tabela 2	Média e desvio padrão do CPOD entre os grupos avaliados.....	31
Tabela 3	Análises bivariadas e de regressão logística para condição falciforme	32
Tabela 4	Análises bivariadas e de regressão logística para CPOD	33
Tabela 5	Quantidade de sextantes avaliados	34
Tabela 6	Distribuição do Índice CPI entre os grupos avaliados	34
Tabela 7	Análises bivariadas e de regressão logística para CPI	35
Tabela 8	Comparação das categorias do PIP entre os grupos avaliados	36
Tabela 9	Análises bivariadas e de regressão logística para PIP	37
Tabela 10	Análises bivariadas e de regressão logística para CPOD, CPI e PIP considerando-se a severidade sistêmica dos pacientes com DF	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DF	Doença falciforme
AF	Anemia falciforme
CVO	Crise vaso-oclusiva
Hb	Hemoglobina
HbSS	Indivíduos com homozigose para hemoglobina S
HbSC	Indivíduos com hemoglobinas tipo S e tipo C
HbA	Hemoglobina normal
DP	Doença periodontal
DTM	Desordem têmporo-mandibular
ATM	Articulação têmporo-mandibular
CPOD	Índice de dentes cariados, perdidos e obturados
CPI	Índice Periodontal Comunitário
PIP	Índice de Perda de Inserção
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgar Santos
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
UFBA	Universidade Federal da Bahia
OMS	Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1 BASE MOLECULAR, PATOGENIA E ASPECTOS CLÍNICOS DA DF.....	15
2.2 ALTERAÇÕES DENTÁRIAS NA DOENÇA FALCIFORME	16
2.3 DOENÇA PERIODONTAL (DP) NA DOENÇA FALCIFORME	18
2.4 OUTRAS ALTERAÇÕES OROFACIAIS NA DOENÇA FALCIFORME.....	20
3 OBJETIVOS	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS	26
4.1 GRUPO AMOSTRAL	27
4.2 COLETA DE DADOS	27
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
5 RESULTADOS	30
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÕES	46
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
9 APÊNDICES	54
10 ANEXOS	59

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é o termo utilizado para hemoglobinopatias hereditárias relacionadas à presença da hemoglobina S (HbS), responsável por promover alterações morfológicas nos eritrócitos. A anemia falciforme (AF) é o termo reservado para a forma mais frequente e severa da doença, na qual os indivíduos são homocigotos para a HbS (Hb SS) (STEINBERG, 1998). A doença SC (Hb SC) é considerada a segunda forma mais freqüente da DF, caracterizando-se pela combinação da HbS com outra hemoglobina anormal, a HbC (NAGEL *et al.*, 2003). Indivíduos que apresentam um gene afetado e um gene da hemoglobina normal (HbA) são denominados portadores do traço falciforme (HbAS) e são clinicamente assintomáticos em condições fisiológicas (STEINBERG, 1998).

A DF abrange todos os continentes, acometendo principalmente indivíduos afrodescendentes, em decorrência de sua provável origem em regiões africanas com endemia de malária, visto que os eritrócitos falcêmicos se mostram mais resistentes à infecção pelo parasita (CREARY *et al.*, 2007). No Brasil, sua distribuição é bastante heterogênea, com maior prevalência nas regiões norte e nordeste quando comparadas com as regiões sul e sudeste. De acordo com dados do Ministério da Saúde, estima-se, anualmente, o nascimento de 3500 crianças portadoras da DF no país. Em virtude da predominância africana na população, a Bahia apresenta incidência de 1:650, fato este que se traduz como problema importante de saúde pública, especialmente em virtude da morbimortalidade que a doença apresenta (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2007).

Dentre as repercussões clínicas, as crises álgicas são o sintoma mais comum e importante da DF, entretanto diversas outras complicações se mostram relevantes, incluindo: acidentes vasculares, infarto pulmonar, priapismo, falência renal crônica, icterícia, retinopatia causando cegueira temporária ou permanente, ulcerações crônicas nos membros inferiores e alterações ósseas como a osteonecrose e osteomielite (SERJEANT, 1997; SCIPIO *et al.*, 2001; GILLIS & WEST, 2004; ALVES *et al.*, 2006; CREARY *et al.*, 2007 RAMAKRISHNA, 2007). Sabe-se que pacientes com DF são mais predispostos ao desenvolvimento de infecções bacterianas, pois os macrófagos envolvidos na fagocitose dos eritrócitos falciformes podem não estar disponíveis para exercer sua função de defesa contra microrganismos invasores. Crianças com AF têm se mostrado especialmente vulneráveis a infecções bacterianas

invasivas, como por exemplo, a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, e algumas espécies de *Salmonella* (WILLIANS *et al.*, 2009).

As mesmas complicações clínicas observadas na AF são apresentadas de forma mais branda por indivíduos com doença SC, com exceção da retinopatia proliferativa que se mostra mais prevalente nesta população (NAGEL *et al.*, 2003).

Manifestações orais, embora menos comuns, foram relatadas em pacientes com DF, incluindo: osteomielite mandibular (TAYLOR *et al.*, 1995; OLAITAN *et al.*, 1997), anestesia do nervo mandibular (BISHOP *et al.*, 1995), necrose pulpar assintomática (ANDREWS *et al.*, 1983; BISHOP *et al.*, 1995; DEMIRBAŞ KAYA *et al.*, 2004), hipomineralização do esmalte (OKAFOR *et al.*, 1986; TAYLOR *et al.*, 1995; FRANCO *et al.*, 2007), irrupção atrasada dos dentes (OREDUGBA, 2005; FRANCO *et al.*, 2007), aumento da sobressaliência e sobremordida (OKAFOR *et al.*, 1986; TAYLOR *et al.*, 1995; LICCIARDELO *et al.*, 2007) e dor e edema das glândulas parótidas em função da deposição contínua de hemossiderina (DUGGAL *et al.*, 1996).

A maioria das publicações supracitadas apresenta relatos de casos clínicos, enquanto poucos trabalhos avaliaram epidemiologicamente a prevalência de cárie e doença periodontal em indivíduos falcêmicos. Dessa forma, o real impacto da DF na saúde oral ainda é inconclusivo. A carência de informações torna difícil o desenvolvimento de políticas de prevenção na saúde pública no intuito de prover melhor qualidade de vida a esses pacientes, assim como reduzir custos com tratamentos curativos.

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Base molecular, patogenia e aspectos clínicos da DF

A HbS é caracterizada por uma mutação pontual (GAG → GTG) no códon 6 do gene da cadeia β-globina, resultando na substituição do ácido glutâmico pela valina. Em situações adversas, particularmente a hipóxia, interações hidrofóbicas proporcionam a polimerização da hemoglobina, originando eritrócitos falcemizados (STEINBERG, 1998). Em indivíduos com a doença SC, a presença da HbC induz a desidratação do eritrócito, o que facilita a polimerização da HbS (NAGEL *et al.*, 2003). Estudos da variante SC da doença falciforme indicam que a mutação para a HbC foi um evento genético importante, que determinou um curso clínico relativamente mais brando da doença. A doença SC apresenta menos episódios vaso-oclusivos, hemólise menos intensa e expectativa de vida mais próxima à da população geral (TAYLOR *et al.*, 2008). Eritrócitos falcemizados são menos flexíveis e apresentam maior adesão ao endotélio, causando a vaso-oclusão da microcirculação, o que pode ocasionar isquemia e infarto tecidual. Na tentativa de destruir eritrócitos alterados, a hemólise acentuada pode desencadear um quadro anêmico (STEINBERG, 1998).

Atualmente, a doença falciforme é considerada um estado inflamatório crônico, no qual o processo de reperfusão sanguínea, a adesão de leucócitos e plaquetas ao endotélio, a angiogênese, a coagulação e vasculopatias são eventos relevantes para o desenvolvimento das complicações clínicas. A diversidade dos fatores que influenciam na patofisiologia da doença tem se revelado mutuamente influenciáveis. O endotélio ativado irá aumentar a adesão de células vermelhas e leucócitos, levando à redução no fluxo sanguíneo e subsequente vaso-oclusão. Lesões decorrentes da reperfusão, resultante da vaso-oclusão, contribuem para deflagração ou aumento de inflamação crônica sistêmica e alterações no endotélio. Ainda, eritrócitos falcêmicos mais aderentes, aumento do número de plaquetas e redução na biodisponibilidade de óxido nítrico são os principais responsáveis pela vasculopatia crônica que acomete esta doença (HEBBEL *et al.*, 2004). Em conjunto, estas alterações a nível celular e molecular são responsáveis pelas alterações clínicas características da DF.

Uma característica marcante da DF é a grande variabilidade interindividual na apresentação das manifestações clínicas, mesmo considerando-se indivíduos com mesmo genótipo (MARTORANA *et al.*, 2007; VAN BEERS *et al.*, 2008). Na fisiopatologia da doença, estão envolvidas células como eritrócitos, leucócitos, plaquetas e endotélio, que

interagem dinamicamente com diversas moléculas, como fatores de adesão endotelial e citocinas inflamatórias. Nesse contexto, polimorfismos genéticos que possam interferir nesse processo vem sendo amplamente estudados (STEINBERG, 2005). A manutenção de altas concentrações de hemoglobina fetal (HbF) em alguns indivíduos, hemoglobina com maior afeição ao O₂ do que a hemoglobina do adulto, também vem sendo associada com a redução da concentração de HbS nos eritrócitos, além de apresentar um efeito direto sobre a estabilidade da HbS (PACE e ZEIN, 2006).

2.2 Alterações dentárias na doença falciforme

Apenas três estudos na literatura mundial investigaram a prevalência de lesões de cárie em indivíduos portadores da DF e mesmo estes apresentam resultados controversos.

O primeiro trabalho, realizado em 1986, avaliou 37 pacientes com AF e 24 indivíduos controles, pareados por gênero e idade (14-33 anos), observando incidência reduzida de cáries entre os indivíduos falcêmicos (35,13%) quando comparados ao grupo controle (54%). Tais resultados foram justificados por menor ingestão de doces pelos indivíduos doentes, contudo a metodologia utilizada para diagnóstico das lesões cariosas, bem como as análises estatísticas não foram detalhadas, o que torna questionável a validação científica destes resultados (OKAFOR *et al.*, 1986).

Laurence e colaboradores (2002) realizaram estudo retrospectivo comparando a prevalência de cárie entre 35 indivíduos com AF e 140 indivíduos controles (5 a 92 anos), por meio do registro do índice CPO em fichas odontológicas. Apesar da ausência de diferença estatística significativa entre os grupos, os resultados demonstraram maior tendência na ocorrência de cárie nos indivíduos com AF, sendo sugerida pelos autores a realização de novas pesquisas com maior tamanho amostral.

Posteriormente, este mesmo grupo de pesquisa investigou, com auxílio do índice CPO, a prevalência de cárie em 102 pacientes com DF (82 com AF, 15 com a doença SC e 5 com beta-talassemia) e 103 indivíduos saudáveis, com idades entre 18 e 70 anos. Fatores de risco como a severidade sistêmica da doença, status sócio-econômico, idade, gênero, acesso ao atendimento odontológico, frequência de escovação dentária e hábitos da dieta foram considerados nas análises estatísticas. Pacientes com DF que apresentavam renda econômica baixa demonstraram significativamente maior número de superfícies dentárias cariadas e menor número de superfícies restauradas quando comparados ao grupo controle (LAURENCE

et al., 2006a). O impacto psicológico desse mesmo grupo de pacientes foi avaliado, demonstrando que independente da presença da DF, pacientes que acreditavam que suas vidas são amplamente determinadas por forças que fogem ao seu controle, tendem a negligenciar a sua saúde oral (LAURENCE *et al.*, 2006b).

Sabe-se que maior predisposição dos pacientes com DF a infecções diversas cria a necessidade de profilaxia antibiótica e da vacinação contra antígenos específicos em idades apropriadas (NUZZO e FONSECA, 2004). A prevalência de *Streptococcus mutans* e cárie dentária foi avaliada em 60 crianças com AF, divididas em dois grupos: idade inferior a 6 anos, tratadas com penicilina duas vezes ao dia; idade entre 6 e 12 anos, tratados diariamente com antibióticos profiláticos até a idade de 6 anos. Um grupo controle constituído por 30 crianças foi pareado por raça e idade. Observou-se que o uso prolongado de penicilina preveniu a aquisição de *Streptococcus mutans* durante o período de administração da droga, repercutindo em redução significativa de lesões cáries nos indivíduos falcêmicos (FUKUDA *et al.*, 2005).

Durante o período de 12 meses, avaliação clínica oral foi realizada em 51 indivíduos com DF e 51 indivíduos saudáveis, entre 13 e 45 anos. Dores orofaciais e dentárias foram registradas em 49% dos indivíduos com DF e em 8% dos voluntários do grupo controle. A prevalência e severidade de cárie dentária não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dentre os indivíduos que relataram dor no grupo com DF, 68% não apresentou causas dentárias, enquanto que nenhum dos indivíduos controle relatou dor na ausência da patologia dentária (O'ROURKE *et al.*, 1998).

Mesmo na ausência de cáries, a necrose pulpar foi relatada em pacientes com DF. A vitalidade pulpar foi investigada em 36 indivíduos com AF e 36 indivíduos controle (idade entre 16 e 40 anos) por meio de exames clínicos e radiográficos de dentes íntegros. Dentes desvitalizados foram observados em 5,8% dos pacientes com AF enquanto que no grupo controle este fenômeno não foi registrado. Dores orofaciais e dentárias sem razão óbvia foram relatadas por 83,3% dos pacientes com AF contra 13,9% dos indivíduos do grupo controle. Sugere-se que durante o fenômeno vaso-oclusivo, crises de dor orofacial podem ocorrer em consequência da obstrução da microcirculação dos ossos faciais, podendo levar a necrose pulpar sem a presença de qualquer outro fator etiológico (DEMIRBAŞ *et al.*, 2004).

Até a presente data não há registros da prevalência da hipoplasia de esmalte em pacientes com DF. Apenas Okafor e colaboradores (1986) observaram hipomineralização do esmalte significativa em 37 pacientes HbSS (67,5%), contudo a presença de hipoplasias não

foram registradas. É aceito que distúrbios que ocorram durante as primeiras fases de desenvolvimento serão responsáveis por reduções na quantidade ou espessura do esmalte, ou seja, a hipoplasia, em contraste distúrbios ocorridos durante as fases de calcificação e maturação do esmalte resultem em mudanças na translucência ou opacidades do esmalte, ou seja, a hipocalcificação (HOFFMAN et al., 2007). A hipoplasia de esmalte, assim como a hipomineralização, são importante fator de risco para o desenvolvimento da cárie (ELLWOOD e MULLANE, 1996) e, portanto a investigação desses defeitos de desenvolvimento em pacientes graves acometidos pela DF deve ser realizada em estudos futuros.

2.3 Doença periodontal (DP) na doença falciforme

Fenômenos vaso-oclusivos recorrentes, associados à maior predisposição a infecções e necrose são ocorrências freqüentes na DF (RAMAKRISHNAN *et al.*, 2010). Na primeira infância, esplenomegalia decorrente de congestão na polpa vermelha pelo seqüestro de eritrócitos falcêmicos, evolui para a formação de trombos e infartos, culminando com atrofia e fibrose do órgão. Assim, a capacidade fagocítica mediada por opsoninas e produção de anticorpos é afetada em consequência da persistente agressão esplênica. A asplenia funcional irá aumentar a suscetibilidade a infecções por organismos encapsulados, em especial a *Haemophilus influenzae*, pneumococos e salmonelas (NUZZO e FONSECA, 2004).

Dessa forma, é razoável suspeitar que essas complicações possam trazer danos ao periodonto de indivíduos com DF, tornando-os mais suscetíveis a infecções periodontais (AROWOJOLU, 1999). Em especial, a vaso-oclusão recorrente induz a liberação constante de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6, e TNF α , com possibilidade de necrose e infarto tecidual também nos tecidos periodontais (CRAWFORD, 1988). Concretamente, até a presente data, o único aspecto clínico apresentado com freqüência no periodonto, apesar de não ser considerada característica patognomônica, é a palidez da mucosa oral, resultado de anemia crônica ou icterícia proveniente da hemólise das hemácias (FRANCO *et al.*, 2007; HOSNI *et al.*, 2008).

Na literatura, a doença periodontal foi inicialmente relacionada à DF através de relatos de casos clínicos que investigaram fatores desencadeadores da crise vaso-oclusiva (CVO). Após a exclusão de fenômenos conhecidos por iniciar essas crises, como a desidratação, acidose, traumas, anestesia geral, sobrecarga de exercícios, grandes variações de temperatura e

doenças pulmonares, sugeriu-se que em dois indivíduos as crises álgicas haviam sido desencadeadas por infecção periodontal prévia. Assim, os autores discutiram a importância de cuidados com a higiene e saúde oral na prevenção de complicações que podem iniciar crises na doença falciforme (RADA *et al.*, 1987).

Foi relatado caso clínico de um menino de 14 anos de idade, que durante seu 9º episódio de crise álgica, apresentou uma alteração incomum, caracterizada por edema no lado direito da face sem sinais de infecção relacionada. Aumento gengival, firme a palpação foi notado no arco inferior. Biópsias sugeririam que o edema gengival resultou de episódios hemorrágicos recidivantes, seguidos da formação de tecido de reparação fibroso (SCIPIO *et al.*, 2001).

Estudos epidemiológicos avaliando a prevalência da DP na população portadora da DF são escassos e inconclusivos. Em 1988, Crawford analisou a severidade da DP, através de índices clínicos e radiográficos, em 78 pacientes africanos portadores de DF (45 com AF, 19 com doença SC e 14 com talassemia), 16 com traço falciforme e 46 indivíduos sem condição falciforme. As análises estatísticas não demonstraram associação significativa entre a DF e a gengivite ou periodontite.

A avaliação da altura óssea vertical em 50 pacientes com idades entre 11 e 19 anos, portadores da AF foi realizada através de radiografias periapicais, comparadas com as do grupo controle com faixa etária e condições sócio-econômicas similares. Os resultados não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, corroborando com os achados de Crawford (1988) (AROWOJOLU *et al.*, 1997).

Em estudo prospectivo com duração de seis meses, índices de placa e gengival, assim como a profundidade de sondagem foram avaliados em 50 pacientes com AF e 50 indivíduos saudáveis entre 11 e 19 anos de idade. Indivíduos com AF não apresentaram maior risco de desenvolver doença periodontal quando comparados ao grupo controle. Quando apenas voluntárias do sexo feminino foram comparadas, a profundidade de sondagem apresentou-se significativamente maior no grupo com AF do que no grupo controle, 2.71mm e 2.06mm, respectivamente. Desde que profundidades de sondagem de até 3mm são consideradas normais, acredita-se que este resultado pode se mostrar relevante em idades mais avançadas (AROWOJOLU *et al.*, 1999).

A avaliação clínica oral de 50 crianças com AF demonstrou forte correlação entre índice gengival, índice de sangramento sulcular e higiene oral. A falta de associação com a taxa de reticulócitos sugeriu que a condição periodontal estava relacionada apenas com uma higiene

oral deficiente destes pacientes (BENOIST *et al.*, 2006). O mesmo grupo de pesquisa avaliou mobilidade dentária, perda de inserção clínica, placa, índices gengival e de sangramento papilar em 35 pacientes com AF e 47 indivíduos controle com idade entre 15 e 34 anos. Apenas a mobilidade dentária apresentou aumento significativo nos indivíduos com AF. Os autores ponderaram que mesmo que a DF não seja um fator de risco para a DP, um agravamento no quadro clínico da DF deve ser considerada nestes pacientes (BENOIST *et al.*, 2008).

De acordo com a literatura disponível, a DF não parece predispor a complicações periodontais. Contudo, estudos com grandes populações e metodologias padronizadas são indispensáveis para que o real papel da DF nas afecções do periodonto seja esclarecido, assim como o papel da doença periodontal no agravamento do quadro clínico nessa doença, iniciando ou exacerbando episódios vaso-oclusivos.

2.4 Outras alterações orofaciais na doença falciforme

É comum que pacientes com a DF sejam afetados por complicações nas articulações e em tecidos ósseos. A área mais freqüente de destruição é a cabeça do fêmur, contudo outras regiões vêm sendo descritas: cabeça do úmero, espinha torácica e lombar e articulação temporomandibular (ATM) (AGUILAR *et al.*, 2005).

Na literatura atual existem apenas dois trabalhos sobre desordem temporomandibular na DF, ambos reportando relatos de casos clínicos. Em um destes, uma paciente do sexo feminino de 23 anos de idade com AF que demonstrava em exame de tomografia computadorizada sinais precoces de infarto ósseo da cabeça do úmero esquerdo e necrose avascular da ATM e cabeça do fêmur esquerdas. Esses achados sugerem que apesar de mecanismos protetores da ATM, esta articulação não se encontra completamente imune aos episódios vaso-oclusivos da AF (EL-SABBAGH e KAMEL, 1989).

Um segundo caso de DTM foi descrito em paciente do sexo feminino de 23 anos com AF, sem história prévia de trauma ou cirurgia ortognática. Durante exame clínico oral, observou-se abertura de boca limitada, desvio da linha média para a direita e leve assimetria facial devido a encurtamento do ramo mandibular. Achatamento do côndilo e necrose avascular da fossa glenóide foram detectados na articulação direita através de exames radiográficos e tomografia computadorizada. Os autores acreditam que mesmo sintomas discretos de DTM devem ser investigados, especialmente em adolescentes com AF entre 11 e

15 anos de idade, quando transformações ósseas tornam-se mais óbvias. Prevenção de sobrecarga da ATM e abordagens conservadoras podem prevenir o desenvolvimento de complicações irreversíveis da ATM em indivíduos falcêmicos (BAYKUL *et al.*, 2004).

Alterações ósseas induzidas pela DF são melhor descritas na literatura, podendo apresentar alterações radiográficas características devido a lesões na cortical óssea e medula óssea, afetando com frequência a região facial (YANAGUIZAWA *et al.*, 2008).

Alterações ósseas nos maxilares são classificadas como: (1) lesões com aparência osteoporótica devido à hiperplasia da medula óssea, (2) imagens radiopacas associadas ao fenômeno vaso-oclusivo e (3) lesões de osteomielite devido a infecções. Todas estas alterações encontradas no complexo facial são semelhantes às encontradas em demais regiões do esqueleto (KAVADIA-TSATALA *et al.*, 2004).

A anemia hemolítica em pacientes com DF promove hiperplasia compensatória da medula óssea resultando em alterações no trabeculado ósseo associadas com expansão do osso e aumento da sobressaliência entre as arcadas, podendo repercutir na estética facial e na oclusão dentária (AGUILAR *et al.*, 2005; RAMAKRISHNA, 2007; LICCIARDELLO *et al.*, 2007). Espaços aumentados na medula óssea geralmente aparecem como áreas radiolúcidas entre os ápices das raízes dos dentes posteriores e na borda inferior da mandíbula, criando em alguns casos um padrão de trabeculado ósseo horizontal descrito como “*stepladder*” ou “padrão em escada” (DEMIRBAŞ *et al.*, 2004; RAMAKRISHNA, 2007; FRANCO *et al.*, 2007).

As características radiográficas supracitadas foram significativamente mais observadas em 36 pacientes com AF quando comparados ao grupo controle pareado por idade. Estreitamento e irregularidade da cortical óssea da mandíbula também foram observados em 22% dos pacientes com AF e em nenhum indivíduo do grupo controle (DEMIRBAS *et al.*, 2004). Estes resultados corroboram com os achados de Franco e colaboradores (2007) que observaram trabeculado ósseo horizontal proeminente em 100% dos 8 pacientes falcêmicos avaliados.

Faber e colaboradores (2002) avaliaram o espaçamento do trabeculado em radiografias periapicais digitais de 18 pacientes com AF e de voluntários controles com média de idade de 20.8 anos. Aumento significativo do espaçamento do trabeculado em ambos os maxilares assim como redução na sua complexidade foram notados nos indivíduos com AF. Demirbas e colaboradores (2008) também investigaram a complexidade do trabeculado na região posterior

da mandíbula em 35 pacientes com AF, com idade entre 11 e 40 anos, e 26 indivíduos controle, por meio da análise de radiografias panorâmicas. Pacientes com AF e idade abaixo de 20 anos obtiveram valores desta análise significativamente menores traduzidos em trabeculado ósseo escasso quando comparados aos indivíduos controle (DEMIRBAŞ KAYA *et al.*, 2008).

No intuito de averiguar possíveis descompensações no crescimento dos maxilares, foi realizada a avaliação de radiografias cefalométricas do crânio de 50 pacientes com AF e de 25 voluntários saudáveis pareados por gênero e idade. Aumento significativo na protrusão maxilar foi observado no grupo teste quando comparado ao grupo controle (BROWN *et al.*, 1986). Em estudo posterior, a avaliação cefalométrica de 36 pacientes com DF e 36 voluntários sem DF com idade entre 18.5 e 51 anos demonstrou que pacientes com DF apresentaram incisivos superiores significativamente mais vestibularizados, assim como lábios mais protruídos quando comparados ao grupo controle. Estas alterações craniofaciais se mostraram ainda mais severas nos pacientes com genótipo HbSS quando comparados aos pacientes com talassemia (LICCIARDELLO *et al.*, 2007).

Lesões radiopacas encontradas em pacientes com DF são comumente associadas ao infarto ósseo e a osteonecrose (KAVADIA-TSATALA *et al.*, 2004; YANAGUIZAWA *et al.*, 2008). O infarto ósseo geralmente evolui para osteonecrose asséptica, principalmente na superfície articular dos ossos longos (LAWRENZ, 1999). Inicialmente a descalcificação é circundada por esclerose reativa e posteriormente é isolada do córtex por uma área translúcida muito fina, caracterizada por aparência de “osso dentro de osso” (KAVADIA-TSATALA *et al.*, 2004).

A osteomielite ocorre 200 vezes mais em pacientes com DF que no resto da população (ANAND e GLATT, 1994). Sugere-se que infartos ósseos sejam o incidente inicial visto que os pacientes apresentam sinais como dor, edema de tecidos moles, febre e leucocitose. A área infartada é propícia ao crescimento de bactérias, em especial a *Salmonella* e o *Staphylococcus aureus* que podem migrar de diversas fontes (PATTON *et al.*, 1990; OLAITAN *et al.*, 1997; LAWRENZ, 1999). Sua predileção pela mandíbula está associada a sua menor vascularização quando comparada a maxila (PATTON *et al.*, 1990; KAVADIA-TSATALA *et al.*, 2004) e parece se desenvolver a partir de abscessos periapicais ou de pericoronarite (OLAITAN *et al.*, 1997). A ressonância magnética é uma ferramenta importante no diagnóstico diferencial destas lesões, assim como técnicas capazes de identificar microrganismos infectantes (LAWRENZ, 1999).

A avaliação de radiografias panorâmicas e cefalométricas de 42 pacientes com DF, entre 20 e 65 anos de idade, revelou a presença de lesões radiopacas associadas a infarto ósseo em seis deles. As lesões foram relacionadas ao fenômeno vaso-oclusivo, visto que foram seguidas de episódios de dor e não foram encontradas patologias dentárias associadas (KAVADIA-TSATALA *et al.*, 2004). Em relato de caso clínico, paciente do sexo masculino com 21 anos de idade, hospitalizado durante crise associada a DF, apresentava anestesia profunda do nervo mentoniano direito, febre, dor aguda e sensibilidade a palpação no lado direito da mandíbula. Exames laboratoriais não demonstraram evidência de infecção, contudo exames de imagens revelaram infarto da cortical óssea e da medula no lado direito da mandíbula (PODLESH *et al.*, 1996).

Apesar de ser menos freqüente a osteomielite na maxila associada a DF também é citada na literatura. Outro relato de caso registrou paciente do sexo feminino com 25 anos de idade, portadora da AF, que apresentou grave crise vaso-oclusiva dois anos antes do aparecimento de lesão na maxila. A paciente apresentava dor e edema no lado direito da face e foi observado sequestro ósseo que se estendia da região de pré-molares até a tuberosidade. Sabendo-se que a maxila é um osso bem vascularizado, e que por esta razão a osteomielite piogênica da maxila é muito rara, acredita-se que os episódios vaso-oclusivos estejam diretamente relacionados com o desenvolvimento desta lesão (BORLE *et al.*, 2001).

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi investigar a prevalência de alterações bucais em grupo de 99 pacientes com doença falciforme, sendo 51 com anemia falciforme (HbSS) e 48 com doença SC (HbSC), comparando-os com 91 indivíduos sem condição falciforme (HbAA).

3.2 Objetivos específicos

- Investigar a existência de correlação entre DF e prevalência de cárie dentária, por meio do índice CPOD (índice de dentes cariados, perdidos e obturados).
- Identificar na população em estudo a presença de outros fatores de risco para cárie não associados com a DF.
- Investigar a influência da DF sobre a prevalência de hipoplasia dentária diagnosticada pela presença de lesões com perda da integridade do esmalte dentário.
- Estudar a correlação entre DF e a prevalência de doença periodontal através da aplicação dos índices CPI (índice periodontal comunitário) e PIP (índice de perda de inserção).
- Identificar na população estudada a existência de outros fatores de risco para doença periodontal não relacionados com a DF
- Investigar a associação entre a severidade sistêmica da DF e a prevalência de cárie e doença periodontal.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Grupo amostral

Este estudo foi realizado com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira (ANEXO 1) e, após leitura e explanação, todos os voluntários assinaram termo de consentimento livre e esclarecido conforme as normas do mesmo.

Ao fim da coleta de dados, todos os participantes receberam orientações de higiene oral, uma escova de dente e dentifrício, além de serem encaminhados, de acordo com sua necessidade, para tratamento na Faculdade de Odontologia da UFBA.

O estudo descritivo transversal envolveu a participação voluntária de 190 indivíduos, constituindo dois grupos: (1) grupo teste formado por 99 indivíduos portadores de DF, destes 51 apresentavam anemia falciforme (HbSS) e 48 doença SC (HbSC); e (2) grupo controle composto por 91 voluntários sem diagnóstico de DF (HbAA) e pareados de acordo com idade, gênero e condição sócio-econômica aos indivíduos do grupo teste. Foram excluídos voluntários que apresentavam doenças sistêmicas ou uso de medicamentos relacionados ao maior risco de desenvolvimento de cárie ou doença periodontal.

Voluntários de ambos os grupos foram selecionados na Fundação Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), no Laboratório de Genética do Hospital Universitário Edgard Santos (HUPES) ou na Faculdade de Farmácia da UFBA de acordo com diagnóstico da condição falciforme realizada por meio de exame de eletroforese de hemoglobina, pelo método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Os pacientes selecionados foram contatados por telefone e solicitados a comparecer à Faculdade de Odontologia da UFBA (FO/UFBA) onde foram realizados os exames clínico-anamnésicos para diagnóstico de cárie e doença periodontal.

4.2 Coleta de dados

Os voluntários de ambos os grupos foram submetidos a exames clínico-anamnésicos para registro da severidade sistêmica da doença falciforme, prevalência de cárie, de hipoplasia de esmalte e da condição periodontal.

A severidade clínica sistêmica da doença falciforme foi aferida pela aplicação de questionário, realizada por um único examinador sem conhecimento das condições orais (ANEXO 2). Foram registradas informações sobre a frequência de crises vaso-oclusivas (nunca, \leq duas vezes ao mês, uma ou duas vezes ao ano, \geq 3 anos em estado estacionário), histórico de acidente vascular cerebral, icterícia, necrose da cabeça do fêmur e úlceras nos membros inferiores.

Neste questionário foram ainda registradas informações relacionadas a fatores de risco para cárie e doença periodontal: acesso a consulta odontológica anual, consumo de alimentos doces entre as refeições, escovação dentária e uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia. A renda familiar ($<$ 3 salários mínimos ou \geq 3salários mínimos), nível de escolaridade de acordo com o nível de graduação mais alto alcançado, hábito de fumar e consumo frequentemente de bebidas alcoólicas também foram registrados.

Todos os exames clínicos intra-orais foram realizados em cadeira odontológica padronizada equipada com iluminação artificial, por um único pesquisador, cirurgião-dentista e pós-graduado, auxiliado por um anotador. A avaliação dos índices intra-orais, bem como a elaboração das fichas para registro dos dados (ANEXO 3) foram realizadas de acordo com critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 1997).

Para avaliação da prevalência de cárie, o índice CPOD foi determinado a partir do exame de todos os dentes, excetuando-se os terceiros molares, com auxílio de espelho bucal associado a jato de ar, sem a utilização de radiografias. Para cada dente foi registrada a pior condição após análise de todas as superfícies dentárias. Considerando-se o relato do paciente, não foram registrados como dentes perdidos aqueles extraídos por qualquer outra razão que não a cárie.

A presença de hipoplasia dentária foi registrada considerando-se a perda de substância do esmalte, independente de alterações de cor (SIMMER e HU, 2001; HOFFMANN *et al.*, 2007).

A condição periodontal foi estabelecida a partir de exame com auxílio de sonda periodontal OMS nº 621 para determinação do CPI e PIP. Em cada sextante, a sondagem foi realizada nos dentes índices (16, 17, 11, 26, 27, 36, 37, 31, 46, 47), nas superfícies vestibular e lingual, abrangendo as regiões mesial, média e distal, sendo a pior condição registrada para cada sextante. Quando da ausência dos dentes índices no sextante, a sondagem era realizada

nos dentes remanescentes, sendo o sextante excluído quando da ausência de pelo menos dois dentes (WHO, 1997).

De acordo com o CPI foram obtidos os seguintes registros: (0) periodonto sadio; (1) presença de sangramento gengival; (2) presença de cálculo supra ou sub gengival; (3) bolsa periodontal moderada – 3,5 a 5,5 mm; (4) bolsa periodontal profunda – 5,5 mm ou mais. O PIP foi estabelecido registrando-se a distância da junção cimento-esmalte até o fundo de bolsa, sendo registrados os seguintes níveis de inserção clínica: 0-3 mm; 4-5 mm; 6-8 mm; 9-11 mm; 12 mm ou mais.

4.3 Análise estatística

As informações coletadas foram digitadas no programa Epi info versão 6.04 e depois exportadas para pacote estatístico MINITAB[®] 14. Análises descritivas e bivariadas foram aplicadas considerando a condição falciforme (HbSS e HbSC) e os índices CPOD, CPI e PIP como variáveis independentes, enquanto as informações sobre severidade clínica sistêmica, fatores de risco para saúde oral e dados sócio-econômicos foram considerados como variáveis dependentes. Para tal aplicou-se o teste de qui-quadrado ou o teste de Fisher, considerando-se nível de significância de 5%. Variáveis dependentes com valor de $p < 0.25$ foram tratadas em modelo final de regressão logística. Inferências estatísticas foram realizadas pelo resultado final de *odds ratio* e intervalo de confiança de 95% calculado pelo método de Poisson.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

A idade dos voluntários que participaram desse estudo variou entre 16 e 68 anos, com idade média de 32.66 anos (± 11.62) e mediana de 32.00 anos (23,00-42,25). A tabela 1 apresenta os valores das idades média e mediana para cada grupo estudado, quando foi aplicado o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov (KS) para identificação da distribuição normal das variáveis quantitativas ($p>0,05$).

Tabela 1. Valores médios e medianas para idade entre os grupos avaliados.

	HbSS	HbSC	Controles	Valor de p
X (DP)	31,51 ($\pm 10,16$)	34,19 ($\pm 13,02$)	34,05 ($\pm 3,07$)	0,10
Mediana (Q1/Q3)	34,00 (24-43)	33,50 (23-43,75)	34,00 (24-43)	

A tabela 2 apresenta dados comparativos das características clínicas e demográficas entre os indivíduos HbSS e HbSC, confirmando uma pior severidade clínica da doença nos pacientes HbSS que apresentaram significativamente 6,46 e 9,13 maior risco em desenvolver úlceras nas pernas e icterícia, respectivamente.

A média de CPOD não apresentou significância estatística entre os grupos ($p=0,63$), sendo 11,8 ($\pm 6,16$) para HbSS, 11,22 ($\pm 6,57$) para HbSC e 11,3 ($\pm 6,93$) para o grupo controle. Os valores médios para dentes cariados, perdidos e obturados estão apresentados na tabela 2.

Diferenças significativas não foram observadas quando o número de dentes cariados foi comparado entre o grupo HbSC e os grupos HbSS ($p=0,09$) e controle (0,43), entretanto pacientes HbSS apresentaram atividade de cárie significativamente maior quando comparados ao grupo controle ($p=0,00$).

Tabela 2. Valores médios e desvio padrão (DP) para dentes cariados, perdidos e obturados entre os grupos avaliados.

	HbSS média (DP)	HbSC Media (DP)	Controles média (DP)	Valor de p
Cariados	4,23 ($\pm 4,19$)	3,27 ($\pm 2,98$)	2,91 ($\pm 3,07$)	0,07
Perdidos	4,52 ($\pm 5,74$)	4,47 ($\pm 4,72$)	4,79 ($\pm 5,76$)	0,76
Obturados	3,13 ($\pm 3,59$)	3,47 ($\pm 3,22$)	3,68 ($\pm 3,93$)	0,46

A tabela 3 apresenta o resultado das análises bivariadas e regressão logística para variável independente CPOD que foi dicotomizada, considerando-se 11 como valor médio para população analisada. Os resultados demonstram que independente da condição falciforme, mulheres, indivíduos com idade superior a 34 anos e fumantes apresentaram respectivamente 1,86, 6,03 e 2,28 maior risco para o desenvolvimento de lesões cariosas.

Tabela 3. Resultados das análises bivariadas e de regressão logística considerando a condição falciforme (HbSS e HbSC) como variável independente (n=98).

Variáveis dependents	HbSC (n= 48) n (%)	HbSS (n= 50) n (%)	p [†]	OR bruto (95% IC)	OR ajustado (95% IC)
Gênero					
<i>Homens</i>	15 (31,25)	22 (44,00)	0,19	0,58 (0,23-1,43)	
<i>Mulheres</i>	33 (68,75)	28 (56,00)			
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	12 (25,00)	23 (46,00)	0,03*	2,56 (1,00-6,61)	
≥ 3 salários mínimos	36 (75,00)	27 (54,00)			
Nível de escolaridade					
<i>Ensino fundamental</i>	20 (41,67)	22 (44,00)	0,88	1,10 (0,46-2,65)	
<i>Ensino médio ao superior</i>	28 (58,33)	28 (56,00)			
Uso diário de ácido fólico	41 (85,42)	48 (96,00)	0,07*	0,24 (0,03-1,39)	
Hábito de fumar	11 (22,92)	12 (24,00)	0,89	1,06 (0,38-2,99)	
Consumo frequente de bebida alcoólica	02 (4,17)	03 (6,00)	0,68	1,47 (0,19-13,28)	
Frequência de CVO					
<i>Nunca</i>	12 (25,00)	03 (6,00)	0,03*	6,67 (1,27-40,89)	
≤ 2 vezes ao mês	09 (18,75)	15 (30,00)			
1 ou 2 vezes ao ano	16 (33,33)	24 (48,00)			
≥ 3 anos estabilizado	11 (22,92)	08 (16,00)			
AVC	02 (4,17)	05 (10,00)	0,26	2,91 (0,50-8,67)	
Úlceras nas pernas	08 (16,67)	24 (48,00)	0,00*	1,00 (0,92-4,07)	6,46 (1,9-11,94) [#]
Icterícia	16 (33,33)	41 (82,00)	0,00*	4,62 (1,65-13,24)	9,13 (2,82-19,56) [#]
Necrose no fêmur	08 (16,67)	08 (16,00)	0,93	10,25 (3,56-23,58)	
				0,95 (0,29-3,14)	

[†]valor de p para as análises bivariadas.

*variáveis tratadas no modelo final de regressão logística.

[#]variáveis de risco com significância estatística.

Dentes hipoplásicos foram observados em 6 pacientes HbSS (12,5%), 6 pacientes HbSC (11,8%) e 10 indivíduos controles (11%), sem diferenças estatisticamente significativas quando os grupos foram comparados ($p=0,96$).

Tabela 4. Resultados das análises bivariadas e de regressão logística para a variável independente CPOD (n=190).

Variável dependente	CPOD < 11 (n= 97) n (%)	CPOD ≥ 11 (n= 93) n (%)	p [†]	OR bruto (95% IC)	OR ajustado (95% IC)
Gênero					
<i>Homens</i>	41 (42)	27 (29)	0,06*	1,79 (0,94-3,42)	1,86 (1,01-3,46) [#]
<i>Mulheres</i>	56 (58)	66 (71)			
Idade					
< 34 anos	72 (74)	29 (31)	0,00*	6,36 (3,23-12,61)	6,03 (3,12-11,64) [#]
≥ 34 anos	25 (26)	64 (69)			
Condição da doença					
<i>HbSS</i>	26 (27)	25 (27)	0,89	1,03 (0,49-2,16)	
<i>HbSC</i>	24 (25)	24 (26)		1,07 (0,50-2,28)	
<i>Controles</i>	47 (48)	44 (47)			
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	27 (28)	32 (34)	0,33	1,36 (0,70-2,64)	
≥ 3 salários mínimos	70 (72)	61 (66)			
Nível de escolaridade					
<i>Ensino fundamental</i>	45 (46)	42 (45)	0,87	0,95 (0,52-1,75)	
<i>Ensino médio ao superior</i>	52 (54)	51 (55)			
Hábito de fumar	19 (20)	31 (33)	0,03*	2,05 (1,01-4,20)	2,28 (1,15-4,50) [#]
Consumo freqüente de bebida alcoólica	49 (51)	51 (55)	0,55	1,19 (0,65-2,19)	
Consumo freqüente de doces entre as refeições	45 (46)	41 (44)	0,75	0,93 (0,50-1,71)	
Acesso a tratamento Dentário anual	36 (37)	29 (31)	0,40	0,77 (0,40-1,46)	
Escovação dentária pelo menos uma vez ao dia	61 (63)	64 (69)	0,40		
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia	19 (20)	25 (27)	0,23*	0,66 (0,32-1,38)	

[†]valor de p para as análises bivariadas.

*variáveis tratadas no modelo final de regressão logística.

[#]variáveis de risco com significância estatística.

Sabendo-se que existem diferenças na expressão da doença periodontal em diferentes tipos dentários, a tabela 5 demonstra que houve equilíbrio na quantidade de sextantes avaliados entre os grupos.

Tabela 5. Quantidade de sextantes avaliados em cada grupo analisado (n= 190).

Grupos	Sextantes 1, 3, 4 e 6 (molares / pré-molares)		P	Sextantes 2 e 5 (incisivos / caninos)		Total	P
HbSS (n=51)	170			92		262	
HbSC (n=48)	163		0,83	86		249	0,83
Controles (n=91)	296			167		463	

A média de CPI não apresentou diferença estatística significativa quando os três grupos foram comparados (tabela 6). Diferenças significantes não foram observadas quando o grupo HbSS foi comparado aos grupos HbSC (p=0,39) e controle (p=0,17), bem como quando os grupos HbSC e controle foram analisados (p=0,23).

Tabela 6. Distribuição do índice CPI entre os grupos analisados (n= 190).

Grupos	CPI					Média	P
	0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)		
HbSS (n=51)	4 (7,8)	18 (32,29)	23 (45,10)	5 (9,80)	1 (1,96)	1,63	0,39
HbSC (n=48)	--	17 (35,42)	18 (37,50)	11 (22,92)	2 (4,17)	1,96	
Controle (n=91)	3 (3,30)	34 (37,36)	32 (35,16)	19 (20,88)	3 (6,25)	1,83	

Para realização das análises estatísticas, a média do CPI foi dicotomizada, estabelecendo-se dois subgrupos: um primeiro envolvendo categorias 0 (periodonto saudável), 1 (sangramento) e 2 (cálculo); e um segundo envolvendo as categorias 3 (bolsa de 3,5-5,5 mm) e 4 (bolsa \geq 5,5mm). A tabela 7 apresenta resultados das análises bivariadas e evidencia que após tratamento no modelo final de regressão logística, indivíduos com idade superior ou igual a 32 anos e que não realizam o uso diário de fio dental apresentaram, respectivamente, 2,05 e 0,13 maior risco para a ocorrência de bolsa periodontal moderada ou profunda.

Tabela 7. Resultados das análises bivariadas e de regressão logística para a variável independente CPI (n=190).

Variável dependente	CPI 0+1+2 (n=149) n (%)	CPI 3+4 (n=41) n (%)	p [†]	OR bruto (95% IC)	OR ajustado (95% IC)
Gênero					
<i>Homens</i>	55 (37)	13 (32)	0,54	1,26 (0,57-2,81)	
<i>Mulheres</i>	94 (63)	28 (68)			
Idade					
< 32 anos	81 (54)	16 (39)	0,08*	1,86 (0,87-4,00)	2,05 (1,01-4,26) [#]
≥ 32 anos	68 (46)	25 (61)			
Condição da doença					
<i>HbSS</i>	45 (30)	22 (54)	0,13*	5,62 (1,96-16,91)	
<i>HbSC</i>	35 (24)	13 (32)		4,27 (1,36-13,94)	
<i>Controles</i>	69 (46)	6 (15)			
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	123 (83)	36 (88)	0,42	1,52 (0,51-4,89)	
≥ 3 salários mínimos	26 (17)	5 (12)			
Nível de escolaridade					
<i>Ensino fundamental</i>	70 (47)	17 (41)	0,53	0,80 (0,37-1,70)	
<i>Ensino médio ao superior</i>	79 (53)	24 (59)			
Hábito de fumar	36 (24)	14 (34)	0,23	1,63 (0,72-3,65)	
Consumo frequente de bebida alcoólica	80 (54)	20 (49)	0,31	0,80 (0,39-2,45)	
Consumo frequente de doces entre as refeições	117 (79)	32 (78)	0,98	0,97 (0,39-2,45)	
Acesso a tratamento dentário anual	55 (37)	10 (24)	0,13*	1,78 (0,76-4,21)	
Escovação dentária pelo menos uma vez ao dia	135 (91)	8 (93)	0,47	0,03 (0,01-1,07)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia	42 (28)	2 (5)	0,02*	0,13 (0,02-0,59)	0,13 (0,03-0,59) [#]

[†]valor de p para as análises bivariadas.

*variáveis tratadas no modelo final de regressão logística.

[#]variáveis de risco com significância estatística.

A média de PIP não apresentou diferença estatística significativa quando os três grupos foram comparados (tabela 8). Diferenças significantes não foram observadas quando o grupo HbSS foi comparado aos grupos HbSC (p=0,42) e controle (p=0,57), bem como quando os grupos HbSC e controle foram analisados (p=0,27).

Tabela 8. Comparação das categorias do PIP entre os indivíduos HbSS, HbSC e Controles.

Grupos	PIP n=187					Média	p
	0-3mm n (%)	4-5mm n (%)	6-8mm n (%)	9-11mm n (%)	>12mm n (%)		
HbSS (n=51)	40 (7,84)	8 (15,69)	3 (5,88)	--	--	2,29	0,43
HbSC (n=48)	39 (81,25)	5 (10,42)	3 (6,25)	--	1 (2,08)	2,38	
Controle (n=88)	65 (73,86)	11 (12,50)	10 (11,36)	1 (1,14)	1 (1,14)	2,63	

Para realização das análises estatísticas, a média do PIP foi dicotomizada, estabelecendo-se dois subgrupos: um primeiro envolvendo níveis de inserção de 0-3 mm; e um segundo envolvendo níveis de inserção ≥ 4 mm. A tabela 9 apresenta resultados das análises bivariadas e evidencia que após tratamento no modelo final de regressão logística indivíduos com idade superior a 32 anos e que faziam uso freqüente de bebida alcoólica apresentam, respectivamente, risco de 7,31 e 2,37 em apresentar níveis de inserção acima de 3mm.

Tabela 9. Resultados das análises bivariadas e de regressão logística para a variável independente PIP (n=187).

Variável dependente	PIP 0-3 mm (n=144) n (%)	PIP ≥ 4 mm (n=43) n (%)	p [†]	OR bruto (95% IC)	OR ajustado (95% IC)
Gênero					
<i>Homens</i>	50 (37)	18 (23)	0,29	0,74 (0,35-1,57)	
<i>Mulheres</i>	94 (63)	25 (77)			
Idade					
< 32 anos	88 (55)	7 (23)	0,00*	8,08 (3,16-21,49)	7,31 (2,99-17,88) [#]
≥ 32 anos	56 (45)	36 (77)			
Condição da doença					
<i>HbSS</i>	40 (29)	11 (14)	0,23	0,78 (0,32-1,89)	
<i>HbSC</i>	39 (26)	9 (18)		0,65 (0,25-1,67)	
<i>Controles</i>	65 (45)	23 (68)			
Renda familiar					
< 3 salários mínimos	117 (83)	39 (91)	0,39	2,25 (0,69-8,12)	
≥ 3 salários mínimos	27 (17)	4 (9)			
Nível de escolaridade					
<i>Ensino fundamental</i>	74 (54)	28 (55)	0,21	1,77 (0,83-3,81)	
<i>Ensino médio ao superior</i>	70 (46)	15 (45)			
Hábito de fumar	32 (24)	17 (45)	0,10	1,65 (0,78-3,51)	
Consumo frequente de bebida alcoólica	68 (48)	31 (82)	0,01*	4,33 (1,75-11,03)	2,37 (1,05 – 5,33) [#]
Consumo frequente de doces entre as refeições	131 (46)	33 (41)	0,42	0,33 (0,12-0,89)	
Acesso a tratamento Dentário anual	97 (35)	27 (32)	0,44	1,22 (0,57-2,63)	
Escovação dentária pelo menos uma vez ao dia	132 (90)	38 (95)	0,37	1,45 (0,41-4,81)	
Uso de fio dental pelo menos uma vez ao dia	30 (23)	12 (36)	0,10	0,68 (0,29-1,59)	

[†]valor de p para as análises bivariadas.

*variáveis tratadas no modelo final de regressão logística.

[#]variáveis de risco com significância estatística.

A tabela 10 apresenta resultados das análises bivariadas realizadas para investigar a influência da severidade sistêmica da doença falciforme sobre a prevalência de cárie e condição periodontal. Resultado significativo foi observado apenas considerando-se o PIP, demonstrando que a frequência de crises vaso-oclusivas foi associada com níveis de inserção clínica mais severas (p=0,00). Considerando os valores de p das análises bivariadas, o teste de regressão logística não foi realizado para as variáveis independentes CPOD, CPI e PIP.

Tabela 10- Resultados das análises bivariadas para as variáveis independentes CPOD, CPI e PIP, considerando-se a severidade sistêmica da doença falciforme para os indivíduos HbSS e HbSC (n=99).

Variável dependente	CPOD		P	CPI		P	PIP		p
	< 11 (n= 50) N (%)	≥ 11 (n= 49) n (%)		0+1+2 (n= 80) n (%)	3+4 (n=19) n (%)		0-3mm (n= 79) n (%)	≥ 4 mm (n= 20) n (%)	
Frequência de CVO									
<i>Nunca</i>	8 (16)	7 (14)		11 (14)	4 (21)		13 (16)	2 (10)	
<i>≤ 2 vezes ao mês</i>	14 (28)	11 (22)	0,46	20 (25)	5 (26)	0,67	14 (18)	11 (55)	0,00*
<i>1 ou 2 vezes ao ano</i>	19 (38)	21 (43)		35 (44)	5 (26)		35 (44)	5 (25)	
<i>≥ 3 anos estabilizado</i>	9 (18)	10 (20)		14 (18)	5 (26)		17 (22)	2 (10)	
AVC	3 (6)	4 (8)	0,67	5 (6.25)	2 (10)	0,58	5 (9)	2 (10)	0,56
Úlceras nas pernas	14 (28)	19 (39)	0,25	27 (34)	6 (32)	0,69	23 (37)	10 (50)	0,07
Icterícia	30 (60)	28 (57)	0,77	51 (64)	7 (37)	0,09	46 (71)	12 (60)	0,88

*variáveis de risco com significância estatística

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Sabe-se que a cárie dentária é uma doença multifatorial (FERRARO e VIEIRA, 2010) e o controle das diversas variáveis torna-se um grande desafio nas pesquisas epidemiológicas. No presente estudo, observou-se que a condição falciforme isoladamente não foi capaz de agravar a prevalência de cárie, visto que a média do CPOD foi semelhante entre os grupos estudados. Entretanto, indivíduos HbSS apresentaram uma maior atividade atual cárie. Visto que esses pacientes tendem a apresentar um fenótipo clínico mais severo (SERJEANT, 1997), como foi confirmado pelo presente estudo, tal resultado pode ser o reflexo de um menor cuidado com a saúde oral, tanto com a higiene diária como na procura por tratamentos adequados junto a profissionais especializados na área odontológica. Considerando-se ainda que no Brasil, grande parte da população portadora desta doença está associada a condições sócio-econômicas precárias, a situação torna-se ainda mais alarmante. Em Salvador, cidade com notável população falcêmica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007), um centro único de atendimento médico e odontológico para este grupo expandiria o acesso aos cuidados com saúde oral, inserindo o cirurgião-dentista em um contexto multidisciplinar de atenção à saúde a esses pacientes.

Sabe-se que a grande variabilidade individual de manifestações clínicas é uma característica marcante da DF, mesmo quando um único genótipo é considerado (MARTORANA *et al.*, 2007). A severidade da DF, analisada apenas pelo número de episódios de CVO, necessitando hospitalização nos últimos 12 meses, não demonstrou influenciar a prevalência de cárie no estudo de Laurence e demais pesquisadores (2006a). No presente estudo, além da frequência de crises vaso-oclusivas, foram observadas a icterícia clínica, o histórico de ulcerações nos membros inferiores, AVC e osteonecrose da cabeça do fêmur; contudo não foi possível observar relação direta entre essas repercussões clínicas da DF e maior ocorrência de cáries.

Nesse trabalho, indivíduos HbSS mostraram risco significativamente maior de desenvolver icterícia e úlceras nas pernas quando comparados a indivíduos HbSC, confirmando a maior severidade clínica atribuída ao grupo portador da AF (SERJEANT, 1997; CREARY *et al.*, 2007). Visto que a icterícia tende a ser uma conseqüência do processo de hemólise, tais resultados também corroboram com a recente descrição de dois subfenótipos clínicos da doença. Um subfenótipo associado à vasculopatia e hemólise que se relaciona ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar, priapismo, úlceras nos membros inferiores e

acidente vascular cerebral, enquanto o subfenótipo associado aos fenômenos da vasoclusão e viscosidade sanguínea aumentada relaciona-se com a ocorrência de crises algícas, síndrome torácica aguda e osteonecrose (KATO *et al.*, 2009).

Okafor e colaboradores (1986) encontraram prevalência de cárie reduzida (35.13%) em 37 pacientes falcêmicos (HbSS) quando comparados a 27 indivíduos controles (54%), pareados por idade e gênero. Este estudo apresentou uma população mais nova que a do presente trabalho (14-33 anos), contrariando expectativas de que em pacientes mais jovens, a severidade da DF pudesse exercer maior interferência nas alterações bucais. Tais resultados foram justificados por menor ingestão de doces entre as refeições pelos indivíduos falcêmicos.

Fukuda (2005) também observou prevalência reduzida de dentes cariados ao comparar 60 crianças HbSS a indivíduos controles. Apesar do pareamento com o grupo controle se restringir a raça e gênero, nesse estudo foi investigada como fator de interferência o uso prolongado de penicilina, que mostrou reduzir significativamente o número de *Streptococcus mutans* na cavidade oral, justificando assim os resultados encontrados. Dentre os fatores de interferência controlados nessa pesquisa, o histórico prévio do uso de antibióticos por tempo prolongado em alguma época da vida não foi registrado, sendo, portanto uma limitação a ser superada em estudos futuros.

Em estudo retrospectivo, sem controle dos fatores de risco para cárie, indivíduos falcêmicos demonstraram tendência à maior prevalência de cárie, apesar de ausência de significância das análises estatísticas. O tamanho dos grupos amostrais (35 indivíduos HbSS e 140 controles) e a ampla faixa etária estudada (5-92 anos de idade) podem ter influenciado os resultados (LAURENCE *et al.*, 2002).

Em estudo posterior, o grupo de pesquisa supracitado comparou a média de CPOS entre 102 pacientes falcêmicos (82 HbSS, 15 HbSC e 5 HbS beta-talassêmicos) e 103 indivíduos sem condição falciforme, entre 18 e 70 anos de idade. A análise ajustada para fatores demográficos e de risco para cárie demonstrou que pacientes com DF que apresentavam renda econômica baixa apresentaram maior número de superfícies dentárias cariadas e menor número de superfícies restauradas quando comparados ao grupo controle. Estes resultados não revelam o real impacto da doença, visto que o grupo controle foi selecionado dentre pacientes em atendimento em Faculdades de Odontologia, aumentando as chances desses indivíduos apresentarem melhores condições bucais quando comparados aos voluntários falcêmicos selecionados em hospitais nos quais o acesso odontológico não era garantido (LAURENCE *et al.*, 2006b).

Nesse estudo, todos os pacientes foram selecionados em centros de saúde sem qualquer relação com centros de atendimento odontológico e após análise ajustada para condições sócio-demográficas, condição falciforme e fatores de risco para cárie, as mulheres, indivíduos com idade acima ou igual a 34 anos e fumantes apresentaram maior risco para o desenvolvimento de lesões cariosas. Quando a cárie dentária é aferida por gênero, mulheres exibem tipicamente maior prevalência do que os homens (LUKACS, 2010; FERRARO *et al.*, 2010). Essa tendência é atribuída a diversos fatores incluindo composição e fluxo salivar diferentes, alterações hormonais, hábitos dietéticos, variações genéticas e até o papel da mulher no âmbito social e familiar (LUKACS, 2010; FERRARO *et al.*, 2010).

Alterações nos componentes salivares, tais como proteínas e constituintes inorgânicos parecem explicar a maior predisposição de indivíduos mais velhos à cárie dentária (MUNGIA *et al.*, 2008). Adicionalmente, com o passar dos anos, uma experiência cumulativa de cárie pode estar relacionada com o impacto da idade nestes resultados.

Na literatura está bem estabelecido que o hábito de fumar é considerado fator de risco para o desenvolvimento da cárie (SUSIN *et al.*, 2005; OJIMA *et al.*, 2007). Diversas hipóteses tentam explicar essa associação como hábitos de higiene inadequados, enfraquecimento do sistema imunológico, função salivar reduzida e alterações na flora bacteriana (OJIMA *et al.*, 2007). Ainda, o fumo também é considerado fator de risco para doença periodontal e recessão gengival, que isoladamente já é a principal causa de cárie radicular (SUGIHARA *et al.*, 2010).

A presença de hipoplasia dentária não foi relevante quando os grupos com DF foram comparados ao grupo controle, sugerindo que neste grupo amostral, o processo inflamatório durante as crises vaso-oclusivas pode não ter sido severo o suficiente para afetar o metabolismo dos ameloblastos. Estudos mostram que defeitos hipoplásicos são causados por distúrbios durante a fase secretória de formação do esmalte, já que o comprimento final dos cristais de esmalte é determinado pela secreção de proteínas pelos ameloblastos, influenciando a sua espessura final (SUCKLING, 1989). Logo, tanto mutações genéticas, quanto distúrbios sistêmicos podem causar a hipoplasia (SIMMER e HU, 2001) se ocorrerem até os 7 anos de idade, época na qual a mineralização dos dentes permanentes se encerra (ELLWOOD e MULLANE, 1996) sendo razoável suspeitar que indivíduos que apresentem crises vaso-oclusivas durante a formação do esmalte da dentição permanente, apresentem malformações no esmalte que possam comprometer sua resistência à doença cárie. Logo, ratifica-se a importância dessa investigação em indivíduos mais gravemente acometidos pela doença que tendem a apresentar crises a partir dos 3 meses de idade (NUZZO e FONSECA, 2004).

Assemelhando-se aos resultados referentes à prevalência de cárie, a doença falciforme não foi associada à maior prevalência de doença periodontal na população estudada. Esses achados corroboram com os de Crawford e colaboradores (1988) que utilizaram índices radiográfico (medida entre a crista óssea alveolar e junção cimento-esmalte) e clínicos (índice de placa de Silness e Loe, índice gengival de Loe e Silness, níveis de profundidade de sondagem e perda de inserção). O pareamento da amostra com o grupo controle não foi realizado, porém esses indivíduos eram parentes ou amigos dos indivíduos com DF a fim de minimizar diferenças raciais e sociais.

Arowojolu e Savage (1997) também não observaram associação entre anemia falciforme e perda óssea alveolar, avaliando 50 adolescentes HbSS e 50 indivíduos HbAA com idade e condição socioeconômica similar, através de avaliações radiográficas. Posteriormente, Arowojolu (1999) avaliou 50 adolescentes HbSS com auxílio do índice de Ramfjord, sendo que o grupo controle foi pareado apenas pela idade, sem controle dos fatores de risco para doença periodontal. Meninas com DF apresentaram profundidade de sondagem significativamente maior que o grupo controle, contudo não representativa de doença periodontal por apresentar valores menores que 3 mm.

Em estudo mais recente, Benoist e outros colaboradores (2006) realizaram contagem de reticulócitos e avaliação periodontal através do índice gengival e do índice de sangramento sulcular em 50 crianças HbSS, concluindo-se que o índice de placa bacteriana estava relacionado a uma pobre saúde oral, sem relação com a DF. Posteriormente, este mesmo grupo de pesquisas avaliou a perda de inserção clínica e mobilidade dentária em adultos jovens. Associação entre os índices periodontais e a taxa de hematócrito não foi significativa, havendo apenas maior prevalência de mobilidade dentária em indivíduos HbSS. A amostra pequena, constituída apenas por 35 indivíduos HbSS, e a deficiência no controle dos fatores de risco e do pareamento com o grupo controle podem ter interferido nos resultados ().

Para o CPI, indivíduos com idade superior a 32 anos e que não faziam uso diário de fio dental se mostraram com risco aumentado para as condições mais severas (bolsa moderada e profunda). Em estudo de Susin e colaboradores (2005), observou-se que com aumento da idade houve aumento concomitante da profundidade de sondagem que se estabilizou aos 50 anos de idade. Esses resultados também corroboram com os dados de Coelho e colaboradores (2008) que através de estudo transversal, avaliaram o CPI em 505 indivíduos da cidade de Recife e também encontraram risco aumentado para presença de bolsa periodontal nos indivíduos com idades entre 31 e 59 anos.

O uso do fio dental rotineiramente é considerado fator de proteção para doença periodontal visto que a associação da escovação dentária com a higienização interdental é indispensável para prevenção da gengivite (SAITO *et al.*, 2009; SALVI *et al.*, 2009).

Considerando-se a avaliação do PIP, no presente estudo indivíduos com idade acima de 32 anos e que faziam uso freqüente de bebidas alcoólicas apresentaram risco significativamente aumentado para níveis de inserção maior que 4 mm. A relação direta entre a doença periodontal, incluindo tanto a níveis de inserção clínica aumentados quanto a presença de bolsas periodontais e o alcoolismo é bem descrita na literatura (PAN *et al.*, 1998; AMARAL *et al.*, 2008; AMARAL *et al.*, 2009). O álcool afeta o sistema imune e, portanto torna o organismo suscetível a infecções diversas, dentre estas a doença periodontal (AMARAL *et al.*, 2009).

Outro fator a ser considerado para melhor análise dos resultados observados neste estudo são os índices utilizados para avaliação da DP. Tanto o CPI, como o PIP são índices hierárquicos e, portanto ao registrarem apenas a pior condição de cada dente índice, deixam de registrar as outras condições que seriam importantes para um diagnóstico mais completo (BASSANI *et al.*, 2006). Ainda, a utilização de dentes índices pode subestimar a ocorrência da DP, visto que quantidade substancial de dentes com bolsas ou níveis de inserção alterados podem permanecer sem ser detectados (BAELUM *et al.*, 1993). A escolha do CPI, complementado pelo PIP, foi realizada a fim de facilitar a comparação dos resultados deste trabalho, devido a sua ampla aplicação em estudos epidemiológicos e falta de consenso e uniformidade na definição da periodontite (COELHO *et al.*, 2008; LEROY *et al.*, 2010). Contudo, mesmo sendo o CPI indicado pela OMS para pesquisas dessa natureza, assim como o PIP, exibem limitações importantes e, portanto devem ser analisados com ressalvas.

Independente dos indivíduos apresentarem genótipo HbSS e HbSC, a severidade clínica da doença não aumentou a prevalência de lesões cariosas e bolsa periodontal moderada ou severa. Já uma maior freqüência de crises vaso-oclusivas mostrou-se associada à níveis de inserção maior do que 4 mm.

A média de idade e a severidade moderada da DF do presente grupo amostral devem ser consideradas como possível causa da falta de associação entre as alterações orofaciais avaliadas nesse trabalho. Desde que a população apresentou idade entre 16 e 68 anos, é provável que esses indivíduos não representem os fenótipos mais graves da DF. Estudos de acompanhamento de longo prazo demonstram que pacientes com curso clínico severo da DF, alcançando cerca de 100 dias de internação hospitalar por ano, apresentam alta mortalidade em torno dos 42 anos de idade (PRASAD *et al.*, 2003). No Brasil essa sobrevida é ainda

menor, com idade média de 26 a 31 anos (LOUREIRO e ROZENFELD, 2005). Desta forma, esses pacientes não foram atingidos neste trabalho. Estudos semelhantes envolvendo pacientes mais jovens ou pacientes hospitalizados e, portanto incapazes de procurar assistência odontológica devem ser realizados para complementar as informações encontradas neste estudo e assim possibilitar uma melhor compreensão do impacto da severidade da DF na ocorrência de cárie dentária e condição periodontal.

A carência de estudos nesta área e a dificuldade de padronização na metodologia, tanto na coleta de dados, na padronização da amostra, bem como no controle de variáveis confundidoras denota a divergência entre alguns resultados aqui apresentados e os evidenciados na literatura.

Dessa forma, para que as considerações presentes sejam aplicadas em políticas públicas, novos estudos epidemiológicos deverão ser conduzidos envolvendo uma população falcêmica infantil e jovem com diferentes severidades clínicas. O entendimento da real associação entre a doença falciforme e as alterações do sistema estomatognático, contemplando todas as diversidades inerentes a esta patologia, possibilitará o planejamento adequado de políticas de saúde pública que visem melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Considerando-se os resultados observados na população estudada, permite-se concluir que:

- A presença de DF não foi associada com maior prevalência de cárie dentária, apesar da maior atividade de cárie atual apresentada pelos indivíduos HbSS quando comparados aos indivíduos saudáveis (HbAA).
- Independente da presença de DF, maior prevalência de cárie dentária foi associada ao gênero feminino, idade superior a 34 anos e fumo.
- A presença de DF não se mostrou associada com a prevalência de hipoplasia do esmalte.
- A presença de DF não foi associada à prevalência de doença periodontal.
- Independente da presença de DF, maior prevalência de doença periodontal moderada ou severa foi associada à idade superior a 32 anos e ausência do uso diário de fio dental, enquanto que níveis de inserção periodontal maiores que 4 mm foram associados a idade superior a 32 anos e uso freqüente de bebida alcoólica.
- Os parâmetros indicadores de severidade sistêmica da DF utilizados não mostraram associação com a prevalência de cárie e doença periodontal, entretanto, níveis de inserção periodontal maior que 4 mm foi associada a maior freqüência de crises vaso-oclusivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUILAR, C.; VICHINSKY, E.; NEUMAYR, L. Bone and joint disease in sickle cell disease. **Hematol Oncol Clin North Am**, California, v. 19, n. 5, p. 929-41, Oct. 2005.
2. ALVES, P. V.; ALVES, D. K.; de SOUZA, M. M.; TORRES, S. R. Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. **Angle Orthod**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 2, p. 269-273, Mar. 2006.
3. AMARAL, C da S; LUIS, R. R.; LEÃO, A. T. The relationship of alcohol dependence and periodontal disease. **J Periodontol**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 993-998, Jun. 2008.
4. AMARAL, C da S; VETTORE, M. V.; LEÃO, A. The relationship of alcohol dependence and alcohol consumption with periodontitis: a systematic review. **J Dent**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 9, p. 643-651, Sep. 2009.
5. ANAND, A. J.; GLATT, A. E. Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. **Semin Arthritis Rheum**. New England, v. 24, n. 3, p. 211-21, Dec. 1994.
6. ANDREWS, C. H.; ENGLAND, M. C. JR.; KEMP, W. B. Sickle cell anemia: an etiological factor in pulpal necrosis. **J Endod**, v. 9, n. 6, p. 249-252, Jun. 1983.
7. AROWOJOLU MO, SAVAGE KO. Alveolar bone patterns in sickle cell anemia and non-sickle cell anemia adolescent Nigerians: a comparative study. **J Periodontol**, Ibadan, v. 68, n. 3, p. 225-8, Mar. 1997.
8. AROWOJOLU, M. O. Periodontal probing depths of adolescent sickle cell anaemic (SCA) Nigerians. **J Periodontal Res**, Ibadan, v.34, n. 1, p.62-64, Jan. 1999.
9. BAELUM, V. et al. Influence of CPITN partial recordings on estimates of prevalence and severity of various periodontal conditions in adults. **Community Dent Oral Epidemiol**, Denmark, v. 21, n. 6, p. 354-359, Dec. 1993.
10. BASSANI, G.; SILVA, C. M.; OPPERMANN, R. V. Validity of Community Periodontal Index of Treatment needs (CPITN) for population periodontitis screening. **Cad Saúde Pública**, Rio Grande do Sul, v.22, n. 2, p. 277-283, Feb. 2006.
11. BAYKUL, T.; AYDIN, M. A.; NASIR, S. Avascular necrosis of the mandibular condyle causing fibrous ankylosis of the temporomandibular joint in sickle cell anemia. **J Craniofac Surg**, Isparta, v. 15, n. 6, p. 1052-1056, Nov. 2004.
12. BENOIST, H. M. et al. Evaluation of gingival condition in homozygous children and adolescents with sickle cell anemia in Senegal. **Odontostomatol Trop**, Senegal, v.53, n. 2, p. 12-18, Dec. 2006.
13. BENOIST, H. M. et al. Periodontal conditions in young sickle cell anemia Senegalese patients. **Dakar Med**, Senegal, v.53, n. 2, p. 91-98, 2008.
14. BISHOP K. Sickle cell disease: a diagnostic dilemma. **Int Endod J**, Sheffield, v. 28, n. 6, p. 297-302, Nov. 1995.
15. BORLE, R. M. et al. Sickle cell osteomyelitis of the maxilla: a case report. **J Oral Maxillofac Surg**, Wardha, v. 59, n. 11, p. 1371-1373, Nov. 2001.
16. BROWN, D. L.; SEBES, J. I. Sickle cell gnathopathy: radiologic assessment. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 61, n. 6, p. 653-656, Jun. 1986.

17. COELHO, R. S. et al. Profile of periodontal conditions in a Brazilian adult population. **Oral Health Prev Dent**, Pernambuco, v. 6, n. 2, p. 139-145, Jun. 2008.
18. CRAWFORD, J. M. Periodontal disease in sickle cell disease subjects. **J Periodontol**, Chicago, v. 59, n. 3, p. 164-169, Mar. 1988.
19. CREARY, M.; WILLIAMSON, D.; KULKARNI, R. Sickle cell disease: current activities, public health implications, and future directions. **J Womens Health (Larchmt)**, Atlanta, v. 16, n. 5, p. 575-582, Jun. 2007.
20. DEMIRBAŞ KAYA, A.; AKTENER, B. O.; UNSAL, C. Pulpal necrosis with sickle cell anaemia. **Int Endod J**, Izmir, v. 37, n. 9, p. 602-6, Sep. 2004.
21. DERMİBAŞ KAYA, A.; SELİN, E.; GÜNERİ, P. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 106, n. 1, p. e41-e48, Jul. 2008.
22. DUGGAL, M. S.; BEDI, R.; KINSEY, S. E.; WILLIAMS, S.A. The dental management of children with sickle cell disease and beta-thalassaemia: a review. **Int J Paediatr Dent**, England, v. 6, n. 4, p. 227-234, Dec. 1996.
23. ELLWOOD, R. P.; O'MULLANE, D. The association between developmental enamel defects and caries in populations with and without fluoride in their drinking water. **J Public Health Dent**, England, v. 56, n. 2, p. 76-80, 1996.
24. EL-SABBAGH, A. M.; KAMEL, M. Avascular necrosis of temporomandibular joint in sickle cell disease. **Clin Rheumatol**, Egypt, v. 8, n. 3, p. 393-397, Sep. 1989.
25. FABER, T. D.; YOON, D. C.; WHITE, S. C. Fourier analysis reveals increased trabecular spacing in sickle cell anemia. **J Dent Res**, Los Angeles, v. 81, n. 3, p. 214-219, Mar. 2002.
26. FERRARO, M.; VIEIRA, A. R. Explaining gender differences in caries: a multifactorial approach to a multifactorial disease. **Int J Dent**, Pittsburg, v. 2010, n. 649643, Mar. 2010.
27. FRANCO, B. M.; GONÇALVES, J. C. H.; SANTOS, C. R. R. Manifestações bucais da anemia falciforme e suas implicações no atendimento odontológico. **Arquivos em Odontologia**, v. 43, n. 3, p. 92-96, Jul-Sept. 2007.
28. FUKUDA, J. T. et al. Acquisition of mutans streptococci and caries prevalence in pediatric sickle cell anemia patients receiving long-term antibiotic therapy. **Pediatr Dent**, Boston, v. 27, n. 3, p. 186-190, May-Jun. 2005.
29. GILLIS, M. V.; WEST, N. M. Sickle cell disease and trait: an increase in trabecular spacing, a case study. **J Dent Hyg**, v. 78, n. 2, p. 355-359, 2004.
30. HEBBEL, R. P.; OSAROGIAGBON, R.; DHANANJAY, K. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. **Microcirculation**, Minnesota, v. 11, n. 2, p. 129-151, Mar. 2004.
31. HOFFMAN, R. H. F.; SOUSA, M. L. R.; CYPRIANO, S. Prevalência de defeitos de esmalte e sua relação com a cárie dentária nas dentições decídua e permanente, Indaiatuba, São Paulo, Brasil. **Cad Saúde Pública**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 435-444, Feb. 2007.
32. HOSNI, J. S.; FONSECA, M. S.; SILVA, L. C. P.; CRUZ, R. A. Protocolo de atendimento odontológico para paciente com anemia falciforme. **Arq Bras Odontol**, Minas Gerais, v. 4, n. 2, p. 104-112, 2008.

33. KATO, G. J. et al. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. **Am J Hematol**, Maryland, v. 84, n. 9, p. 618-625, Sept. 2009.
34. KAVADIA-TSATALA, S. et al. Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy. **Odontology**, Greece, v. 92, n. 1, p. 68-72, Sep. 2004.
35. LAURENCE, B. et al. Self-perceived loss of control and untreated dental decay in African American adults with and without sickle cell disease. **J Health Care Poor Underserved**, Washington, v. 17, n. 3, p. 641-651, Aug. 2006b.
36. LAURENCE, B. et al. The association between sickle cell disease and dental caries in African Americans. **Spec Care Dentist**, Washington, v. 26, n. 3, p. 95-100, May-Jun. 2006a.
37. LAURENCE, B.; REID, B. C.; KATZ, R. V. Sickle cell anemia and dental caries: a literature review and pilot study. **Spec Care Dentist**, Washington, v. 22, n. 2, p. 70-74, Mar-Apr. 2002.
38. LAWRENZ, D. R. Sickle cell disease: a review and update of current therapy. **J Oral Maxillofac Surg**, Minneapolis, v. 57, n. 2, p. 171-178, 1999.
39. LEROY, R.; EATON, K. A.; SAVAGE, A. Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis – how can it be improved? **BMC Oral Health**, Belgium, v. 21, 2010.
40. LICCIARDELLO, V.; BERTUNA, G.; SAMPERI, P. Craniofacial morphology in patients with sickle cell disease: a cephalometric analysis. **Eur J Orthod**, Italy, v. 29, n. 3, p. 238-242, Jun. 2007.
41. LOUREIRO, M. M.; ROZENFELD, S. Epidemiology of sickle cell diases hospital asmissions in Brazil. **Rev Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 6, p. 943-949, Dec. 2005.
42. LUKACS, J. R. Sex differences in dental caries experience: clinical evidence, complex etiology. **Clin Oral Investig**, Oregon, v. 21, Jul. 2010.
43. MARTORANA, M. C. et al. Sickle cell anaemia: haemorheological aspects. **Ann Ist Super Sanita**, Italy, v. 43, n. 2, p. 164-170, 2007.
44. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Manual de Saúde Bucal na doença falciforme**. 2 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 72p.
45. NAGEL, R. L.; FABRY, M. E.; STEINBERG, M. H. The paradox of hemoglobin SC disease. **Blood Rev**, New York, v. 17, n. 3, p. 167–178, Sep. 2003.
46. NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p. 347-354, 2004.
47. OJIMA, M. et al. Cigarette smoking and tooth loss experienceamong young adults: a national record linkage study. **BMC Public Health**, v.2, n. 313, Nov. 2007.
48. OKAFOR, L. A. et al. Oral and dental complications of sickle cell disease in Nigerians. **Angiology**, Nigeria, v. 37, n. 9, p. 672-675, Sep. 1986.
49. OLAITAN A. A.; AMUDA, J. T.; ADEKEYE, E. O. Osteomyelitis of the mandible in sickle cell disease. **Br J Oral Maxillofac Surg**, Nigeria, v. 35, n. 3, p. 190-192, Jun. 1997.
50. OREDUGBA, F. A. Hypodontia in na adolescent with the HbSC genotype: a case report. **Int J Paediatr Dent**, Nigeria, v. 15, p. 455-458, 2005.

51. O'ROURKE, C. A.; HAWLEY, G. M. Sickle cell disorder and orofacial pain in Jamaican patients. **Br Dent J, Manchester**, v. 185, n. 2, p. 90-92, Jul. 1998.
52. PACE, B.S.; ZEIN, S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. **Dev Dyn**, Texas, v. 235, n. 7, p. 1727-1737, Jul. 2006.
53. PAN, W.; ZHENG, W.; CHEN, S. A case control study on risk factors periodontitis. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi**, Wuhan, v. 19, n. 3, p. 149-151, Jun. 1998.
54. PATTON L.L.; BRAHIM, J. S.; TRAVIS, W. D. Mandibular osteomyelitis in a patient with sickle cell anemia: report of case. **J Am Dent Assoc**, North Carolins, v. 121, n. 5, p. 602-604, Nov. 1990.
55. PODLESH, S. W.; BOYDEN, D. K. Diagnosis of acute bone/bone marrow infarction of the mandible in sickle hemoglobinopathy. Report of a case. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, California, v. 81, n. 5, p. 547-549, May 1996.
56. PRASAD, R. et al. Long-term outcomes in patients with sickle cell disease and frequent vaso-occlusive crises. **Am J Med Sci**, Washington, v. 325, n. 3, p. 107-109, Mar. 2003.
57. RADA, R. E.; BRONNY, A. T.; HASIAKOS, P. S. Sickle cell crisis precipitated by periodontal infection: report of two cases. **J Am Dent Assoc**, v. 114, n. 6, p. 799-801, Jun. 1987.
58. RAMAKRISHNA, Y. Dental considerations in the management of children suffering from sickle cell disease: a case report. **J Indian Soc Pedod Prev Dent**, India, v. 25, n. 3, p. 140-143, Jul-Sep. 2007.
59. RAMAKRISHNAN, M. et al. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, Philadelphia, v. 10, n. 5, p. 329-337, May 2010.
60. SAITO, A. et al. Assessment of oral self-care in patients with periodontitis: a pilot study in a dental school clinic in Japan, **BMC Oral Health**, Tokyo, v. 29, p. 9-27, Oct. 2009.
61. SALVI, G. E. et al. Clinical effects of interdental cleansing on supragingival biofilm formation and development of experimental gingivitis. **Oral Health Prev Dent**, Switzerland, v. 7, n. 4, p. 383-391, 2009.
62. SCPIO, J. E. et al. Facial swelling and gingival enlargement in patient with sickle cell disease. **Oral dis**, West Indies, v. 7, n. 5, p. 306-309, Sep. 2001.
63. SERJEANT, G. R. Sickle-cell disease. **Lancet**, Jamaica, v. 350, n. 9079, p. 725-30. Sep. 1997.
64. SIMMER, J. P.; HU, J. C. C. Dental enamel formation and its impact on clinical dentistry. **J Dent Educ**, Texas, v. 65, n. 9, p. 896-905, Sep. 2001.
65. STEINBERG, M. H. Pathophysiology of sickle cell disease. **Baillieres Clin Haematol**, Jackson, v. 11, n. 1, p. 163-184, Mar. 1998.
66. STEINBERG, M. H. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **Br J Haematol**, Boston, v. 129, n. 4, p. 465-481, May 2005.
67. SUCKLING, G. W. Developmental defects of enamel – Historical and present day perspectives of their pathogenesis. **Adv Dent Res**, New Zeland, v. 3, n. 2, p. 87-94, Sep. 1989.

68. SUGIHARA, N. et al. Factors associated with root surface caries in elderly. **Bull Tokyo Dent Coll, Tokyo**, v. 51, n. 1, p. 23-30, Jan. 2010.
69. SUSIN, C. et al. Ocurrence and risk indicators of increased probing depth in an adult Brazilian population. **J Clin Periodontol**, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 123-129, Feb. 2005.
70. TAYLOR, L. B.; NOWAK, A. J.; GILLER, R. H.; CASAMASSINO, P. S. Sickle cell anemia: a review of the dental concerns and a retrospective study of dental and bony changes. **Spec Care Dent**, Memphis, v. 15, n. 1, p. 38-42, Jan-Feb. 1995.
71. TAYLOR, J.G. et al. Mutations and polymorphisms in hemoglobin genes and the risk of pulmonary hypertension and death in Sickle Cell Disease. **Am J Hematol**, Maryland, v. 83, n. 1, p. 6-14, Jan. 2008.
72. VAN BEERS J. et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. **Haematologica**, The Netherlands, v. 93, n. 5, p. 757-760, May 2008.
73. WILLIAMS, T. N. et al. Bacteraemia in kenyan children with sickle cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study. **Lancet**, Kenya, v. 374, n. 9698, p. 1364-1369, Oct. 2009.
74. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Oral health surveys: basic methods**. 4 ed. Geneva: ORH/EPID, 1997.
75. YANAGUIZAWA, M. et al. Diagnóstico por Imagem na Avaliação da Anemia Falciforme. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 102-105, Mar-Apr. 2008.

9. APÊNDICES

Apêndice A

TERMO DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CIENTÍFICA

CONSENTIMENTO DO PACIENTE

Recebi informações para participação na pesquisa científica intitulada “*Análise da prevalência de alterações orofaciais em pacientes com anemia falciforme e estudo de seus mecanismos genéticos e moleculares*” que me foi explicado dentro da minha compreensão. Também tirei minhas dúvidas sobre este estudo com o pesquisador até minha completa satisfação. Sei que minha participação é voluntária e que posso interrompê-la a qualquer momento sem penalidade e sem prejudicar ou influenciar os resultados do estudo. Autorizo a liberação dos dados obtidos da pesquisa aos pesquisadores para publicação em revistas científicas e congressos, desde que não sejam divulgadas informações que possibilitem minha identificação.

- Não assine este termo se não teve a oportunidade de solucionar suas dúvidas ou receber respostas satisfatórias a todas elas.

Salvador, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente

Nome em letra legível:

RG:

Apêndice B

FICHA ANAMNÉSICA PARA PESQUISA

Identificação

Nome: _____

Seveirdade da condição clínica-sistêmica

Hematopatias Especificar : _____

Histórico de necrose na cabeça do fêmur

Histórico de icterícia clínica

Histórico de necrose na cabeça do fêmur

Histórico de úlceras nos membros inferiores

Histórico de crises vaso-oclusivas

Duração das crises: \leq duas vezes ao mês uma ou duas vezes ao ano

≥ 3 anos em estado estacionário

Histórico de AVC

Apêndice C

FICHA CLÍNICA-ANAMNÉSICA PARA PESQUISA

Data: ___/___/___

Identificação

Nome: _____ Data de nascimento: ___/___/___
 Sexo: Masculino Feminino Empregado: Sim Não Profissão: _____
 Escolaridade: alfabetização adulta Fundamental incomp. Fundamental Médio Superior
 Renda familiar: até 1/2 SM Mais de 1/2 a 1 SM Mais de 1 a 2 SM Mais de 2 a 3 SM
 Mais de 3 a 5 SM Mais de 5 a 10 SM Mais de 10 SM

Voluntárias femininas

Menopausa []: Natural Cirúrgica
 Idade da menopausa _____
 Está em TRH: Não Sim Medicamento e duração: _____
 Osteoporose: Não Sim _____
 Anticoncepcional: Sim Não Parou há quanto tempo _____
 Ciclos menstruais regulares: Não Sim Quantos dias: _____
 Está grávida: Não Sim

História Clínica (S = Sim / N = Não)

Hematopatias Especificar: _____
 Alterações nas articulações Especificar articulações: _____
 Tipo de alteração articular: Limitação Dor Edema
 Duração das crises: mensal 2 em 2 meses 6 em 6 meses 1 vez ao ano
 Histórico de:
 AVC Úlcera nas pernas Necrose da cabeça do fêmur Icterícia Internamento
 Diabetes
 Tensão arterial --- 01- Hipotensão 02 - Hipertensão
 Cardiopatias Especificar: _____
 Câncer Especificar: _____ Terapias: _____
 Alergias Especificar: _____
 Distúrbio hormonal Especificar: _____
 Outros Especificar: _____
 Em tratamento médico Especificar: _____
 Toma antidepressivo: Nome e duração: _____
 Toma antiinflamatório Nome e duração: _____
 Uso de outros medicamentos Nome e duração: _____

Hábitos de Vida

Tabagismo

Fumante Não fumante Ex-fumante

Consumo de bebida alcoólica

Consome constantemente bebida alcoólica? Sim Não
 Ex - consumidor de bebida alcoólica? Sim Não
 Frequência: 01-Raramente 02- Frequentemente 03 – Todo dia ou quase 04- Outra

Anamnese Odontológica (S = Sim / N = Não)

Consulta periódica ao dentista Especificar periodicidade: _____
 Consumo de alimentos / bebidas " doces" entre as refeições
 Tipo de escova dental utilizada 01- Macia 02- Média 03- Dura 04- Não sabe
 Momentos do dia em que escova os dentes:
 Ao acordar Depois do café Depois do almoço Antes de dormir Outro
 Uso de fio dental Especificar frequência: _____
 Bochecho regular com solução fluoretada
 Aplicação periódica de flúor-gel

Exame Bucal

Selamento labial (S = Sim / N = Não)
 Oclusão: 00- Normal 01- Má oclusão leve 02- Má oclusão de moderada a severa
 Suporte dental posterior
 Oclusão Classe I de Angle

Lesão de mucosa oral [] (00- Sem alteração / 01- Ulcerada / 02- Branca / 03- Vermelha / 04- Nodular/ 05- Pigmentada / 06- Vesículo- bolhosa / 07- Nodular ulcerada / 08- Outra/ 09 -Não registrado)

Obs.:

Localização da lesão [] (01 - Comissura labial/ 02 – Mucosa jugal/ 03 – Assoalho de boca/ 04 – Língua/ 05 – Palato/ 06 – Rebordo alveolar-gengival/ 07 – Lábio/ 08 – Outra).

Fator desencadeante da lesão [] 01 – Trauma/ 02 – Contato com substâncias/ 03 – Outro/ 04 – Impossível determinar

Tempo de duração da lesão _____

Condição Dental

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

00- Hígido	09- Pilar de prótese parcial fixa
01- Mancha branca ativa	10- Extração indicada
02- Cariado	11- Extraído por cárie
03- Suspeita de / ou comprometimento pulpar por cárie	12- Extraído por outro motivo (qual??)
04- Restauração provisória	13- Desmineralização ou desgaste de origem não bacteriana
05- Restaurado com cárie	14- Restaurado por DDONB
06- Restaurado sem cárie	15- Traumatismo
07- Prótese unitária	16- Outra condição não especificada
08- Apoio de prótese parcial removível	17- Excluído – não pode ser examinado (ex. banda ortodôntica)

Componentes CPOD: C _____ P _____ O _____ CPOD _____

Classificação da atividade de cárie [] 00- Baixa / 01- Moderada / 02- Severa / 03- Não registrado

Condição periodontal

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI
PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP
CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI	CPI
PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP	PIP
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38


CPI
0- Periodonto Sadio
1- Sangramento gengival
02- Cálculo
03- Bolsa moderada – 4 – 5mm (margem gengival dentro da faixa preta da sonda)
04- Bolsa profunda – 6mm ou mais (faixa preta não visível)

IP
05- Perda de inserção de 0 - 3 mm
06- Perda de inserção de 4 – 5mm
07- Perda de inserção de 6 - 8mm
08 – Perda de inserção de 9 – 11mm
09 – Perda de inserção de 12mm ou mais

CPI: _____
 PPI: _____

10- Sextante Excluído (menos de dois dentes presentes)

Anexo 1

 <p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/MCO/UFBA MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA IORG 0003460, April 1, 2004 – IRB 00004123, April 8, 2007 Rua Padre Inácio 246, Candeia – Arimatéio Magalhães Neto 3º andar, Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciênc. cep: 46.160-170 - Salvador, BA telef: (71) 3203-2740 e-mail: cep@ufba.br</p>
--

PARECER/RESOLUÇÃO Nº 05/2007

Registro CEP: 138 – 19.10.06

CAAE: 0125.0.054.000-06

1. **Título do Projeto.** “Análise da prevalência de alterações orofaciais em pacientes com doença falciforme e estudo dos seus mecanismos genético”.
2. **Patrocínio/Financiamento.** FAPESB - Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado da Bahia.
3. **Pesquisador Responsável.** Professor, Doutor **Roberto José Meyer Nascimento.** “Currículo Vitae” apenso.
4. **Entidade.** ICS - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.
5. **Área do Conhecimento.** 4.02, Nível E, Grupo III.
6. **Objetivos.** analisar e comparar a prevalência de achados clínicos e radiográficos de alterações na circulação temporomandibular entre 90 pacientes falcêmicos e 90 indivíduos saudáveis; analisar e comparar a prevalência de hipoplasia do esmalte e cárie dentária, associando com hábitos alimentares e de higiene bucal, entre 90 pacientes falcêmicos e 90 indivíduos saudáveis; analisar a ocorrência de polimorfismos genéticos e sua associação com o envolvimento articular em pacientes com doença falciforme; comparar a ocorrência dos polimorfismos TNF-A (-308G/A), TNF-R11 (exon6 TIG) e VEGF (9360FF) entre 90 pacientes falcêmicos com e sem envolvimento articular e 90 indivíduos saudáveis.
7. **Sumário.** Os objetivos esclarecem bem a referida proposição.
8. **Comentários.** O projeto é relevante, em área pouco estudada em nosso meio. A proposição é exequível e consiste no desenvolvimento da metodologia. A ressaltar apenas o fato de não haver cálculo da amostra detalhado no projeto, dificultando a avaliação do seu poder de detecção de eventuais diferenças entre os grupos. Parece, entretanto, tratar-se de amostra de conveniência, pelo que se depreende do texto. A equipe é experiente na área proposta e tem histórico de publicações condizente. No “Termo de Consentimento Livre e Pré-Esclarecido” deve constar o endereço deste Institucional, para eventual consulta por parte dos “investigandos”, sobre dúvidas que lhes ocorrerem.

Projeto aprovável.

APROVADO

Salvador / 2 de Fevereiro de 2007

Professor, Doutor, **Antônio dos Santos Barata,**
Coordenador-CEP/MCO/UFBA

Antônio dos Santos Barata
Ass. do Comitê de Ética em Pesquisa - UFBA

Observações importantes. Toda a documentação anexa ao Protocolo proposto e rubricada pelo (a) Pesquisador (a), arquivada neste CEP, e também a outra devolvida com a rubrica da Secretária deste (a) ao (a) mesmo (a), faz parte intrínseca deste Parecer/Resolução e nas “Recomendações Adicionais” apenas, bem como a imposterável entrega de relatórios parciais e final como consta nesta liberação, (Modelo de Redação para Relatório de Pesquisa, anexo).

Recebido em:

27/02/2007

Ass. *U. Barata*

Anexo 2

Brazilian Journal of Oral Sciences
Piracicaba Dental School - Unicamp - ISSN 1677-3225

Contact us:
brjorals@fop.unicamp.br

Editor-in-Chief: Dagmar de Paula Queluz, DDS,
MSPH, PhD
Piracicaba Dental School
University of Campinas
Av Limeira 901
13414-018 – Piracicaba – SP
Brasil
Phone: 55 19 2106 5706
Fax: 55 19 2106 5218
Web: www.fop.unicamp.br/brjorals
e-mail: brjorals@fop.unicamp.br

September 17, 2010

Ref.: Ms. No. 657

Prevalence of orofacial alterations in sickle cell disease: a review of literature
Brazilian Journal of Oral Sciences

Dear Dr Campos,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in the Brazilian Journal Of Oral Sciences.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

DP Queluz
Editor
Brazilian Journal of Oral Sciences

O VEGF na doença falciforme: revisão de literatura.

VEGF and sickle cell disease: a review.

Cristina Pinho Passos¹

Paula Dioné Casais e Silva Machado²

Maria Betânia Pereira Toralles³

Maria Christina Bahiana Olympio da Silva⁴

Márcio Cajazeira Aguiar⁵

Roberto José Meyer Nascimento⁶

Maria Isabela Guimarães Campos⁵

¹ Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA.

² Acadêmica e Bolsista Pibic, Faculdade de Medicina da Bahia, FAMEB – UFBA.

³ Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, FAMEB – UFBA.

⁴ Bióloga, Pesquisadora da Universidade Federal da Bahia – UFBA.

⁵ Professor Adjunto, Departamento de Biomorfologia, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA.

⁶ Professor Titular, Departamento de Biointeração, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA. Endereço para correspondência: *Departamento de Biomorfologia, ICS, UFBA. Av. Reitor Miguel Calmon, s/nº, Vale do Canela. 40110-250 - Salvador, BA – Brasil. Telefone: (71) 3283-8939 Fax: (71) 3283-8884. e-mail: misabela@ufba.br*

Resumo

A doença falciforme é um transtorno hematológico de base genética, no qual uma forma normal de hemoglobina promove deformação das hemácias, desencadeando a oclusão dos vasos sanguíneos. As pessoas afetadas pela doença apresentam distúrbios de caráter sistêmico, que resultam em menor expectativa de vida. A incidência e a severidade dos episódios vaso-oclusivos variam significativamente entre os indivíduos afetados e até mesmo ao longo da vida de um paciente específico. A patogênese da vaso-oclusão evoluiu em conceituação, sendo atualmente considerada um fenômeno de dinâmica predominantemente molecular. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um importante papel em doenças nas quais a angiogênese é um elemento fisiopatológico fundamental. Conhecendo o papel exato da expressão do VEGF e sua interação com os diversos eventos envolvidos na fisiopatologia da doença falciforme, serão possíveis novas abordagens para essa patologia. Neste artigo, são revisados aspectos ligados ao fenômeno vaso-oclusivo na doença falciforme, bem como sua relação com a molécula do VEGF.

Palavras-chave: anemia falciforme; crise vaso-oclusiva; VEGF; polimorfismo genético.

INTRODUÇÃO

O termo doença falciforme (DF) engloba desordens sanguíneas de ordem genética, nas quais alterações morfológicas nos eritrócitos são causadas pela presença de uma hemoglobina (Hb) mutante, a HbS. As formas mais frequentes da DF são a anemia falciforme (AF) e a doença SC. A primeira é a condição mais severa da doença e está presente quando o indivíduo herda o gene para HbS de ambos os progenitores (genótipo SS). A doença SC caracteriza-se pela heterozigose dos genes para a HbS e HbC (genótipo SC), resultando em sintomas de menor intensidade. Na condição de traço falcêmico, ocorre a heterozigose dos genes para hemoglobina normal (HbA) e mutante (genótipo AS). Nesses indivíduos, não ocorrem sinais e sintomas clínicos da doença em condições fisiológicas, pois a presença de mais de 60% de HbA assegura um transporte de oxigênio satisfatório^{1,2,3}.

A doença falciforme afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com distribuição predominante em países da África, América do Sul, América Central, Arábia Saudita, Índia, Turquia, Grécia e Itália. Na África, a cada ano, cerca de 300.000 crianças nascidas são afetadas por hemoglobinopatias, sendo mais de 200.000 portadoras de doença falciforme⁴. No Brasil, estima-se que 5% a 6% da população sejam portadores do gene da hemoglobina S e que de 2 a 10 milhões de pessoas possuam o traço falcêmico, com 700 a 1000 novos casos de doença falciforme por ano⁵. A

Bahia apresenta a maior taxa de incidência do país, com 1724 novos casos de doença falciforme diagnosticados entre os anos de 2001 e 2008 (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, 2008).

Evidências epidemiológicas sugerem que a presença da HbS favorece a seleção positiva para malária. A conformação alterada do eritrócito propiciaria maior resistência à infecção pelo *Plasmodium falciparum*, resultando em maior sobrevivência dos indivíduos nas regiões onde a malária é endêmica, principalmente na África⁶. A população afrodescendente brasileira se origina de diversas regiões desse continente, como Guiné Bissau, Congo e Angola, fator que interfere no perfil genotípico da população⁷.

O gene para a HbS resulta em substituição da valina pelo ácido glutâmico, normalmente presente na 6ª posição da terminação amina da sua cadeia β ⁸. Essa hemoglobina tende a se polimerizar diante de situações adversas, particularmente em hipóxia, tornando-se menos flexível e adquirindo a forma de foice, o que explica a sua denominação^{8,9,10,11}.

A hemácia falciforme apresenta uma capacidade reduzida de passagem pelos vasos, resultando em bloqueio do fluxo sanguíneo, fenômeno denominado de vaso-oclusão. A obstrução ou perfusão limitada leva à injúria tecidual, podendo evoluir para necrose⁸. Outras alterações, como aumento da adesividade dos eritrócitos aos vasos sanguíneos, ativação endotelial e a secreção de diversos fatores inflamatórios e citocinas parecem influenciar o fenômeno vaso-oclusivo. Logo, esse é um processo complexo e que irá se desenvolver de diferentes maneiras a depender do tecido acometido¹⁰.

A vaso-oclusão e a hemólise crônica são as principais responsáveis por danos aos órgãos dos pacientes falcêmicos¹². Esses eventos trazem como consequências clínicas a fadiga, fôlego curto e outras alterações das funções pulmonares, icterícia, dor, úlceras em membros inferiores, dano hepático e renal, priapismo, acidente vascular cerebral e alterações ósseas como osteonecrose e osteomielite, dentre outras. As lesões em órgãos vitais resultam em disfunções que culminam com morte prematura, tipicamente na quinta década de vida^{1,4,8,13,14}.

Atualmente, o principal desafio na doença falciforme é compreender a base biológica das variações interindividuais quanto às suas apresentações clínicas¹⁵. Na fisiopatologia da doença, estão envolvidas células como eritrócitos, leucócitos, plaquetas e endotélio, que interagem dinamicamente com diversas moléculas, como fatores de adesão endotelial e citocinas inflamatórias. Nesse contexto, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) assume um papel relevante por ser uma molécula ligada à regulação da permeabilidade e adesividade vascular¹⁶.

O objetivo desta revisão de literatura é compreender o papel do VEGF no fenômeno vaso-oclusivo e suscitar a possibilidade da influência de polimorfismos genéticos nessa molécula sobre a diversidade clínica da doença falciforme.

REVISÃO DE LITERATURA

O fenômeno vaso-oclusivo na doença falciforme

A vaso-oclusão é um fenômeno isquêmico, imprevisível, que ocorre quando as hemácias falcemizadas obstruem a passagem do sangue pelos vasos, podendo ser precipitado por desidratação, infecções, baixos níveis de oxigênio decorrentes de grandes altitudes⁴, exposição ao frio^{4,17}, traumas e exercícios físicos extenuantes¹⁸.

A diversidade do fenótipo clínico da doença falciforme parece estar associada a variações no fenômeno vaso-oclusivo. Portanto, torna-se imperioso o conhecimento detalhado desse processo. Diante das evidências atuais de que o fenômeno vaso-oclusivo decorre, ao menos em parte, das interações entre eritrócitos, leucócitos e endotélio, cabe conhecer, de maneira sucinta, a contribuição de fatores envolvidos nesse processo: o perfil molecular do endotélio, a ativação leucocitária, a viscosidade sanguínea, o grau de polimerização da HbS e a maior predisposição à coagulação, principalmente relacionada à função plaquetária.^{20,21}

Não ocorrendo retardo no tempo de trânsito das hemácias no interior dos vasos, há uma menor probabilidade de polimerização da hemoglobina anormal. O aumento da viscosidade sanguínea, por retardar a passagem das células pela microvasculatura, tem um papel importante no desencadeamento da crise vaso-oclusiva. Uma maior viscosidade é decorrente do aumento de proteínas plasmáticas ou constituintes celulares¹⁹, resultante, principalmente, de processos inflamatórios decorrentes de infecções²⁰.

A ocorrência de processos inflamatórios, além de aumentar a viscosidade sanguínea, favorece a interação entre eritrócito e endotélio. O endotélio ativado libera citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), propiciando o recrutamento e a ativação leucocitária²¹. Os leucócitos contribuem para a patogenia da doença falciforme através da adesão ao endotélio e às demais células sanguíneas, contribuindo para a obstrução do lúmen vascular²⁰. Atualmente, estudos enquadram a adesão leucocitária ao endotélio

como pré-requisito para a ocorrência de vaso-oclusão ²¹. Níveis elevados de leucócitos estão associados ainda a manifestações clínicas graves da doença falciforme, como infartos e síndrome torácica aguda, bem como maior mortalidade ²².

As plaquetas parecem exibir um fenótipo ativo na doença falciforme, liberando alguns de seus produtos e aumentando sua predisposição à agregação ²³. As plaquetas ativadas, bem como eritrócitos lesados, expõem, na membrana plasmática, moléculas de fosfatidilserina, promovendo atividade pró-coagulante ²⁴. Foi observado o consumo aumentado de plaquetas durante as crises de vaso-oclusão, além da associação entre hipóxia noturna em crianças e ativação plaquetária. No entanto, a terapia antiplaquetária trouxe um benefício clínico modesto, ou mesmo insignificante, nos estudos publicados^{25, 26}. Dessa forma, a contribuição das plaquetas no desenvolvimento do fenômeno vaso-oclusivo ainda não está esclarecida ²¹.

A hemoglobina fetal (HbF) é um transportador de oxigênio que apresenta maior afeição por esse elemento do que a hemoglobina do adulto. Ao nascimento, a HbF compõe 80% a 90% da hemoglobina total de um indivíduo, e sua porcentagem começa a decrescer na infância, alcançando cerca de 1% na vida adulta. A manutenção de alta concentração de HbF além da infância apresenta benefício clínico comprovado para a doença falciforme, pois sua presença ajuda a reduzir a concentração de HbS nos eritrócitos, além de apresentar um efeito direto sobre a estabilidade do polímero de hemoglobina S ²⁷. Crianças com anemia falciforme (SS) apresentam um atraso na substituição da HbF pelas hemoglobinas do adulto. A transição na proporção entre as hemoglobinas deriva da mudança na expressão dos genes dos elementos que compõem a molécula de hemoglobina (as globinas). Estudos sugerem que o atraso na substituição de HbF por HbA está relacionado especificamente à expressão da γ -globina. Para fins terapêuticos, vêm sendo pesquisados agentes farmacológicos que influenciem a transcrição dos genes da γ -globina e, conseqüentemente, a expressão da HbF ²⁸.

Recentemente, foram descritos dois subfenótipos de doença falciforme, de acordo com suas complicações clínicas e etiopatogenia: (1) o subfenótipo em que predomina a vaso-oclusão e (2) o subfenótipo no qual se destaca a hemólise. O primeiro estaria associado às manifestações exclusivas da doença falciforme, como crises algicas e síndrome torácica aguda, envolvendo alta contagem leucocitária e baixos níveis de HbF. O segundo fenótipo compartilharia suas manifestações com outras anemias hemolíticas, como hipertensão pulmonar, hipertensão sistólica, priapismo, ulceração de membros inferiores, morte súbita e asma ²⁹.

O modelo tradicional de vaso-oclusão considerava que eritrócitos enrijecidos obstruíam mecanicamente o lúmen dos vasos sanguíneos, por não serem capazes de se adaptar para a

passagem. Esse conceito não era capaz de explicar a preferência do fenômeno vaso-oclusivo pelas vênulas pós-capilares, além de ser um modelo insuficiente diante da grande variação clínica dessa afecção²⁰. Nas últimas décadas, a vaso-oclusão vem sendo considerada um fenômeno complexo que envolve interações celulares heterogêneas e interdependentes²¹. Essas interações são mediadas por moléculas de adesão, confirmando que a dinâmica molecular da vaso-oclusão ultrapassa a questão mecânica¹⁹.

Em situações de hipóxia aguda, a vasoconstricção atua como um mecanismo de melhor distribuição entre fluxo sanguíneo e ventilação. Adicionalmente, para uma melhor adaptação, são liberados fatores de crescimento para células endoteliais e fibroblastos, na tentativa de remodelar os vasos e promover angiogênese. Um dos principais fatores de crescimento liberados em situações de hipóxia é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um potente mitógeno para células endoteliais³⁰.

O papel do VEGF na vaso-oclusão

O VEGF é uma glicoproteína homodimérica que compartilha quase 20% de homologia de aminoácidos com o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O VEGF existe em cinco isoformas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e o fator de crescimento placentário (PGF). Sua biodisponibilidade depende da sua isoforma, do local de secreção e da ligação à heparina. O balanço entre o VEGF livre e ligado tem importantes implicações locais e sistêmicas³¹.

O VEGF é um mitógeno liberado por células endoteliais, fibroblastos, plaquetas, neutrófilos e macrófagos, com expressão acentuada em situações de hipóxia^{16,30, 31, 32}. Suas funções incluem a quimiotaxia para leucócitos e indução da permeabilidade vascular, promovendo a desorganização das zônulas de oclusão e retração das células endoteliais³¹. Essa molécula contribui para o aumento da adesividade vascular através da indução da expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1)¹⁶.

A literatura traz estudos que tentam correlacionar os níveis séricos de VEGF com manifestações clínicas, perfil genotípico e o status das células endoteliais em cultura e (ou) tecidos. Ao comparar níveis plasmáticos de VEGF entre pacientes com doença falciforme (SS e SC) e indivíduos-controle (AA), Blann e colaboradores (2008)³³ esperavam observar um aumento dos níveis séricos de VEGF em fenótipos mais graves, mas isso não foi observado. Sugeriu-se que esse seria um dos fatores implicados na maior severidade clínica do genótipo SS, supostamente através de um

déficit na proteção endotelial e angiogênese. Já Gurkan e colaboradores (2005)¹⁶ não observaram diferença significativa entre as concentrações séricas de VEGF, ao compararem indivíduos normais e pacientes falcêmicos que não apresentavam crises vaso-oclusivas. Entretanto, houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de VEGF e a presença de crise álgica.

Van Beem e colaboradores (2009)³⁴ estudaram o papel da angiogênese e dos fatores de crescimento endoteliais na doença falciforme, investigando a correlação entre a quantidade de células endoteliais circulantes e níveis séricos de eritropoietina e VEGF. A ausência de correlação sugere que outros fatores de crescimento podem estar envolvidos na mobilização dessas células em portadores da doença falciforme.

Estudos em tecido placentário de gestantes portadoras de doença falciforme contribuíram para o conhecimento sobre as adaptações fisiológicas a situações de hipóxia. Além de constatar variações morfológicas, como excesso de depósitos de fibrina e ausência de uma resposta inflamatória tradicional à hipóxia, Trampont e colaboradores (2004)³⁵ observaram níveis elevados de VEGF nos tecidos placentários estudados. O VEGF, nesse caso, aumentaria não apenas o aporte de oxigênio, como também a permeabilidade e o tônus vascular. Dessa forma, o estudo do VEGF e sua contribuição para a sobrevivência das células endoteliais é um importante alvo em portadores de doença falciforme, principalmente durante a gestação.

Outra atividade de destaque do VEGF é induzir a hiperplasia da camada íntima dos vasos, podendo, assim, contribuir nas complicações da doença falciforme. Nesses sítios hiperplásicos, desenvolve-se, particularmente, a trombose, cuja contribuição vem sendo estudada nas complicações da doença falciforme, como, por exemplo, no acidente vascular cerebral (AVC). O próprio fenômeno trombótico pode se constituir numa fonte importante de VEGF na doença falciforme, a partir de evidências recentes de que ele é liberado pelas plaquetas durante a coagulação^{18, 31, 33}. Entretanto, o papel exato dessa molécula nesse fenômeno ainda exige maior investigação.

O VEGF é também um inibidor da apoptose endotelial, elevando a sobrevivência dessas células. Em estudos com pacientes falcêmicos, apenas 30% das células endoteliais circulantes encontram-se em apoptose, enquanto que a respectiva porcentagem em voluntários saudáveis é de 60%. Dessa forma, parece que o endotélio, na doença falciforme, está protegido contra a apoptose devido à presença de agentes anti-apoptóticos, como o VEGF e a endotelina-1¹⁸. A apoptose exerce um papel regulatório no crescimento dos tecidos em geral e, assim, alterações nessa regulação podem interferir na angiogênese e contribuir para a remodelação vascular inadequada, o que pode acarretar complicações como a retinopatia^{18, 36}.

Polimorfismos do gene do VEGF

Acredita-se que determinantes genéticos, em conjunto com exposições ambientais, influenciam o risco de desenvolver manifestações associadas à doença falciforme. O espectro variável da doença parece ser decorrente de múltiplos eventos de susceptibilidade genética, que vão além da simples ocorrência da substituição de um aminoácido na cadeia beta da hemoglobina²⁹. Um grande desafio na doença falciforme tem sido identificar os indivíduos que desenvolverão fenótipos com maior severidade clínica antes da ocorrência de dano orgânico irreversível, para dar início a tratamentos proativos. Portanto, torna-se fundamental o estudo de variáveis biológicas capazes de afetar a severidade clínica da doença²⁰.

Estudos da variante SC da doença falciforme indicam que a mutação para a HbC foi um evento genético importante, que determinou um curso clínico relativamente mais brando da doença. A doença SC apresenta menos episódios vaso-oclusivos, hemólise menos intensa e expectativa de vida mais próxima à da população geral. No entanto, algumas manifestações, como retinopatia e osteonecrose, parecem ser mais frequentes na doença SC do que na anemia falciforme (SS)¹³.

Polimorfismos genéticos são pequenas variações na sequência de nucleotídeos, espalhadas em posições diferentes ao longo do genoma. Os polimorfismos refletem o acúmulo de mutações ao longo de milhares de gerações, proporcionando a ocorrência de dois ou mais genótipos alternativos em uma população³⁷. Essas variações podem estar localizadas em regiões codificantes, promotoras ou intrônicas dos genes, alterando ou não a transcrição e (ou) função da proteína, podendo contribuir com a base genética de determinadas doenças³⁸. Frequentemente, essas variações envolvem a substituição de apenas uma base, gerando a ocorrência de dois alelos possíveis na população e caracterizando o polimorfismo de base única (do inglês *single base polymorphism* – SNP)³⁹. Os fenótipos da doença falciforme parecem ser modulados pela presença de polimorfismos em genes envolvidos em processos inflamatórios, interações celulares e biologia do óxido nítrico⁴⁰.

Aproximadamente 70 polimorfismos funcionais foram descritos para o gene do VEGF, muitos na região promotora, influenciando a regulação da expressão do VEGF no nível pós-transcricional^{41,42}. Diante da importância do VEGF para as doenças que envolvem processos vasculares inflamatórios e diante dos estudos que demonstraram a atividade dessa molécula nas manifestações da doença falciforme, torna-se importante compreender os mecanismos que regulam a expressão do gene do VEGF e sua associação com as diferentes severidades dessa doença. Entretanto, até o presente momento, a literatura não apresenta artigo algum com esse enfoque. Dessa forma, dentre

os vários trabalhos que envolvem polimorfismos desse gene em diversas patologias, cabe ressaltar aqueles que envolvem fenômenos ligados ao sistema circulatório, principalmente à angiogênese.

A associação de polimorfismos do VEGF com o risco e (ou) severidade da ocorrência de neoplasias foi extensamente estudada no desenvolvimento neoplásico, visto que a angiogênese é um evento fundamental nesse processo. Uma vez que os polimorfismos podem alterar a produção e (ou) atividade do VEGF, a angiogênese tumoral e a incidência de metástases por via linfática poderão ser afetadas ⁴⁵. Balasubramanian e colaboradores (2002) ⁴³ revisaram o papel dos polimorfismos genéticos de várias moléculas atuantes na angiogênese tumoral. Considerando o VEGF, o polimorfismo -1154 G/A foi associado a níveis reduzidos de VEGF, sendo que os indivíduos portadores do genótipo AA apresentaram menor risco de câncer de próstata e redução no potencial invasor dos melanomas malignos. Ainda não há embasamento suficiente para estabelecer o real papel desses polimorfismos nos processos determinantes da patogênese dessas neoplasias, mas é possível dizer que polimorfismos nos genes do TNF e VEGF são candidatos promissores para futuros estudos ⁴³.

Em uma população turca, observou-se associação significativa entre o polimorfismo VEGF +936 C/T com o risco de desenvolvimento de tumores malignos, sendo o genótipo TT associado ao pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal⁴⁴. Em contraste com esses resultados, Krippel e colaboradores (2003)⁴⁶, em estudo caso-controle com mulheres austríacas, demonstraram que o alelo T do mesmo polimorfismo está associado ao menor risco em desenvolver câncer de mama, bem como a menores níveis plasmáticos de VEGF, quando comparado ao alelo C.

Como a maioria dos estudos que avaliaram a associação de polimorfismos do VEGF com a incidência ou prognóstico de neoplasias não apresentaram resultados quanto aos níveis plasmáticos de VEGF em seus pacientes, torna-se difícil o entendimento do real papel dessas variações genéticas ⁴⁷.

O polimorfismo VEGF +936 C/T foi também associado à maior susceptibilidade à artrite reumatoide na população coreana, sendo o alelo T associado a níveis reduzidos de VEGF plasmático, o que poderia exacerbar o comprometimento microcirculatório ⁴⁸. Já Doi e colaboradores (2006)⁽⁴⁹⁾ observaram associação entre o genótipo CC do referido polimorfismo e a doença renal terminal em homens japoneses. A importância do VEGF nessa doença parece residir no seu papel de manutenção da vasculatura renal como fator de sobrevivência do endotélio.

Verificam-se, dessa forma, muitas informações conflitantes concernentes a polimorfismos na molécula do VEGF em diversas patologias, enquanto que, na doença falciforme, esse polimorfismo

ainda não foi eleito como alvo de estudo. Conhecer o papel dessas variações e a possibilidade de prever o fenótipo de um portador de doença falciforme logo ao nascimento, ou mesmo no pré-natal, permitiria um acompanhamento desses pacientes com maior segurança, além de embasar as condutas terapêuticas. Alguns fatores de risco para complicações da doença falciforme são conhecidos, porém revelam-se insuficientes para estabelecer um prognóstico, de modo que prever a severidade global da doença ainda não é possível. Estudos genéticos buscando associar polimorfismos e os subfenótipos da doença trarão esclarecimentos que contribuirão para um tratamento mais individualizado⁵⁰.

CONCLUSÃO

A doença falciforme é um transtorno hematológico de base genética que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Os distúrbios presentes nessa afecção são de caráter sistêmico, por envolver o funcionamento do aparelho circulatório, sobretudo através dos episódios vaso-oclusivos. Nas últimas décadas, a vaso-oclusão vem sendo considerada um fenômeno complexo, com uma dinâmica molecular que vai além da questão mecânica, enfatizada previamente. Nesse contexto, o VEGF se torna uma molécula relevante, por estar envolvido na regulação do fenótipo endotelial.

Não se pode descartar o valor das correlações entre genótipo e fenótipo, sendo o estudo dos polimorfismos genéticos uma nova etapa na investigação clínica de determinadas doenças. Apesar de resultados controversos decorrentes das diferentes populações estudadas em diversas patologias, fica evidente que polimorfismos no gene do VEGF parecem afetar condições que envolvem distúrbios circulatórios, particularmente a angiogênese. Portanto, parece relevante eleger essa molécula como alvo de futuros estudos que relacionem variações genéticas e a variabilidade fenotípica da doença falciforme, a fim de prover melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa enfermidade.

VEGF and sickle cell disease: a review.

Abstract

Sickle cell disease is a genetic hematologic disorder caused by changes in hemoglobin structure that leads to deformed red cells and vaso-occlusion crisis. Patients present a variety of systemic disorders compromising their life expectancy. The frequency and severity of both vaso-occlusive events and chronic organ damages vary widely between affected individuals, and even when a single patient is considered. Vaso-occlusion pathogenesis has evolved in its concept and has now been considered mainly a molecular phenomenon. VEGF gene polymorphisms have been associated with increased susceptibility to many diseases in which angiogenesis plays an essential role. Knowing the exact contribution of the excessive expression of VEGF in sickle cell disease, will make possible to check its potencial for new approaches. In this paper, aspects correlated to vaso-occlusive phenomena and their relationship with VEGF and its polymorphisms are reviewed.

Keywords: sickle cell disease, polymorphisms, VEGF.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, P.V. et al. Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. **Angle Orthod.**, Rio de Janeiro, v. 76, n. 2, p. 269-273, Mar. 2006.
2. NAGEL, R.; FABRY, M.E.; STEINBERG, M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. **Blood Rev.**, New York, v. 17, n. 3, p. 167-178, Sep. 2003.
3. MURAO, M. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 223-225, July/Sep. 2007.
4. CREARY, M.; WILLIAMSON, D.; KULKARNI, R. Sickle Cell Disease: current activities, public health implications, and future directions. **J Womens Health**, Atlanta, v. 16, n. 5, p. 167-178, Sep. 2007.
5. LYRA, I. M. et al. Clinical, hematological, and molecular characterization of Sickle Cell Anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. **Cad. de Saúde Pública**, v. 21, n. 4, p. 1287-1290, 2005.
6. KREUELS, B. et al. Sickle cell trait (HbAS) and stunting in children below two years of age in an area of high malaria transmission. **Malar. J.**, Germany, v. 8, n. 16, Jan. 2009.
7. BRANDELISE, S. et al. Newborn screening for Sickle Cell Disease in Brazil: the Campinas experience. **Clin. Lab. Haematol.**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 15-19, Feb. 2004.
8. SERJEANT, G.R. Sickle-cell disease. **Lancet**, Kingston, v. 350, n. 9079, p. 725-730, Dec. 1997.
9. BALLAS, S.K.; MOHANDAS, N. Pathophysiology of vaso-occlusion. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 1221-1239, Dec. 1996.
10. FRENETTE, P.S. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. **Curr Opin Hematol**, New York, v. 9, n. 2, p. 101-106, Mar. 2002.
11. MARTORANA et al. Sickle cell anaemia: haemorheological aspects. **Ann Ist Super Sanita**, Rome, v. 43, n. 2, p. 164-70, 2007.
12. VAN BEERS, J. et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. **Haematologica**, Amsterdam, v. 93, n. 5, p. 757-760, May 2008.
13. TAYLOR, J.G. et al. Mutations and polymorphisms in hemoglobin genes and the risk of pulmonary hypertension and death in Sickle Cell Disease. **Am J Hematol**, Maryland, v. 83, n. 1, p. 6-14, Jan. 2008.
14. SCIPIO, J.E. et al. Facial swelling and gingival enlargement in a patient with sickle cell disease. **Oral Dis.**, Trinidad & Tobago, v. 7, n. 5, p. 306-309, Sep. 2001.
15. OKPALA, I. Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cells. **Eur. J. Haematol.**, London, v. 69, n. 3, p. 135-144, Sep. 2002.
16. GÜRKAN, E.; TANRIVERDI, K.; BAŞLAMIŞLI, F. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor levels in Sickle Cell Disease. **Ann. Hematol.**, Turkey, v. 84, n. 2, p. 71-75, Feb. 2005.
17. YALLOP, D. et al. The associations between air quality and the number of hospital admissions for acute pain and sickle-cell disease in an urban environment. **Br. J. of Haematol.**, King's College London School of Medicine at Guy's, v. 136, n. 6, p. 844-848, Mar. 2007.
18. BISHOP, K.; BRIGGS, P.; KELLEHER, M. Sickle cell disease: a diagnostic dilemma. **Int. Endod. J.**, Sheffield, v. 28, n. 6, p. 297-302, Nov. 1995.
19. MAKIS, A.C.; HATZIMICHAEL, E.C.; BOURANTAS, K.L. The role of cytokines in Sickle Cell Disease. **Ann. Hematol.**, Greece, v. 79, n. 8, p. 407-413, Aug. 2000.
20. OKPALA, I. The intriguing contribution of white blood cells to Sickle Cell Disease – a red cell disorder. **Blood Rev.**, London, v. 18, n. 1, p. 65-73, Mar. 2004.
21. CHIANG, E.; FRENETTE, P.S. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, New York, v. 19, n. 5, p. 771-784, Oct. 2005.

22. TELEN, M.J. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, Durham, p. 84-90, 2007.
23. MEHTA, P.; MEHTA, J. Circulating platelet aggregates in sickle cell disease patients with and without vaso-occlusion. **Stroke**, v. 10, n. 4, p. 464-466, Jul./Aug. 1979.
24. DE JONG, K. et al. Characterization of the phosphatidylserine-exposing subpopulation of sickle cells. **Blood**, vol. 98, n. 3, p.860-867, Aug. 2001.
25. CHAPLIN, H. et al. Aspirin-dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises. **Thromb. Haemost**, v. 43, n. 3, p. 218-221, Jul. 1980.
26. OSAMO, N.O.; PHOTIADES, D.P.; FAMODU, A.A. Therapeutic effect of aspirin in sickle cell anemia. **Acta Haematol.**, v. 66, n. 2, p. 102-107, 1981.
27. BOOKCHIN, R.M.; NAGEL, R.L.; BALAZS, T. Role of hybrid tetramer formation in gelation of haemoglobin S. **Nature**, v. 256, n. 5519, p. 667-668, Aug. 1975.
28. PACE, B.S.; ZEIN, S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. **Dev. Dyn.**, Texas, v. 235, n. 7, p. 1727-1737, Jul. 2006.
29. MORRIS, C.R. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, California, p. 177-185, 2008.
30. FALLER, D. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, Boston University School of Medicine, v. 26, n. 1, p. 74-84, Jan. 1999.
31. BAO, P. et al. The role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. **J. Surg. Res.**,v. 153, n. 1016, p. 347-358, 2008.
32. CAO, J. et al. Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. **Br. J. Ophthalmol.**, Baltimore, v. 83, n. 7, p. 838-846, Jul. 1999.
33. BLANN, A.D. et al. Soluble P-selectin and Vascular Endothelial Growth Factor in steady state Sickle Cell Disease: relationship to genotype. **J. Thromb. Thrombolysis**, Birmingham, v. 25, n. 2, p. 185-189, Apr. 2008.
34. VAN BEEM, R.T. et al. Elevated endothelial progenitor cells during painful sickle cell crisis. **Exp. Hematol.**, Amsterdam, v. 37, n. 9, p. 1054-1059, Jun. 2009.
35. TRAMPONT, P. et al. The Placental-Umbilical Unit in Sickle Cell Disease Pregnancy: A Model for Studying In Vivo Functional Adjustments to Hypoxia in Humans. **Hum. Pathol.**, Paris, v. 35, n. 11, p. 1353-1359, Nov. 2004.
36. SOLOVEY, A. et al. Sickle cell anemia as a possible state of enhanced anti-apoptotic tone: survival effect of vascular endothelial growth factor on circulating and unanchored endothelial cells. **Blood**, Minneapolis, v. 93, n. 11, p. 3824-3830, Jun. 1999.
37. FARAH, S.B. DNA e a lei. In: DNA, segredos e mistérios. São Paulo: **Sarvier**, 173-183, 1997.
38. CHEN, M.L. et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms in Taiwanese patients with gout. **Rheumatol. Int.**, Taichung, v. 25, n. 3, p. 179-182, Apr. 2005.
39. LIMA, J.M. et al. Role of the genetic polymorphism of p53 (codon 72) gene in colorectal cancer. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 8-13, Jan./Mar. 2006.
40. RUND, D.; FUCHAROEN, S. Genetic Modifiers in Hemoglobinopathies. **Curr. Mol. Med.**, Israel, v. 8, n. 7, p. 600-608, 2008.
41. RUEDA, B. Analysis of VEGF functional variants in Rheumatoid Arthritis. **Hum. Immunol.**, Granada, v. 66, n. 8, p. 864-868, Aug. 2005.
42. SANCHEZ-ENRIQUEZ, S. Increase levels of apo-A1 and apo B are associated in knee osteoarthritis: lack of association with VEGF-460 T/C and +405 C/G polymorphisms. **Rheumatol. Int.**, Guadalajara, v. 29, n. 1, p. 63-68, Nov. 2008.
43. BALASUBRAMANIAN, S.P.; BROWN, N.J.; REED, M.W. Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis. **Br. J. Cancer**, Sheffield, v. 87, n. 10, p. 1057-1065, Nov. 2002.
44. EROGLU, A. et al. Vascular endothelial growth factor 936 C/T polymorphism in cancer patients. **Ann. Oncol.**, v. 17, n. 9, p. 1467-1468, Sep. 2006.

45. KIM, J.G. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms Associated with Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. **Clin. Cancer Res.**, Daegu, v. 14. n. 1, p. 62-66, Jan. 2008.
46. KRIPPL, P. et al. A common 936 C/T gene polymorphism of VEGF is associated with decreased breast cancer risk. **Int. J. Cancer**, Austria, v. 106, n. 4, p. 468–471, Sep. 2003.
47. KIM, T.H. Promoter polymorphisms of the VEGF gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. **Osteoarthritis and Cartilage**, Daegu, v. 16, n. 3, p. 287-291, Mar. 2008.
48. HAN, S.W. et al. VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, Daegu, v. 43, n. 9, p. 1173-1177, Sep. 2004.
49. DOI, K. et al. Functional Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene Are Associated with Development of End-Stage Renal Disease in Males. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Kangawa, v. 17, n. 3, p. 823–830, Mar. 2006.
50. STEINBERG, M. H. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **Br. J. Haematol.**, Boston, v. 129, n. 4, p. 465–481, May 2005.

Anexo 3

ARTIGO DE REVISÃO

ISSN 1677-5090

© 2010 Revista de Ciências Médicas e Biológicas

O VEGF na doença falciforme: Revisão de Literatura

VEGF and sickle cell disease: a review

Cristina Pinho Passos¹, Paula Dioné Casais e Silva Machado², Maria Betânia Pereira Toralles³, Maria Christina Bahiana Olympio da Silva⁴, Márcio Cajazeira Aguiar⁵, Roberto José Meyer Nascimento⁶, Maria Isabela Guimarães Campos⁵
¹Mestranda, Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA; ²Acadêmica e Bolsista Pibic, Faculdade de Medicina da Bahia, FAMEB – UFBA; ³Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, FAMEB – UFBA; ⁴Bióloga, Pesquisadora da Universidade Federal da Bahia – UFBA; ⁵Professor Adjunto, Departamento de Biomorfologia, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA; ⁶Professor Titular, Departamento de Biointeração, Instituto de Ciências da Saúde, ICS – UFBA

Resumo

A doença falciforme é um transtorno hematológico de base genética, no qual uma forma normal de hemoglobina promove deformação das hemácias, desencadeando a oclusão dos vasos sanguíneos. As pessoas afetadas pela doença apresentam distúrbios de caráter sistêmico, que resultam em menor expectativa de vida. A incidência e a severidade dos episódios vaso-oclusivos variam significativamente entre os indivíduos afetados e até mesmo ao longo da vida de um paciente específico. A patogênese da vaso-oclusão evoluiu em conceituação, sendo atualmente considerada um fenômeno de dinâmica predominantemente molecular. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um importante papel em doenças nas quais a angiogênese é um elemento fisiopatológico fundamental. Conhecendo o papel exato da expressão do VEGF e sua interação com os diversos eventos envolvidos na fisiopatologia da doença falciforme, serão possíveis novas abordagens para essa patologia. Neste artigo, são revisados aspectos ligados ao fenômeno vaso-oclusivo na doença falciforme, bem como sua relação com a molécula do VEGF.

Palavras-chave: Anemia Falciforme – Crise Vaso-Oclusiva – VEGF – Polimorfismo Genético.

Abstract

The sickle cell's disease is a genetic hematologic disorder caused by changes in the hemoglobin structure that leads to deformed red cells and vaso-occlusion crisis. Patients present a variety of systemic disorders compromising their life expectancy. The frequency and severity of both vaso-occlusive events and chronic organ damages, vary widely between affected individuals, and even when a single patient is considered. Vaso-occlusion pathogenesis has evolved in its concept and has now been considered mainly a molecular phenomenon. VEGF gene polymorphisms have been associated with increased susceptibility to many diseases in which angiogenesis plays an essential role. By knowing the exact contribution of the excessive expression of VEGF in sickle cell's disease, it will be possible to discover new approaches for this pathology. In this paper, it's reviewed aspects correlated to the vaso-occlusive phenomenon in the sickle cell's disease and their relationship with VEGF as well as its polymorphisms.

Keywords: Sickle Cell's Disease – Polymorphisms – VEGF.

INTRODUÇÃO

O termo doença falciforme (DF) engloba desordens sanguíneas de ordem genética, nas quais alterações morfológicas nos eritrócitos são causadas pela presença de uma hemoglobina (Hb) mutante, a HbS. As formas mais frequentes da DF são a anemia falciforme (AF) e a doença SC. A primeira é a condição mais severa da doença e está presente quando o indivíduo herda o gene para HbS de ambos os progenitores (genótipo SS). A doença SC caracteriza-se pela heterozigose dos genes para a HbS e HbC (genótipo SC), resultando em sintomas de menor intensidade. Na condição de traço falcêmico, ocorre a heterozigose dos genes para hemoglobina normal (HbA) e mutante (genótipo AS). Nesses indivíduos, não ocorrem sinais e sintomas clínicos da

doença em condições fisiológicas, pois a presença de mais de 60% de HbA assegura um transporte de oxigênio satisfatório^{1, 2, 3}.

A doença falciforme afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com distribuição predominante em países da África, América do Sul, América Central, Arábia Saudita, Índia, Turquia, Grécia e Itália. Na África, a cada ano, cerca de 300.000 crianças nascidas são afetadas por hemoglobinopatias, sendo mais de 200.000 portadoras de doença falciforme⁴. No Brasil, estima-se que 5% a 6% da população sejam portadores do gene da hemoglobina S e que de 2 a 10 milhões de pessoas possuam o traço falcêmico, com 700 a 1000 novos casos de doença falciforme por ano⁵. A Bahia apresenta a maior taxa de incidência do país, com 1724 novos casos de doença falciforme diagnosticados entre os anos de 2001 e 2008 (Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, 2008).

Evidências epidemiológicas sugerem que a presença da HbS favorece a seleção positiva para malária. A conformação alterada do eritrócito propiciaria maior

Recebido em 29 de janeiro de 2010; revisado em 31 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

resistência à infecção pelo *Plasmodium falciparum*, resultando em maior sobrevivência dos indivíduos nas regiões onde a malária é endêmica, principalmente na África⁶. A população afrodescendente brasileira se origina de diversas regiões desse continente, como Guiné Bissau, Congo e Angola, fator que interfere no perfil genotípico da população⁷.

O gene para a HbS resulta em substituição da valina pelo ácido glutâmico, normalmente presente na 6ª posição da terminação amina da sua cadeia α ⁸. Essa hemoglobina tende a se polimerizar diante de situações adversas, particularmente em hipóxia, tornando-se menos flexível e adquirindo a forma de foice, o que explica a sua denominação^{8, 9, 10, 11}.

A hemácia falciforme apresenta uma capacidade reduzida de passagem pelos vasos, resultando em bloqueio do fluxo sanguíneo, fenômeno denominado de vaso-oclusão. A obstrução ou perfusão limitada leva à injúria tecidual, podendo evoluir para necrose⁸. Outras alterações, como aumento da adesividade dos eritrócitos aos vasos sanguíneos, ativação endotelial e a secreção de diversos fatores inflamatórios e citocinas parecem influenciar o fenômeno vaso-oclusivo. Logo, esse é um processo complexo e que irá se desenvolver de diferentes maneiras a depender do tecido acometido¹⁰.

A vaso-oclusão e a hemólise crônica são as principais responsáveis por danos aos órgãos dos pacientes falcêmicos¹². Esses eventos trazem como consequências clínicas a fadiga, fôlego curto e outras alterações das funções pulmonares, icterícia, dor, úlceras em membros inferiores, dano hepático e renal, priapismo, acidente vascular cerebral e alterações ósseas como osteonecrose e osteomielite, dentre outras. As lesões em órgãos vitais resultam em disfunções que culminam com morte prematura, tipicamente na quinta década de vida^{1, 4, 8, 13, 14}.

Atualmente, o principal desafio na doença falciforme é compreender a base biológica das variações interindividuais quanto às suas apresentações clínicas¹⁵. Na fisiopatologia da doença, estão envolvidas células como eritrócitos, leucócitos, plaquetas e endotélio, que interagem dinamicamente com diversas moléculas, como fatores de adesão endotelial e citocinas inflamatórias. Nesse contexto, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) assume um papel relevante por ser uma molécula ligada à regulação da permeabilidade e adesividade vascular¹⁶.

O objetivo desta revisão de literatura é compreender o papel do VEGF no fenômeno vaso-oclusivo e suscitar a possibilidade da influência de polimorfismos genéticos nessa molécula sobre a diversidade clínica da doença falciforme.

REVISÃO DE LITERATURA

O fenômeno vaso-oclusivo na doença falciforme

A vaso-oclusão é um fenômeno isquêmico, imprevisível, que ocorre quando as hemácias

falcemizadas obstruem a passagem do sangue pelos vasos, podendo ser precipitado por desidratação, infecções, baixos níveis de oxigênio decorrentes de grandes altitudes⁴, exposição ao frio^{4, 17}, traumas e exercícios físicos extenuantes¹⁸.

A diversidade do fenótipo clínico da doença falciforme parece estar associada a variações no fenômeno vaso-oclusivo. Portanto, torna-se imperioso o conhecimento detalhado desse processo. Diante das evidências atuais de que o fenômeno vaso-oclusivo decorre, ao menos em parte, das interações entre eritrócitos, leucócitos e endotélio, cabe conhecer, de maneira sucinta, a contribuição de fatores envolvidos nesse processo: o perfil molecular do endotélio, a ativação leucocitária, a viscosidade sanguínea, o grau de polimerização da HbS e a maior predisposição à coagulação, principalmente relacionada à função plaquetária.^{20, 21}

Não ocorrendo retardo no tempo de trânsito das hemácias no interior dos vasos, há uma menor probabilidade de polimerização da hemoglobina anormal. O aumento da viscosidade sanguínea, por retardar a passagem das células pela microvasculatura, tem um papel importante no desencadeamento da crise vaso-oclusiva. Uma maior viscosidade é decorrente do aumento de proteínas plasmáticas ou constituintes celulares¹⁹, resultante, principalmente, de processos inflamatórios decorrentes de infecções²⁰.

A ocorrência de processos inflamatórios, além de aumentar a viscosidade sanguínea, favorece a interação entre eritrócito e endotélio. O endotélio ativado libera citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), propiciando o recrutamento e a ativação leucocitária²¹. Os leucócitos contribuem para a patogenia da doença falciforme através da adesão ao endotélio e às demais células sanguíneas, contribuindo para a obstrução do lúmen vascular²⁰. Atualmente, estudos enquadram a adesão leucocitária ao endotélio como pré-requisito para a ocorrência de vaso-oclusão²¹. Níveis elevados de leucócitos estão associados ainda a manifestações clínicas graves da doença falciforme, como infartos e síndrome torácica aguda, bem como maior mortalidade²².

As plaquetas parecem exibir um fenótipo ativo na doença falciforme, liberando alguns de seus produtos e aumentando sua predisposição à agregação²³. As plaquetas ativadas, bem como eritrócitos lesados, expõem, na membrana plasmática, moléculas de fosfatidilserina, promovendo atividade pró-coagulante²⁴. Foi observado o consumo aumentado de plaquetas durante as crises de vaso-oclusão, além da associação entre hipóxia noturna em crianças e ativação plaquetária. No entanto, a terapia antiplaquetária trouxe um benefício clínico modesto, ou mesmo insignificante, nos estudos publicados^{25, 26}. Dessa forma, a contribuição das plaquetas no desenvolvimento do fenômeno vaso-oclusivo ainda não está esclarecida²¹.

A hemoglobina fetal (HbF) é um transportador de oxigênio que apresenta maior avidez por esse elemento do que a hemoglobina do adulto. Ao nascimento, a HbF compõe 80% a 90% da hemoglobina total de um indivíduo, e sua porcentagem começa a decrescer na infância, alcançando cerca de 1% na vida adulta. A manutenção de alta concentração de HbF além da infância apresenta benefício clínico comprovado para a doença falciforme, pois sua presença ajuda a reduzir a concentração de HbS nos eritrócitos, além de apresentar um efeito direto sobre a estabilidade do polímero de hemoglobina S²⁷. Crianças com anemia falciforme (SS) apresentam um atraso na substituição da HbF pelas hemoglobinas do adulto. A transição na proporção entre as hemoglobinas deriva da mudança na expressão dos genes dos elementos que compõem a molécula de hemoglobina (as globinas). Estudos sugerem que o atraso na substituição de HbF por HbA está relacionado especificamente à expressão da α -globina. Para fins terapêuticos, vêm sendo pesquisados agentes farmacológicos que influenciem a transcrição dos genes da α -globina e, conseqüentemente, a expressão da HbF²⁸.

Recentemente, foram descritos dois subfenótipos de doença falciforme, de acordo com suas complicações clínicas e etiopatogenia: (1) o subfenótipo em que predomina a vaso-oclusão e (2) o subfenótipo no qual se destaca a hemólise. O primeiro estaria associado às manifestações exclusivas da doença falciforme, como crises algicas e síndrome torácica aguda, envolvendo alta contagem leucocitária e baixos níveis de HbF. O segundo fenótipo compartilharia suas manifestações com outras anemias hemolíticas, como hipertensão pulmonar, hipertensão sistólica, priapismo, ulceração de membros inferiores, morte súbita e asma²⁹.

O modelo tradicional de vaso-oclusão considerava que eritrócitos enrijecidos obstruíam mecanicamente o lúmen dos vasos sanguíneos, por não serem capazes de se adaptar para a passagem. Esse conceito não era capaz de explicar a preferência do fenômeno vaso-oclusivo pelas vênulas pós-capilares, além de ser um modelo insuficiente diante da grande variação clínica dessa afecção²⁰. Nas últimas décadas, a vaso-oclusão vem sendo considerada um fenômeno complexo que envolve interações celulares heterogêneas e interdependentes²¹. Essas interações são mediadas por moléculas de adesão, confirmando que a dinâmica molecular da vaso-oclusão ultrapassa a questão mecânica¹⁹.

Em situações de hipóxia aguda, a vasoconstricção atua como um mecanismo de melhor distribuição entre fluxo sanguíneo e ventilação. Adicionalmente, para uma melhor adaptação, são liberados fatores de crescimento para células endoteliais e fibroblastos, na tentativa de remodelar os vasos e promover angiogênese. Um dos principais fatores de crescimento liberados em situações de hipóxia é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um potente mitógeno para células endoteliais³⁰.

O papel do VEGF na vaso-oclusão

O VEGF é uma glicoproteína homodimérica que compartilha quase 20% de homologia de aminoácidos com o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). O VEGF existe em cinco isoformas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D e o fator de crescimento placentário (PGF). Sua biodisponibilidade depende da sua isoforma, do local de secreção e da ligação à heparina. O balanço entre o VEGF livre e ligado tem importantes implicações locais e sistêmicas³¹.

O VEGF é um mitógeno liberado por células endoteliais, fibroblastos, plaquetas, neutrófilos e macrófagos, com expressão acentuada em situações de hipóxia^{16,30,31,32}. Suas funções incluem a quimiotaxia para leucócitos e indução da permeabilidade vascular, promovendo a desorganização das zônulas de oclusão e retração das células endoteliais³¹. Essa molécula contribui para o aumento da adesividade vascular através da indução da expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1)¹⁶.

A literatura traz estudos que tentam correlacionar os níveis séricos de VEGF com manifestações clínicas, perfil genotípico e o status das células endoteliais em cultura e (ou) tecidos. Ao comparar níveis plasmáticos de VEGF entre pacientes com doença falciforme (SS e SC) e indivíduos-controle (AA), Blann e colaboradores (2008)³³ esperavam observar um aumento dos níveis séricos de VEGF em fenótipos mais graves, mas isso não foi observado. Sugeriu-se que esse seria um dos fatores implicados na maior severidade clínica do genótipo SS, supostamente através de um déficit na proteção endotelial e angiogênese. Já Gurkan e colaboradores (2005)¹⁶ não observaram diferença significativa entre as concentrações séricas de VEGF, ao compararem indivíduos normais e pacientes falcêmicos que não apresentavam crises vaso-oclusivas. Entretanto, houve uma correlação positiva entre os níveis séricos de VEGF e a presença de crise algica.

Van Beem e colaboradores (2009)³⁴ estudaram o papel da angiogênese e dos fatores de crescimento endoteliais na doença falciforme, investigando a correlação entre a quantidade de células endoteliais circulantes e níveis séricos de eritropoietina e VEGF. A ausência de correlação sugere que outros fatores de crescimento podem estar envolvidos na mobilização dessas células em portadores da doença falciforme.

Estudos em tecido placentário de gestantes portadoras de doença falciforme contribuíram para o conhecimento sobre as adaptações fisiológicas a situações de hipóxia. Além de constatar variações morfológicas, como excesso de depósitos de fibrina e ausência de uma resposta inflamatória tradicional à hipóxia, Trampont e colaboradores (2004)³⁵ observaram níveis elevados de VEGF nos tecidos placentários estudados. O VEGF, nesse caso, aumentaria não apenas o aporte de oxigênio, como também a permeabilidade e

o tônus vascular. Dessa forma, o estudo do VEGF e sua contribuição para a sobrevivência das células endoteliais é um importante alvo em portadores de doença falciforme, principalmente durante a gestação.

Outra atividade de destaque do VEGF é induzir a hiperplasia da camada íntima dos vasos, podendo, assim, contribuir nas complicações da doença falciforme. Nesses sítios hiperplásicos, desenvolve-se, particularmente, a trombose, cuja contribuição vem sendo estudada nas complicações da doença falciforme, como, por exemplo, no acidente vascular cerebral (AVC). O próprio fenômeno trombótico pode se constituir numa fonte importante de VEGF na doença falciforme, a partir de evidências recentes de que ele é liberado pelas plaquetas durante a coagulação^{18, 31, 33}. Entretanto, o papel exato dessa molécula nesse fenômeno ainda exige maior investigação.

O VEGF é também um inibidor da apoptose endotelial, elevando a sobrevivência dessas células. Em estudos com pacientes falcêmicos, apenas 30% das células endoteliais circulantes encontram-se em apoptose, enquanto que a respectiva porcentagem em voluntários saudáveis é de 60%. Dessa forma, parece que o endotélio, na doença falciforme, está protegido contra a apoptose devido à presença de agentes anti-apoptóticos, como o VEGF e a endotelina-1¹⁸. A apoptose exerce um papel regulatório no crescimento dos tecidos em geral e, assim, alterações nessa regulação podem interferir na angiogênese e contribuir para a remodelação vascular inadequada, o que pode acarretar complicações como a retinopatia^{18, 36}.

Polimorfismos do gene do VEGF

Acredita-se que determinantes genéticos, em conjunto com exposições ambientais, influenciam o risco de desenvolver manifestações associadas à doença falciforme. O espectro variável da doença parece ser decorrente de múltiplos eventos de susceptibilidade genética, que vão além da simples ocorrência da substituição de um aminoácido na cadeia beta da hemoglobina²⁹. Um grande desafio na doença falciforme tem sido identificar os indivíduos que desenvolverão fenótipos com maior severidade clínica antes da ocorrência de dano orgânico irreversível, para dar início a tratamentos proativos. Portanto, torna-se fundamental o estudo de variáveis biológicas capazes de afetar a severidade clínica da doença²⁰.

Estudos da variante SC da doença falciforme indicam que a mutação para a HbC foi um evento genético importante, que determinou um curso clínico relativamente mais brando da doença. A doença SC apresenta menos episódios vaso-oclusivos, hemólise menos intensa e expectativa de vida mais próxima à da população geral. No entanto, algumas manifestações, como retinopatia e osteonecrose, parecem ser mais frequentes na doença SC do que na anemia falciforme (SS)¹⁵.

Polimorfismos genéticos são pequenas variações na sequência de nucleotídeos, espalhadas em posições diferentes ao longo do genoma. Os polimorfismos refletem o acúmulo de mutações ao longo de milhares de gerações, proporcionando a ocorrência de dois ou mais genótipos alternativos em uma população³⁷. Essas variações podem estar localizadas em regiões codificantes, promotoras ou intrônicas dos genes, alterando ou não a transcrição e (ou) função da proteína, podendo contribuir com a base genética de determinadas doenças³⁸. Frequentemente, essas variações envolvem a substituição de apenas uma base, gerando a ocorrência de dois alelos possíveis na população e caracterizando o polimorfismo de base única (do inglês *single base polymorphism* – SNP)³⁹. Os fenótipos da doença falciforme parecem ser modulados pela presença de polimorfismos em genes envolvidos em processos inflamatórios, interações celulares e biologia do óxido nítrico⁴⁰.

Aproximadamente 70 polimorfismos funcionais foram descritos para o gene do VEGF, muitos na região promotora, influenciando a regulação da expressão do VEGF no nível pós-transcricional^{41,42}. Diante da importância do VEGF para as doenças que envolvem processos vasculares inflamatórios e diante dos estudos que demonstraram a atividade dessa molécula nas manifestações da doença falciforme, torna-se importante compreender os mecanismos que regulam a expressão do gene do VEGF e sua associação com as diferentes severidades dessa doença. Entretanto, até o presente momento, a literatura não apresenta artigo algum com esse enfoque. Dessa forma, dentre os vários trabalhos que envolvem polimorfismos desse gene em diversas patologias, cabe ressaltar aqueles que envolvem fenômenos ligados ao sistema circulatório, principalmente à angiogênese.

A associação de polimorfismos do VEGF com o risco e (ou) severidade da ocorrência de neoplasias foi extensamente estudada no desenvolvimento neoplásico, visto que a angiogênese é um evento fundamental nesse processo. Uma vez que os polimorfismos podem alterar a produção e (ou) atividade do VEGF, a angiogênese tumoral e a incidência de metástases por via linfática poderão ser afetadas⁴⁵. Balasubramanian e colaboradores (2002)⁴³ revisaram o papel dos polimorfismos genéticos de várias moléculas atuantes na angiogênese tumoral. Considerando o VEGF, o polimorfismo –1154 G/A foi associado a níveis reduzidos de VEGF, sendo que os indivíduos portadores do genótipo AA apresentaram menor risco de câncer de próstata e redução no potencial invasor dos melanomas malignos. Ainda não há embasamento suficiente para estabelecer o real papel desses polimorfismos nos processos determinantes da patogênese dessas neoplasias, mas é possível dizer que polimorfismos nos genes do TNF e VEGF são candidatos promissores para futuros estudos⁴³.

Em uma população turca, observou-se associação significativa entre o polimorfismo VEGF +936 C/T com o

risco de desenvolvimento de tumores malignos, sendo o genótipo TT associado ao pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal⁴⁴. Em contraste com esses resultados, Krippel e colaboradores (2003)⁴⁶, em estudo caso-controle com mulheres austríacas, demonstraram que o alelo T do mesmo polimorfismo está associado ao menor risco em desenvolver câncer de mama, bem como a menores níveis plasmáticos de VEGF, quando comparado ao alelo C.

Como a maioria dos estudos que avaliaram a associação de polimorfismos do VEGF com a incidência ou prognóstico de neoplasias não apresentaram resultados quanto aos níveis plasmáticos de VEGF em seus pacientes, torna-se difícil o entendimento do real papel dessas variações genéticas⁴⁷.

O polimorfismo VEGF +936 C/T foi também associado à maior susceptibilidade à artrite reumatoide na população coreana, sendo o alelo T associado a níveis reduzidos de VEGF plasmático, o que poderia exacerbar o comprometimento microcirculatório⁴⁸. Já Doi e colaboradores (2006)⁴⁹ observaram associação entre o genótipo CC do referido polimorfismo e a doença renal terminal em homens japoneses. A importância do VEGF nessa doença parece residir no seu papel de manutenção da vasculatura renal como fator de sobrevivência do endotélio.

Verificam-se, dessa forma, muitas informações conflitantes concernentes a polimorfismos na molécula do VEGF em diversas patologias, enquanto que, na doença falciforme, esse polimorfismo ainda não foi eleito como alvo de estudo. Conhecer o papel dessas variações e a possibilidade de prever o fenótipo de um portador de doença falciforme logo ao nascimento, ou mesmo no pré-natal, permitiria um acompanhamento desses pacientes com maior segurança, além de embasar as condutas terapêuticas. Alguns fatores de risco para complicações da doença falciforme são conhecidos, porém revelam-se insuficientes para estabelecer um prognóstico, de modo que prever a severidade global da doença ainda não é possível. Estudos genéticos buscando associar polimorfismos e os subfenótipos da doença trarão esclarecimentos que contribuirão para um tratamento mais individualizado⁵⁰.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença falciforme é um transtorno hematológico de base genética que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Os distúrbios presentes nessa afecção são de caráter sistêmico, por envolver o funcionamento do aparelho circulatório, sobretudo através dos episódios vaso-oclusivos. Nas últimas décadas, a vaso-oclusão vem sendo considerada um fenômeno complexo, com uma dinâmica molecular que vai além da questão mecânica, enfatizada previamente. Nesse contexto, o VEGF se torna uma molécula relevante, por estar envolvido na regulação do fenótipo endotelial.

Não se pode descartar o valor das correlações entre genótipo e fenótipo, sendo o estudo dos polimorfismos genéticos uma nova etapa na investigação clínica de determinadas doenças. Apesar de resultados controversos decorrentes das diferentes populações estudadas em diversas patologias, fica evidente que polimorfismos no gene do VEGF parecem afetar condições que envolvem distúrbios circulatórios, particularmente a angiogênese. Portanto, parece relevante eleger essa molécula como alvo de futuros estudos que relacionem variações genéticas e a variabilidade fenotípica da doença falciforme, a fim de prover melhor qualidade de vida aos pacientes acometidos por essa enfermidade.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, P.V. et al. Orthodontic treatment of patients with sickle-cell anemia. *Angle Orthod.*, Rio de Janeiro, v. 76, n. 2, p. 269-273, Mar. 2006.
2. NAGEL, R.; FABRY, M.E.; STEINBERG, M.H. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.*, New York, v. 17, n. 3, p. 167-178, Sep. 2003.
3. MURAO, M. Traço falciforme – heterozigose para hemoglobina S. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 29, n. 3, p. 223-225, July/Sep. 2007.
4. CREAMY, M.; WILLIAMSON, D.; KULKARNI, R. Sickle Cell Disease: current activities, public health implications, and future directions. *J. Womens Health.*, Atlanta, v. 16, n. 5, p. 167-178, Sep. 2007.
5. LYRA, I. M. et al. Clinical, hematological, and molecular characterization of Sickle Cell Anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad. de Saúde Pública*, v. 21, n. 4, p. 1287-1290, 2005.
6. KREUELS, B. et al. Sickle cell trait (HbAS) and stunting in children below two years of age in an area of high malaria transmission. *Malar. J.*, Germany, v. 8, n. 16, Jan. 2009.
7. BRANDELISE, S. et al. Newborn screening for Sickle Cell Disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin. Lab. Haematol.*, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 15-19, Feb. 2004.
8. SERJEANT, G.R. Sickle-cell disease. *Lancet*, Kingston, v. 350, n. 9079, p. 725-730, Dec. 1997.
9. BALLAS, S.K.; MOHANDAS, N. Pathophysiology of vaso-occlusion. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, Philadelphia, v. 10, n. 6, p. 1221-1239, Dec. 1996.
10. FRENETTE, P.S. Sickle cell vaso-occlusion: multistep and multicellular paradigm. *Curr. Opin. Hematol.*, New York, v. 9, n. 2, p. 101-106, Mar. 2002.
11. MARTORANA et al. Sickle cell anaemia: haemorheological aspects. *Ann. Ist. Super Sanita*, Rome, v. 43, n. 2, p. 164-70, 2007.
12. VAN BEERS, J. et al. Sickle cell disease-related organ damage occurs irrespective of pain rate: implications for clinical practice. *Haematologica*, Amsterdam, v. 93, n. 5, p. 757-760, May 2008.
13. TAYLOR, J.G. et al. Mutations and polymorphisms in hemoglobin genes and the risk of pulmonary hypertension and death in Sickle Cell Disease. *Am. J. Hematol.*, Maryland, v. 83, n. 1, p. 6-14, Jan. 2008.
14. SCIPPIO, J.E. et al. Facial swelling and gingival enlargement in a patient with sickle cell disease. *Oral. Dis.*, Trinidad & Tobago, v. 7, n. 5, p. 306-309, Sep. 2001.
15. OKPALA, I. Relationship between the clinical manifestations of sickle cell disease and the expression of adhesion molecules on white blood cells. *Eur. J. Haematol.*, London, v. 69, n. 3, p. 135-144, Sep. 2002.
16. GÜRKAN, E.; TANRIVERDI, K.; BAŞLAMIŞLI, F. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor levels in Sickle Cell Disease. *Ann. Hematol.*, Turkey, v. 84, n. 2, p. 71-75, Feb. 2005.

17. YALLOP, D. *et al.* The associations between air quality and the number of hospital admissions for acute pain and sickle-cell disease in an urban environment. **Br. J. of Haematol.**, King's College London School of Medicine at Guy's, v. 136, n. 6, p. 844-848, Mar. 2007.
18. BISHOP, K.; BRIGGS, P.; KELLEHER, M. Sickle cell disease: a diagnostic dilemma. **Int. Endod. J.**, Sheffield, v. 28, n. 6, p. 297-302, Nov. 1995.
19. MAKIS, A.C.; HATZIMICHAEL, E.C.; BOURANTAS, K.L. The role of cytokines in Sickle Cell Disease. **Ann. Hematol.**, Greece, v. 79, n. 8, p. 407-413, Aug. 2000.
20. OKPALA, I. The intriguing contribution of white blood cells to Sickle Cell Disease – a red cell disorder. **Blood Rev.**, London, v. 18, n. 1, p. 65-73, Mar. 2004.
21. CHIANG, E.; FRENETTE, P.S. Sickle cell vaso-occlusion. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, New York, v. 19, n. 5, p. 771-784, Oct. 2005.
22. TELEN, M.J. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, Durham, p. 84-90, 2007.
23. MEHTA, P.; MEHTA, J. Circulating platelet aggregates in sickle cell disease patients with and without vaso-occlusion. **Stroke**, v. 10, n. 4, p. 464-466, Jul./Aug. 1979.
24. DE JONG, K. *et al.* Characterization of the phosphatidylserine-exposing subpopulation of sickle cells. **Blood**, vol. 98, n. 3, p.860-867, Aug. 2001.
25. CHAPLIN, H. *et al.* Aspirin-dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises. **Thromb. Haemost.**, v. 43, n. 3, p. 218-221, Jul. 1980.
26. OSAMO, N.O.; PHOTIADES, D.P.; FAMODU, A.A. Therapeutic effect of aspirin in sickle cell anemia. **Acta Haematol.**, v. 66, n. 2, p. 102-107, 1981.
27. BOOKCHIN, R.M.; NAGEL, R.L.; BALAZS, T. Role of hybrid tetramer formation in gelation of haemoglobin S. **Nature**, v. 256, n. 5519, p. 667-668, Aug. 1975.
28. PACE, B.S.; ZEIN, S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. **Dev. Dyn.**, Texas, v. 235, n. 7, p. 1727-1737, Jul. 2006.
29. MORRIS, C.R. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassaemia. **Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program**, California, p. 177-185, 2008.
30. FALLER, D. Endothelial cell responses to hypoxic stress. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, Boston University School of Medicine, v. 26, n. 1, p. 74-84, Jan. 1999.
31. BAO, P. *et al.* The role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. **J. Surg. Res.**, v. 153, n. 1016, p. 347-358, 2008.
32. CAO, J. *et al.* Angiogenic factors in human proliferative sickle cell retinopathy. **Br. J. Ophthalmol.**, Baltimore, v. 83, n. 7, p. 838-846, Jul. 1999.
33. BLANN, A.D. *et al.* Soluble P-selectin and Vascular Endothelial Growth Factor in steady state Sickle Cell Disease: relationship to genotype. **J. Thromb. Thrombolysis**, Birmingham, v. 25, n. 2, p. 185-189, Apr. 2008.
34. VAN BEEM, R.T. *et al.* Elevated endothelial progenitor cells during painful sickle cell crisis. **Exp. Hematol.**, Amsterdam, v. 37, n. 9, p. 1054-1059, Jun. 2009.
35. TRAMPONT, P. *et al.* The Placental-Umbilical Unit in Sickle Cell Disease Pregnancy: A Model for Studying In Vivo Functional Adjustments to Hypoxia in Humans. **Hum. Pathol.**, Paris, v. 35, n. 11, p. 1353-1359, Nov. 2004.
36. SOLOVEY, A. *et al.* Sickle cell anemia as a possible state of enhanced anti-apoptotic tone: survival effect of vascular endothelial growth factor on circulating and unanchored endothelial cells. **Blood**, Minneapolis, v. 93, n. 11, p. 3824-3830, Jun. 1999.
37. FARAH, S.B. DNA e a lei. In: DNA, segredos e mistérios. São Paulo: Sarvier, 173-183, 1997.
38. CHEN, M.L. *et al.* Interleukin-1beta gene polymorphisms in Taiwanese patients with gout. **Rheumatol. Int.**, Taichung, v. 25, n. 3, p. 179-182, Apr. 2005.
39. LIMA, J.M. *et al.* Role of the genetic polymorphism of p53 (codon 72) gene in colorectal cancer. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 8-13, Jan./Mar. 2006.
40. RUND, D.; FUCHAROEN, S. Genetic Modifiers in Hemoglobinopathies. **Curr. Mol. Med.**, Israel, v. 8, n. 7, p. 600-608, 2008.
41. RUEDA, B. Analysis of VEGF functional variants in Rheumatoid Arthritis. **Hum. Immunol.**, Granada, v. 66, n. 8, p. 864-868, Aug. 2005.
42. SANCHEZ-ENRIQUEZ, S. Increase levels of apo-A1 and apo B are associated in knee osteoarthritis: lack of association with VEGF-460 T/C and +405 C/G polymorphisms. **Rheumatol. Int.**, Guadalajara, v. 29, n. 1, p. 63-68, Nov. 2008.
43. BALASUBRAMANIAN, S.P.; BROWN, N.J.; REED, M.W. Role of genetic polymorphisms in tumour angiogenesis. **Br. J. Cancer**, Sheffield, v. 87, n. 10, p. 1057-1065, Nov. 2002.
44. EROGLU, A. *et al.* Vascular endothelial growth factor 936 C/T polymorphism in cancer patients. **Ann. Oncol.**, v. 17, n. 9, p. 1467-1468, Sep. 2006.
45. KIM, J.G. *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms Associated with Prognosis for Patients with Colorectal Cancer. **Clin. Cancer Res.**, Daegu, v. 14, n. 1, p. 62-66, Jan. 2008.
46. KRIPPL, P. *et al.* A common 936 C/T gene polymorphism of VEGF is associated with decreased breast cancer risk. **Int. J. Cancer**, Austria, v. 106, n. 4, p. 468-471, Sep. 2003.
47. KIM, T.H. Promoter polymorphisms of the VEGF gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. **Osteoarth. Cartil.**, Daegu, v. 16, n. 3, p. 287-291, Mar. 2008.
48. HAN, S.W. *et al.* VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. **Rheumatol.**, Daegu, v. 43, n. 9, p. 1173-1177, Sep. 2004.
49. DOI, K. *et al.* Functional Polymorphisms in the Vascular Endothelial Growth Factor Gene Are Associated with Development of End-Stage Renal Disease in Males. **J. Am. Soc. Nephrol.**, Kangawa, v. 17, n. 3, p. 823-830, Mar. 2006.
50. STEINBERG, M. H. Predicting clinical severity in sickle cell anaemia. **Br. J. Haematol.**, Boston, v. 129, n. 4, p. 465-481, May 2005.



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>