

Ministério da Saúde  
Secretaria de Políticas de Saúde



Manual de Doenças  
Mais Importantes,  
por Razões Étnicas,  
na População Brasileira  
Afro-Descendente



**Manual de Doenças  
Mais Importantes,  
por Razões Étnicas,  
na População Brasileira  
Afro-Descendente**



© 2001. Ministério da Saúde

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

**Manual de Doenças Mais Importantes,  
por Razões Étnicas, na População Brasileira  
Afro-Descendente**

Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 123

Tiragem: 2.000 exemplares

**Ministro da Saúde  
José Serra**

**Secretário Executivo  
Barjas Negri**

**Secretário de Políticas de Saúde  
Cláudio Duarte da Fonseca**

**Produção, distribuição e informações  
MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Políticas de Saúde**

**Esplanada dos Ministérios – bloco G – 7º andar – sala 702  
CEP: 70.058-900 – Brasília – DF  
Telefones: (61) 315 - 2224 / 315 - 2248 Fax: (61) 226 - 0063**

**Coordenação do Departamento de Saúde Coletiva  
da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.**

**Impresso no Brasil / Printed in Brazil**

**Ficha Catalográfica**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde.

Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente /  
Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

78 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos; n. 123)

ISBN: 85-334-0407-7

**1. Saúde Pública. 2. Epidemiologia. 3. Raça negra. I. Brasil. Ministério da Saúde. II. Brasil. Secretaria de  
Políticas de Saúde. III. Título. IV. Série.**

**NLM WA 100DB8**

## Prefácio

É com grande satisfação que a Secretaria de Políticas de Saúde do Ministério da Saúde publica este Manual, iniciativa dos representantes do Ministério da Saúde no Grupo de Trabalho Interministerial para a Valorização da População Negra – GTI –, materializada de forma brilhante sob a coordenação do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Brasília.

Trata-se de trabalho inédito no Ministério da Saúde que enfoca diferentes aspectos de um conjunto de doenças relacionadas a esse grande contingente da população brasileira, cuja seleção configurou-se tarefa complexa, como bem demonstram os professores Edgar Merchan Hamann e Pedro Luiz Tauil na apresentação e introdução do Manual.

No âmbito do Ministério da Saúde, o início da sistematização da atenção à saúde da população negra é relativamente recente. O marco do processo foi a Mesa Redonda sobre a Saúde da População Negra, realizada pelo Grupo Temático Saúde do GTI referido em abril de 1996, com o objetivo de buscar uma base científica para o trabalho. A partir de então, foram adotadas medidas importantes, entre as quais cabe citar a inserção do quesito raça/cor na Declaração de Nascidos Vivos e na Declaração de Óbitos, documentos oficiais utilizados nacionalmente, que podem contribuir para os estudos no contexto da saúde dessa população – ainda em número restrito –, os quais favorecerão, sem dúvida, a melhoria das ações e serviços prestados.

Um outro destaque é a Programa de Anemia Falciforme, que será fortalecido com a instituição, em junho passado, do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no qual um dos focos é justamente esta doença. O objetivo é o desenvolvimento de ações de triagem em fase pré-sintomática, de acompanhamento e de tratamento de casos das patologias congênitas detectadas, inseridas neste Programa, em todos os nascidos vivos. Busca-se, assim, promover o acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos laboratórios especializados e dos serviços de atendimento, bem como a organização e a regulação dessas ações de saúde.

Os participantes da Mesa Redonda mencionada concluíram que as ações de maior impacto sobre a saúde das populações afro-descendentes são aquelas que visam a melhoria das condições sociais e de saúde destas populações, reduzindo as doenças e as condições a elas ligadas e promovendo o acesso aos serviços de saúde. Concluíram também que a anemia falciforme – doença genuinamente ligada à etnia negra – merece atenção específica para a população afro-descendente.

A promoção do acesso da população aos serviços e ações de saúde, com a devida equidade e qualidade, é uma prioridade do Ministério da Saúde, que definiu como estratégia essencial para tanto a reorganização da atenção básica, cuja estratégia para tal é o Programa de Saúde da Família. Esse Programa tem se expandido de forma extraordinária, contando, até junho último, com mais de 11 mil equipes de saúde da família, atuando em 58% dos municípios brasileiros e acompanhando mais de 38 milhões de pessoas.

O Ministério da Saúde vem intensificando o trabalho junto aos estados visando a

mobilização dos municípios para a implementação do Programa nas comunidades remanescentes de quilombos, considerando que a sua implantação ocorre por adesão do gestor municipal e tendo em conta a necessidade da disponibilidade da equipe de saúde família e de agentes comunitários nas comunidades quilombolas. Nesse âmbito, participou também das oficinas de planejamento, realizadas pela Fundação Cultural Palmares, destinadas a elaborar, em conjunto com as instituições parceiras e representantes das comunidades quilombolas, um Plano de Desenvolvimento Sustentável das Comunidades Remanescentes de Quilombos.

Gostaria de registrar ainda a instituição, em fevereiro de 2001, do Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão Arterial e de Diabetes Mellitus – patologias objeto deste Manual –, que tem, entre as suas diretrizes, a vinculação dos usuários do SUS portadores destas doenças às unidades básicas de saúde. Uma das fases importantes desse Plano foi a Campanha Nacional de Detecção de Casos Suspeitos de Diabetes Mellitus, levada a efeito em março passado, e que teve como público alvo toda a população do País com 40 ou mais anos de idade. A Campanha Nacional para a Detecção de Casos Suspeitos de Hipertensão Arterial e Promoção de Hábitos de Vida Saudáveis, uma outra fase do Plano de Reorganização, deverá ser realizada ainda em 2001.

Ao reiterar a importância do presente Manual, que também já se encontra no *site* do Ministério da Saúde na Internet, gostaria de enfatizar que, além de constituir instrumento importante para os profissionais de saúde na sua prática diária, é, igualmente, base para a elaboração de outros materiais destinados ao público em geral e, sobretudo, à população negra.

**Cláudio Duarte da Fonseca**  
Secretário de Políticas de Saúde do  
Ministério da Saúde

Brasília, agosto de 2001.

# Apresentação

A elaboração deste Manual foi patrocinada pelo Ministério da Saúde, por iniciativa dos seus representantes no Grupo de Trabalho Interministerial de Valorização da População Negra, Amaro Luiz Alves e Romero Bezerra Barbosa. Dela participaram vários pesquisadores. Houve uma fase de levantamento bibliográfico realizada pela Dra. Maria Margarita Urdaneta Gutierrez e o Dr. Josué Laguárdia. O resultado deste trabalho foi enviado a grande número de estudiosos do tema, com a finalidade de receber contribuições. Numa fase posterior foram identificadas as doenças que encontravam respaldo científico para serem consideradas como mais importantes na população negra em virtude de condições étnicas. Verificou-se que lido era fácil a sua distinção daquelas doenças derivadas das condições socioeconômicas, incluindo aí a maior dificuldade de acesso a serviços de saúde, a diagnóstico precoce, às práticas terapêuticas e, como consequência, um pior prognóstico. Optou-se, então, pelas doenças que apresentavam evidências científicas bem consolidadas de serem mais freqüentes na população negra brasileira em decorrência de fatores étnicos: anemia falciforme, deficiência de 6-glicose-fosfato-desidrogenase, hipertensão arterial, doença hipertensiva específica da gravidez e diabetes mellitus. Algumas outras doenças, como síndrome leucopênica e fibromioma uterino, carecem ainda de investigação complementar para serem consideradas como mais freqüentes entre negros por razões étnicas.

Os pesquisadores escolhidos para serem os autores dos capítulos referentes às doenças analisadas neste Manual são estudiosos, dentro das suas especialidades, dos temas abordados e de suas relações com a população brasileira afro-descendente.

A finalidade deste Manual é colocar à disposição dos profissionais de saúde informações sobre a etiologia, quadro clínico, diagnóstico, terapêutica e prognóstico das doenças de importância para a população negra brasileira, do ponto de vista étnico. O seu conteúdo pode contribuir para uma abordagem clínica mais adequada destas doenças, em pacientes negros.

O Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília coordenou a elaboração do Manual e agradece a todos que colaboraram para a sua realização. Espera que o mesmo possa ser útil aos profissionais de saúde e principalmente aos brasileiros afro-descendentes na prevenção e controle das doenças aqui abordadas.

**Edgar Merchan Hamann e Pedro Luiz Tauil**

*Professores do Departamento de Saúde Coletiva  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade de Brasília*





# Introdução

**Edgar Merchán Hamann e Pedro Luiz Tauil**  
*Departamento de Saúde Coletiva*  
*Universidade de Brasília*

O relatório final da mesa redonda sobre "A Saúde da População Negra", realizada em 1996, sob o patrocínio do Ministério da Saúde (1), refere que a população negra brasileira apresenta uma especificidade genética que a distingue da "de qualquer outra parte do mundo". Isto se deve à miscigenação, no país, de negros procedentes de diferentes regiões da África, em distintas épocas, com características culturais e genéticas próprias. Os bantos correspondem a cerca de 50% a 60% e são originários de regiões situadas ao sul do continente. Os procedentes da baía de Benin representam aproximadamente 40%. Percentagem pouco expressiva corresponde aos que são oriundos da região da Senegâmbia. Esta mistura genética e cultural resultou em uma população diferente da população negra de outros países da América e, inclusive, da própria África.

Se não bastassem essas considerações sobre a miscigenação dos negros de diferentes grupos étnicos africanos, houve ainda, no Brasil, uma intensa miscigenação com a população branca, de origem portuguesa, e, em menor escala, com a população indígena nativa.

A atual freqüência, distribuição e causalidade das doenças mais incidentes na população brasileira afro-descendente é influenciada por estas características de ordem genética e ainda fortemente por fatores socioeconômicos que incluem o regime de escravatura vivido até o final do século XIX e a posterior situação de exclusão social, presente até nossos dias, de grande parcela dessa população.

Segundo Alves e Barbosa (2), concentra-se no Brasil "a maior população negra (englobando pretos e pardos) fora da África e a segunda do mundo, superada apenas pela da Nigéria." Mais de 40% da população brasileira corresponde a afro-descendentes. Em geral, esta fração da população, do ponto de vista econômico e social, é mais pobre e menos instruída que o restante da população brasileira. Entre os afro-descendentes, apenas 2% recebem mais de dez salários mínimos mensais (2). Grande parte vive na periferia de centros urbanos, com moradias inadequadas, baixa cobertura de saneamento básico, proporção elevada de analfabetismo, pouca qualificação profissional e pouca perspectiva de ascensão social. É uma população marginalizada, discriminada socialmente e mais vulnerável à violência e a doenças.

É possível, portanto, que, do ponto de vista das doenças com forte determinação genética, a população brasileira afro-descendente possa manifestá-las com características próprias, não sendo correta a simples transposição dos resultados das pesquisas sobre essas doenças realizadas em outros países.

Em função deste quadro, doenças ligadas à pobreza, como desnutrição, verminoses,

gastroenterites, tuberculose e outras infecções, alcoolismo, etc. são mais incidentes na população negra, e não por razões étnicas. O acesso a serviços de saúde é mais difícil e o uso de meios diagnósticos e terapêuticos é mais precário, produzindo, em geral, evolução e prognóstico piores para as doenças que afetam negros no Brasil.

Existe, portanto, a necessidade de se aferir objetivamente as condições de saúde da população afro-brasileira e, neste sentido, os estudos que devem proporcionar evidência causal são escassos ou inapropriados. Os estudos epidemiológicos existentes ainda se limitam, em grande parte, a séries de casos clínicos descritas no âmbito hospitalar, não conseguindo conferir poder de generalização. Contudo, eles apontam para fatores de risco e condições específicas que devem ser melhor investigadas. Conforme ficou evidente na revisão bibliográfica realizada por Urdaneta e Laguardia (1999) durante o processo de produção deste manual, há poucos dados sólidos sobre a causalidade dos agravos que aparentemente afetam de maneira preferencial a população brasileira de origem africana.

A ausência de registro e/ou a insuficiência de quaisquer critérios de classificação sobre "raça" ou etnia permeiam a relativa falta de conhecimentos sobre tais aspectos no nível da população. A importância política do saber sobre as condições de saúde desse importante segmento da população está condicionada à existência de informações e à forma como as mesmas são registradas e/ou coletadas. Segundo o documento elaborado pelo Grupo de Trabalho Interministerial para a Valorização da População Negra, denominado "A Saúde da População Negra – realizações e perspectivas" (2), a partir de 1998 este aspecto foi parcialmente sanado pela inclusão, nos formulários oficiais – nacionalmente padronizados – de Declaração de Nascidos Vivos e de Declaração de Óbitos, do quesito raça / cor (amarela, branca, indígena, parda e preta). As informações sobre mortalidade poderão contribuir para melhorar o conhecimento do problema e a definição de políticas de prevenção de mortalidade em função da etnia.

O presente manual pretende assinalar a especial importância que determinadas doenças podem ter na população afro-descendente. Cabe ao profissional engajado na assistência à saúde cumprir sua parte no diagnóstico oportuno e correto da situação, na condução dos casos, de modo a gerar um tratamento tecnicamente adequado e socialmente humanizado. Cabe ao Estado, à sociedade civil e a grupos organizados da mesma, agir sobre os determinantes e processos de mediação envolvidos na ocorrência de tais agravos, prevenindo-os e promovendo a saúde integral desse importante segmento da população brasileira.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Ministério da Saúde do Brasil. Mesa Redonda sobre a Saúde da População Negra. Relatório Final. Brasília (DF): O Ministério; 1996.*
2. *Alves AL & Barbosa RB. A saúde da população negra, realizações e perspectivas. Brasília (DF): Ministério da Saúde/ Ministério da Justiça. Grupo de Trabalho Interministerial para Valorização da População Negra; 1998.*

# ÍNDICE

Prefácio .....	5
Apresentação .....	7
Introdução .....	9
Anemia Falciforme e Doenças Falciformes .....	13
Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase .....	37
Hipertensão Arterial .....	43
Diabetes Mellitus .....	55
Síndromes Hipertensivas na Gravidez.....	69





# ANEMIA FALCIFORME E DOENÇAS FALCIFORMES

**MARCO A. ZAGO**

Professor Titular de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo



## I. Características Gerais

A anemia falciforme é a doença hereditária mais comum do Brasil. Sua causa é uma mutação do gene da globina beta da hemoglobina, originando uma hemoglobina anormal, denominada hemoglobina S (HbS), que substitui a hemoglobina A (HbA) nos indivíduos afetados.

### A. Genética e patologia celular

Cada molécula de hemoglobina normal do adulto (HbA) é formada por dois pares de cadeias de globina alfa (a) e dois pares de cadeias de globina beta (b), sendo que a estrutura das cadeias alfa e das cadeias beta é determinada por genes independentes. A mutação na anemia falciforme afeta o gene da globina beta. Sob determinadas condições, especialmente a desoxigenação, as moléculas desta hemoglobina (denominada HbS) podem sofrer polimerização, o que provoca uma deformidade e enrijecimento dos glóbulos vermelhos, afetando sua passagem pelos pequenos vasos e capilares. Como consequência, ocorrem fenômenos de oclusão de pequenos vasos, causando enfartes com lesões de órgãos diversos e episódios de dor. As hemácias deformadas e enrijecidas sobrevivem menos em circulação: sua destruição precoce é a principal causa da anemia nestas doenças.

Em geral, os pais são portadores assintomáticos de um único gene anormal (heterozigotos), produzindo HbA e HbS (AS). Cada um deles pode transmitir um gene afetado ou um gene normal para o filho; quando ambos transmitem o gene anormal, a criança recebe o gene da HbS em dose dupla (homozigoto SS).

A denominação "anemia falciforme" é reservada para a forma da doença que ocorre nos homozigotos SS. Além disso, o gene da HbS pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C (HbC), hemoglobina D (HbD), beta-talassemia, entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente, doença SC, doença SD, doença S/beta-talassemia. No conjunto, essas formas sintomáticas do gene da HbS, em homozigose ou em combinação, são conhecidas como doenças falciformes (última coluna do quadro 1). Apesar de particularidades que as distinguem e de graus variados de gravidade, há considerável superposição do espectro epidemiológico e das manifestações clínicas e hematológicas de todas essas doenças.

**Quadro 1**

**Herança das formas mais comuns  
de defeitos hereditários das hemoglobinas envolvendo a HbS.**

Pais*	Filhos*	
	Assintomáticos	Doentes
AS, AA	AA, AS	
AS, AS	AA, AS	SS
AS, AC	AA, AC, AS	SC
AS, AD	AA, AS, AD	SD
AS, A-βtal	AA, AS, A-βtal	S-βtal

\*AS, AC, AD, A-βtal: respectivamente, heterozigotos para HbS, HbC, HbD e β-talassemia.

\*SS, SC, SD, S-βtal: respectivamente, homozigoto para HbS (anemia falciforme) e heterozigoto composto para HbS e HbC, HbS e HbD, e HbS e β-talassemia.

### B. Prevalência

A doença originou-se na África, estendeu-se para a Península Arábica, sul da Itália e Índia, chegando às Américas pela imigração forçada de cerca de 3 – 4 milhões de africanos trazidos ao

país como escravos. No Brasil, distribui-se heterogeneamente, sendo mais freqüente onde a proporção de antepassados negros da população é maior (nordeste) (1) (2). Além da África e Américas, é hoje encontrada na Europa, em virtude da migração voluntária da África e do Caribe, principalmente para a Inglaterra, França, Bélgica, Holanda e Alemanha, e em grandes regiões da Ásia. No Brasil, a doença é predominante entre negros e pardos, porém também ocorre entre brancos. No sudeste do Brasil, a prevalência média de heterozigotos (portadores) é de 2%, valor que sobe a cerca de 6% – 10% entre negros e pardos e no nordeste do país (3) (Tabela 1). Com base na freqüência gênica pode-se estimar grosseiramente a existência no Brasil de mais de 2 milhões de portadores do gene da HbS, mais de 8.000 afetados com a forma homozigótica (SS) e outro tanto de afetados pelas outras formas de doenças falciformes. Estima-se o nascimento de 700 – 1000 novos casos anuais de afetados sintomáticos de doenças falciformes no país.

A origem racial e predomínio entre negros e mulatos é um aspecto de significativa importância quando se considera a doença do ponto de vista de saúde coletiva e se pretende estabelecer estratégias para seu controle. A reconhecida heterogeneidade dos diferentes estratos sociais e econômicos no país, com predomínio de negros nos grupos mais pobres e menos educados, em especial na periferia dos grandes centros urbanos, tornam estas doenças mais comuns nestes grupos sociais. Portanto, estratégias que visem ao controle das doenças falciformes, para serem eficientes, devem estar associadas à melhoria das condições de higiene, saúde pública e educação dos focos de miséria.

**Tabela 1**  
**Prevalência da HbS (heterozigotos)**  
**entre negros e população geral em diferentes cidades brasileiras.**

<i>Cidade</i>	<i>Pretos e Pardos</i>	<i>População Geral</i>
Belém (4)		1,5% – 2,8%
Salvador (5) (6)	4,9% – 8,5%	3,4% – 7,7%
Campinas (7) (8)	5,6% – 9,8%	2,4% – 3,1%
São Paulo (9)	5,9% – 7,1%	1,2% – 2,8%
Ribeirão Preto (10)		1,2% – 2,5%
Porto Alegre (11) (12)	5,9% – 6,8%	

### C. Variabilidade Clínica

Uma das características dessas doenças é a sua variabilidade clínica: enquanto alguns pacientes têm um quadro de grande gravidade e estão sujeitos a inúmeras complicações e freqüentes hospitalizações, outros apresentam uma evolução mais benigna e, em alguns casos, quase assintomática. Esta variabilidade clínica depende tanto de fatores hereditários como de adquiridos (Quadro 2). Entre os fatores adquiridos mais importantes está o nível socioeconômico e, como conseqüência, as condições de moradia e de trabalho e as qualidades de alimentação, de prevenção de infecções e de assistência médica. Três características geneticamente determinadas têm importância na modulação da gravidade clínica: os níveis de hemoglobina fetal (HbF), a concomitância de alfa-talassemia e os haplótipos associados ao gene da HbS.

**Quadro 2****Fatores responsáveis pela variabilidade clínica das doenças falciformes**

<b>Adquiridos</b>	<b>Hereditários</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acesso à assistência médica</li> <li>• Condições de trabalho</li> <li>• Qualidade de moradia e higiene</li> <li>• Educação</li> <li>• Alimentação</li> <li>• Doenças infecciosas associadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de doença falciforme (SS, SC, SD, S/<math>\beta</math>-talassemia)</li> <li>• Níveis de HbF</li> <li>• Haplótipo ao gene da HbS</li> <li>• Associação de <math>\alpha</math>-talassemia</li> </ul>

Entre os fatores adquiridos que contribuem para a variabilidade clínica, podemos apontar as seguintes correlações:

1) Entre as diferentes associações genéticas que determinam as doenças falciformes, algumas resultam em uma evolução clínica mais grave do que outras (13). Assim, a forma homocigótica da HbS (anemia falciforme SS) tem a evolução mais grave. A associação de HbS com  $\beta$ -talassemia do tipo  $b^0$  (ou seja, a variante de  $\beta$ -talassemia que está associada à completa supressão da síntese de cadeias  $\beta$  normais) resulta em um quadro clínico igualmente grave, pois o paciente somente produz HbS. Já a associação de HbS com o gene do tipo  $b^+$ -talassemia (que reduz, mas não suprime completamente a síntese de cadeias  $\beta$  normais) apresenta um quadro

**Quadro 3****Principais manifestações clínicas e complicações das doenças falciformes**

<p><b>Sistema linfo-hematopoético</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia</li> <li>• Asplenia</li> <li>• Esplenomegalia crônica (rara)</li> <li>• Episódios de seqüestro esplênico agudo</li> </ul>	<p><b>Sistema Nervoso Central</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidente isquêmico transitório</li> <li>• Infarto</li> <li>• Hemorragia cerebral</li> </ul>
<p><b>Pele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palidez</li> <li>• Icterícia</li> <li>• Úlceras de perna</li> </ul>	<p><b>Cardiopulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomegalia</li> <li>• Insuficiência cardíaca</li> <li>• Infarto pulmonar</li> <li>• Pneumonia</li> </ul>
<p><b>Ósteo - articular</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome mão-pé</li> <li>• Dores ósteo-articulares</li> <li>• Osteomielite</li> <li>• Necrose asséptica da cabeça do fêmur</li> <li>• Compressão vertebral</li> <li>• Gnatopatia</li> </ul>	<p><b>Urogenital</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Priapismo</li> <li>• Hipostenúria, proteinúria</li> <li>• Insuficiência renal crônica</li> </ul>
<p><b>Olhos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopatia proliferativa</li> <li>• Glaucoma</li> <li>• Hemorragia retiniana</li> </ul>	<p><b>Gastrointestinal e abdominal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crises de dor abdominal</li> <li>• Cálculos biliares</li> <li>• Icterícia obstrutiva</li> <li>• Hepatopatia</li> </ul>
	<p><b>Geral</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipodesenvolvimento somático</li> <li>• Retardo da maturação sexual</li> <li>• Maior suscetibilidade a infecções</li> </ul>



clínico de menor gravidade, pois o paciente, além da HbS predominante, produz também um pouco de HbA. As associações de HbS e HbC (doença SC) e de HbS e HbD (doença SD) têm quadros mais benignos.

2) HbF: níveis mais elevados de HbF são associados a uma evolução mais benigna. Assim, os haplótipos Senegal e Árabe-indiano, associados a maiores elevações de HbF, são aqueles que têm uma evolução mais benigna. Homozigotos destes haplótipos podem ter níveis de 20–25% de HbF e um curso absolutamente assintomático. Além destes dois haplótipos, outros determinantes hereditários podem determinar níveis de HbF mais elevados do que o habitual, contribuindo para abrandar a evolução clínica.

3) Haplótipos: como já foi salientado, os haplótipos Senegal e Árabe-indiano estão associados a uma elevação mais acentuada da HbF e, portanto, um curso mais benigno. Além disso, o haplótipo Banto parece ser associado a um prognóstico um pouco pior do que o do haplótipo Benin, embora haja controvérsia com relação a esta conclusão.

## II. Manifestações Clínicas

As diferentes formas de doenças falciformes caracterizam-se por numerosas complicações que podem afetar quase todos os órgãos e sistemas, com expressiva morbidade, redução da capacidade de trabalho e da expectativa de vida. Além das manifestações de anemia crônica, o quadro é dominado por episódios de dores ósteo-articulares, dores abdominais, infecções e enfartes pulmonares, retardo do crescimento e maturação sexual, acidente vascular cerebral e comprometimento crônico de múltiplos órgãos, sistemas ou aparelhos, como o sistema circulatório, os rins, olhos e a pele, na forma de úlceras maleolares crônicas. De importância singular durante os primeiros anos de vida, a destruição do baço é responsável pela suscetibilidade aumentada a infecções bacterianas rapidamente fatais, principal causa de morte pela doença neste período da vida. (14) (15) (16). As principais manifestações e complicações destas doenças estão resumidas na tabela 4, e algumas das mais frequentes são descritas com mais detalhes a seguir.

### A. Anemia

A anemia é do tipo hemolítico, com icterícia, elevação da bilirrubina (predominando a indireta ou não-conjugada) e um aumento dos reticulócitos. Em média, os níveis de hemoglobina variam ao redor de 6,5–7,5 g/dl e, apesar disto, os pacientes não apresentam sintomas muito importantes de anemia (como cansaço, dispnéia, claudicação intermitente). Por este motivo, embora sejam cronicamente anêmicos, o tratamento da anemia propriamente dita não é objeto de preocupação maior; em especial, não há justificativa para tratamento com transfusão para a maioria dos pacientes com anemia falciforme.

No entanto, em alguns casos, a hemoglobina sofre redução mais acentuada: o paciente apresenta-se no primeiro exame com níveis muito baixos de hemoglobina; ou um paciente conhecido, que mantinha níveis estáveis de hemoglobina na faixa habitual de 6,5 a 7,5 g/dl, apresenta-se bastante sintomático e com anemia mais acentuada. Nestes casos, é necessário procurar identificar a causa adicional (Quadro 4) que está provocando uma acentuação da anemia.

#### Quadro 4

#### Principais causas de acentuação da anemia em pacientes com doença falciforme

- 
- Deficiência de ácido fólico
    - Gravidez
  - Infecção pelo parvovírus
  - Grande esplenomegalia
  - Crise de seqüestro esplênico
    - Anemia hemolítica imune
  - Concomitante deficiência de G-6-PD
-

## B. Hipodesenvolvimento

A anemia crônica é responsável pelo retardo de desenvolvimento somático e sexual destesspacientes. Há um déficit de desenvolvimento pômdero-estatural, que pode ser observado já nos primeiros anos de vida.

Na adolescência, há vários sinais de retardo da maturação sexual. A menarca ocorre mais tardiamente e algumas vezes é seguida de amenorréia secundária. Além disso, o aparecimento das características sexuais secundárias é retardado, tanto em rapazes como em meninas. Apesar disso, estes pacientes são férteis e muitos têm filhos.

## C. Infecções

Os pacientes com doenças falciformes têm uma suscetibilidade aumentada a diversos tipos de infecções, que podem assumir curso extremamente grave e fatal (17). A tabela 2 mostra que as infecções podem estar direta ou indiretamente envolvidas como causa de morte em cerca de 62% dos óbitos de pacientes com anemia falciforme, nos primeiros 10 anos de vida (síndrome torácica aguda, meningite, septicemia, gastroenterite, crise aplástica). Além do mais, tendo em vista a evolução rapidamente fatal de alguns destes processos infecciosos, é possível que eles sejam a causa de muitas mortes súbitas ou de causa não diagnosticada nos primeiros anos de vida, em crianças nas quais ainda não foi identificada a presença de doença falciforme.

**Tabela 2**

**Causas de morte em 99 pacientes com anemia falciforme (homozigotos SS)  
com idades 0–10 anos  
(10 pacientes sem diagnóstico, 8 pacientes com mais de um diagnóstico)  
(Dados de Thomas et al, 1982) (18)**

<b>Causa de morte</b>	<b>Nº de casos</b>
• Síndrome torácica aguda	24
• Seqüestração esplênica	23
• Meningite	14
• Septicemia	9
• Crise aplástica	6
• Gastroenterite	7
• Acidente cardiovascular	4
• Insuficiência renal	1
• Outras causas	9
• Total de diagnósticos	97

Os mecanismos subjacentes que tornam estes pacientes mais suscetíveis às infecções são vários, e há grande confusão na literatura com relação a este tópico. Os fatores mais importantes parecem ser:

- 1) asplenia: a perda da função do baço é uma causa importante de septicemia por germes gram-positivos;
- 2) lesão tecidual, abrindo porta de entrada para agentes infecciosos: úlceras de pernas, lesões por micro-infartos no trato gastrointestinal;
- 3) lesão tecidual, com foco de necrose, facilitando a localização da infecção: pneumonia

(muitas vezes, um infarto pulmonar infectado), osteomielite;

4) alterações imunológicas e da fagocitose variadas, dependentes de perda do baço, redistribuição de leucócitos, alterações da ativação e depuração de componentes do complemento, com deficiência da opsonização e sobrecarga de ferro, entre outros.

Além de uma maior frequência de infecções resultantes da suscetibilidade aumentada provocada pelos fatores acima indicados, estes pacientes podem ser afetados por infecções variadas, que agravam o curso da doença ou provocam complicações, dependentes de condições precárias de habitação e cuidados de higiene, como as gastroenterites, ou do próprio curso da doenças e seus tratamentos, como as hepatites adquiridas por transfusão. As principais infecções que comprometem os pacientes com doenças falciformes são: septicemias por pneumococos e outros agentes gram-positivos, meningites, pneumonias, osteomielites e hepatites. As mesmas serão descritas a seguir:

### 1. Septicemia pneumocócica fulminante

O agente mais comum é o *Pneumococcus*, além do *Haemophilus*. O curso é rapidamente letal, ocorrendo a morte em menos de 24 horas. Algumas vezes a progressão é mais lenta e insidiosa. O coeficiente de letalidade é de cerca de 50%, mas o diagnóstico precoce e o tratamento vigoroso o reduzem drasticamente. A maioria dos episódios ocorre em crianças, em geral menores de 2 anos de idade.

Febre é o primeiro e mais importante sintoma. A febre nesta doença pode ser manifestação secundária do episódio de crise dolorosa, provavelmente como resultado da anóxia tecidual e liberação de interleucinas. Entretanto, em crianças, ela pode ser a única indicação de processo infeccioso. De modo geral, aumento de temperatura, da velocidade de hemossedimentação, do número de leucócitos e da proporção de bastonetes são sinais de infecção bacteriana grave.

Outros sinais ou sintomas são convulsões, coma, choque circulatório, coagulação intravascular disseminada, síndrome da Waterhouse-Friederichsen (insuficiência adrenal aguda). Embora ocorra envolvimento meníngeo, geralmente não há sinais no exame físico nem no líquido céfalo-raquidiano.

As infecções pneumocócicas são menos frequentes após a primeira década de vida e outros agentes, encontrados na população normal, tornam-se comuns, sugerindo a necessidade de avaliação bacteriológica previamente à administração de antibióticos. No entanto, também nesta faixa etária, a febre persistente e maior que 38,5°C não deve ser encarada como resultante da vaso-oclusão

O tratamento envolve: a) altas doses de penicilina cristalina endovenosa; b) corticosteróides quando há sinais de choque; e c) tratamento da coagulação intravascular disseminada, quando presente.

### 2. Meningite pneumocócica

A meningite bacteriana acomete 6%–8% dos pacientes com anemia falciforme e, em 70% dos casos, é causada por *Pneumococcus*; 70%–80% dos casos ocorrem antes dos dois anos de idade, muitas vezes antes que se tenha feito o diagnóstico da hemoglobinopatia subjacente. Além disso, são, comuns os ataques recorrentes.

A letalidade está entre 18% e 38%, sendo as principais seqüelas o retardo mental, a surdez, a cegueira, as paralisias e a hemiparesia.

O tratamento inclui penicilina cristalina endovenosa em doses adequadas para tratar meningites (após coleta de material para cultura e antibiograma).

### 3. Pneumonias

A associação de febre com leucocitose e infiltrado pulmonar (muitas vezes com dor torácica e tosse) é descrita sob a denominação de "síndrome torácica aguda". A síndrome torácica aguda

pode ser causada por infarto pulmonar ou por pneumonia, ou ainda por um infarto posteriormente infectado. A distinção entre eles é difícil ou mesmo impossível. Em crianças, a síndrome torácica é geralmente devida à pneumonia; em adolescentes e adultos, a frequência de infartos é maior. Quando há infecção, os agentes etiológicos mais comuns são *Pneumococcus*, *Haemophilus* e *Mycoplasma*.

Como a distinção entre infarto e infecção é geralmente difícil e como, com frequência, há superposição de ambos, o tratamento sempre inclui o uso de antibióticos para o tratamento da pneumonia (após coleta de hemocultura e escarro para cultura e antibiograma).

#### **4. Osteomielites**

Osteomielites são infecções muito mais comuns em pacientes com doenças falciformes do que na população normal. Esta ocorrência aumentada deve-se a áreas de infartos ósseos ou de medula óssea que constituem locais apropriados para se assestarem germes absorvidos pelo tubo gastrointestinal. O agente infeccioso mais comum é a *Salmonella*, em 50%-75% dos casos, enquanto na população normal (sem doença falciforme), a *Salmonella* é uma causa rara de osteomielite (o agente mais comum é o *Staphylococcus*). Além do mais, múltiplos focos podem ser afetados simultaneamente.

#### **5. Hepatites**

A incidência de hepatite viral em pacientes com síndromes falciformes é elevada, principalmente de hepatite B e hepatite C. Esta maior ocorrência não é resultante de uma maior suscetibilidade à infecção, mas sim da maior exposição do doente, principalmente devido a transfusões sanguíneas repetidas.

O curso da hepatite viral pode ser mais prolongado e mais grave nestes pacientes, algumas vezes com níveis extremamente elevados de bilirrubinemia.

Cerca de 16%-40% dos adultos com anemia falciforme exibem uma forma de cirrose hepática macronodular. Acredita-se que a hepatite viral possa ser uma causa importante desta complicação, juntamente com sobrecarga de ferro (hemossiderose)

A melhor estratégia para reduzir a incidência de hepatites neste grupo de pacientes consiste em: a) limitar as transfusões às indicações precisas; b) fazer triagem adequada dos doadores e testes sorológicos específicos; c) vacinar os pacientes contra hepatite B.

#### **D. Crises dolorosas**

A crise de dor representa a manifestação mais comum e característica das síndromes falciformes (19). A dor pode comprometer membros, extremidades, região lombar, tórax ou abdômen. Nos membros, muitas vezes dão a impressão de se localizarem nas articulações, embora como regra geral não haja sinais inflamatórios (não é, pois, uma verdadeira artrite). No entanto, nos primeiros anos de vida, o comprometimento das mãos e dos pés é acompanhado de edema, resultando na manifestação característica da "síndrome mão-pé", que não é encontrada em pacientes mais velhos (20).

As áreas envolvidas mais frequentemente são joelho, coluna lombo-sacra, cotovelo e fêmur e, em crianças menores de 5 anos, a síndrome mão-pé. Múltiplos sítios podem ser afetados simultaneamente, sendo que a dor bilateral e simétrica ocorre na maioria dos casos.

A intensidade da dor é bastante variável, desde episódios moderados e transitórios (5 a 10 minutos de duração), até crises de dor generalizada que duram dias ou semanas, necessitando de internação hospitalar. O padrão de dor varia de um paciente para outro, alguns com ataques graves repetidos, outros negando qualquer sintomatologia dolorosa, e cerca de metade deles com uma crise grave por ano ou múltiplas crises moderadas.

Estas crises de dor são acompanhadas de febre e muitas vezes de urina "escura", e resultam de necrose avascular de medula óssea ou de outros tecidos (parede intestinal, baço). Entre os

possíveis fatores desencadeantes, incluem-se: infecções, alterações climáticas, fatores psicológicos, altitude, acidose, sono e apnéia, estresse e desidratação. Na maioria dos casos, no entanto, não é possível a identificação do fator etiológico.

### **E. Seqüestro esplênico**

Representa uma complicação resultante da rápida retenção de grande volume de hemácias no baço aumentado de volume. O seqüestro esplênico pode constituir uma complicação extremamente grave, associada à alta letalidade devida ao choque hipovolêmico que a caracteriza.

A crise de seqüestro esplênico pode ser identificada pelo rápido aumento do baço, queda da hemoglobina (mais do que 2 g/dl em relação ao nível basal) e indícios de persistência da resposta compensatória eritróide pela medula óssea (reticulocitose e/ou eritroblastose). Esta última característica a distingue de outra causa de queda importante de hemoglobina nestes pacientes, a crise aplástica por infecção por parvovírus.

As manifestações clínicas incluem mal estar súbito, dor abdominal e sintomas de anemia e hipovolemia. Ao exame físico, além da palidez, observa-se grande aumento do baço em relação ao tamanho habitual daquele paciente e sinais de choque hipovolêmico.

A crise de seqüestro esplênico ocorre em pacientes com síndrome falciforme que ainda mantêm o baço. Na maioria dos pacientes com anemia falciforme, o baço é destruído pelas repetidas crises de infarto esplênico nos primeiros anos de vida. Assim, esta complicação ocorre mais freqüentemente em crianças a partir dos 5 meses de idade e raramente após os 6 anos, sendo a segunda causa mais freqüente de óbito nesta faixa etária. Pacientes afetados por outras síndromes falciformes, cujo baço permanece aumentado na vida adulta, podem também apresentar súbito acúmulo de sangue no baço, independentemente da faixa etária.

O tratamento tem que ser imediato, pois a morte pode ocorrer subitamente, poucas horas após o início do quadro.

### **F. Acidente Vascular Cerebral (21) (22)**

O infarto cerebral (predominante na infância) e a hemorragia intracraniana (predominante nos adultos) constituem as principais complicações do sistema nervoso central associadas às doenças falciformes, afetando quase 10% dos pacientes até a idade de 14 anos. A base histopatológica é representada por uma associação de lesões obstrutivas, proliferativas da parede vascular e desenvolvimento de extensa rede de circulação colateral.

As manifestações clínicas mais comuns são hemiparesia, afasia ou disfasia, convulsões, monoparesias e cefaléia. Casos extremos são representados pela apresentação inicial na forma de coma, ou como um simples acidente isquêmico transitório.

Além do quadro clínico, o diagnóstico depende de tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética.

Trata-se de situação de extrema gravidade, que exige intervenção terapêutica imediata. Convém salientar que ocorre recidiva do acidente vascular cerebral em mais de 2/3 dos casos, nos primeiros dois anos, nos pacientes não submetidos a tratamento transfusional, e em cerca de 10% daqueles tratados com transfusão.

### **G. Úlceras de Pernas**

Úlceras de membros inferiores constituem uma das mais freqüentes manifestações da anemia falciforme, comprometem significativamente a qualidade de vida e capacidade de trabalho dos pacientes em virtude de sua cronicidade e resistência à terapia disponível, com elevadas percentagens de recorrência.

A incidência de úlceras de membros inferiores é muito variável nos diferentes estudos, entre 25% e 75%. Outro aspecto de interesse é a variação da incidência em diferentes faixas etárias: esta complicação apenas aparece a partir da segunda década de vida.

Clinicamente, há grande variabilidade no tamanho das lesões que podem ser extremamente dolorosas. Quase sempre se desenvolvem no tornozelo, acima dos maléolos; mais raramente, comprometem a região pré-tibial e o dorso do pé. O início pode ser espontâneo ou subseqüente a trauma mínimo.

Algumas úlceras são profundas, com envolvimento dos tecidos subcutâneos. Frequentemente há contaminação bacteriana secundária, que pode contribuir para o agravamento e persistência das lesões. Outras complicações incluem o desenvolvimento de fibrose subcutânea crônica, deformidade articular, periostite crônica, artrite localizada e, mais raramente, osteomielite. Na maioria dos casos, ocorre ausência de cicatrização, com evolução crônica por meses e até anos, especialmente no caso das úlceras maiores.

### III. Diagnóstico e Tratamento

#### A. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico de doença falciforme pode ser feito em variados contextos clínicos, como descrito abaixo.

- 1) Em família sabidamente de portadores, quando do nascimento de uma criança busca-se identificar a presença da doença, mesmo antes de aparecerem os sintomas clínicos;
- 2) Em consultas de puericultura detecta-se anemia, esplenomegalia ou icterícia;
- 3) Em criança trazida aos cuidados médicos em situação de emergência, com alguma das complicações agudas da doença. As situações mais comuns são:
  - a) síndrome mão-pé (dactilite aguda);
  - b) crise de dor ósteo-articular ou abdominal;
  - c) febre e infecção;
  - d) anemia intensa com ou sem esplenomegalia (aplasia temporária causada por parvovírus ou crise de seqüestro esplênico);
  - e) síndrome torácica aguda.
- 4) Em crianças maiores e adolescentes em quem a doença não foi diagnosticada, a apresentação pode ser:
  - a) complicações agudas, como crise de dor, necrose asséptica da cabeça do fêmur, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral;
  - b) complicações crônicas, como anemia, esplenomegalia, icterícia, úlceras de pernas, cálculos biliares com ou sem icterícia obstrutiva, insuficiência cardíaca, complicações oculares.

Exceto no primeiro caso, quando já se conhece a condição de portadores da família, nas outras situações, a maior ou menor facilidade com que se chegará ao diagnóstico depende do grau de alerta do médico com relação aos sinais e sintomas das doenças falciformes. O diagnóstico depende pois de um alto grau de suspeita clínica; se o clínico estiver atento para a possibilidade, raramente deixará de diagnosticar a doença.

Havendo suspeita clínica, exames laboratoriais simples no **paciente** e na **família** podem confirmar o diagnóstico com segurança. A principal dificuldade para o diagnóstico laboratorial é a realização de **transfusão prévia**. Paciente com suspeita de anemia falciforme (ou qualquer paciente com anemia) não deve ser transfundido antes que se tenham colhido amostras de sangue para testes laboratoriais que permitam identificar a causa da anemia.

#### B. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial de doença falciforme pode ser firmado com base em dois conjuntos de exames: 1) exame hematológico; 2) eletroforese de hemoglobinas acompanhada de um teste confirmatório para HbS.



### 1. Exame hematológico na Anemia Falciforme.

a) Anemia. Se não houver deficiência adicional de ácido fólico ou de ferro, será do tipo normocítico e normocrômico. Em geral, os níveis de hemoglobina situam-se na faixa de 6,5 a 8,5 g/ dl. Níveis consistentemente mais elevados sugerem formas atípicas, variantes com elevação mais acentuada da HbF, ou a presença de doença SC ou S- b<sup>+</sup>-talassemia. Níveis de hemoglobina mais baixos do que este devem despertar suspeita de uma das complicações indicadas no quadro 4.

b) Reticulócitos. Estão elevados, exceto durante a complicação denominada crise aplástica por parvovírus, em que há uma parada transitória (alguns dias) da eritropoese.

c) Alterações morfológicas. Além de achados inespecíficos como poiquilocitose, anisocitose, hemácias em alvo, podem ocorrer hemácias alongadas e às vezes encurvadas (hemácias falciformes). Eritroblastos em números variados podem ocorrer em qualquer das formas de doenças falciformes.

### 2. Exame hematológico em doentes heterozigotos para HbS e HbC (Doença SC) e na S-β-talassemia.

São muito similares aos achados da anemia falciforme (anemia, reticulocitose, presença de eritroblastos, presença ocasional de hemácias falciformes, alterações morfológicas inespecíficas). Na S-b-talassemia, há microcitose e hipocromia. Na doença SC, as hemácias falciformes são mais raras ou ausentes, sendo mais comuns as hemácias em alvo. Da mesma forma, são raras ou ausentes na S-β-talassemia, condição em que são abundantes as hemácias em alvo e na qual ocorre acentuada hipocromia das hemácias.

### 3. Análise de hemoglobinas na anemia falciforme.

a) Eletroforese de hemoglobinas. Deve ser feita em pH alcalino. Nos pacientes com anemia falciforme, demonstra a presença quase que exclusiva de HbS, acompanhada de pequenas quantidades de HbA<sub>2</sub> e de HbF. Não há HbA (cuidado, no entanto, se o paciente foi previamente transfundido!).

b) Confirmação. Há duas confirmações necessárias: a primeira, que o exame dos pais demonstre que ambos são heterozigotos (ou seja, têm HbS e HbA em proporções mais ou menos iguais); a segunda confirmação consiste na demonstração de que a hemoglobina anormal detectada na eletroforese seja mesmo HbS (e não uma outra que tem migração eletroforética igual à HbS (por exemplo, HbD ou HbG). Isto é feito com eletroforese em gel de agar com tampão citrato ou por meio de um teste de solubilidade.

c) Quantificação de HbA<sub>2</sub> e de HbF. A HbA<sub>2</sub> está em níveis normais (abaixo de 3%). Há sempre uma elevação discreta ou moderada de HbF(3%-8%, dependendo da faixa etária). Valores bastante elevados (acima de 12%-15%) são compatíveis com haplótipos raros no Brasil (haplótipo Senegal ou Árabe-Indiano) ou quando há associação de gene para elevação de HbF.

### 4. Análise de hemoglobinas nas outras doenças falciformes.

a) Doença SC. Caracteriza-se pela presença de HbS e HbC em iguais proporções. O exame dos pais demonstra que cada um é heterozigoto para uma das hemoglobinopatias (um será HbA + HbC e o outro HbS + HbA). Nestes pacientes não é possível medir a HbA<sub>2</sub> (nem há necessidade de fazê-lo).

b) Doença SD. Esta é uma associação pouco comum no Brasil. A eletroforese do doente é idêntica à da anemia falciforme: tem apenas "HbS". No entanto, o teste confirmatório (seja eletroforese em agar, seja o teste de solubilidade) dá resultado como se fosse um heterozigoto AS, pois a HbD migra como a HbS na eletroforese alcalina, mas no agar ou na solubilidade parece HbA. O estudo dos pais revela que ambos são heterozigotos para HbA + "HbS", mas apenas um deles dá resultado compatível com AS no teste confirmatório; o outro (portador de HbD + HbA) dá um resultado

como se fosse normal (AA) no teste confirmatório.

c) S- $\beta$ -talassemia. O exame dos pais mostrará que um deles é heterozigoto AS, enquanto o outro tem apenas HbA, mas uma elevação da HbA<sub>2</sub> (acima de 4%), além de microcitose e hipocromia, indicando que ele é heterozigoto para  $\beta$ -talassemia. O resultado da eletroforese do doente depende do tipo de  $\beta$ -talassemia que afeta a sua família: a) se for  $\beta^0$ -talassemia, o gene  $\beta$ -talassêmico não funciona e a única hemoglobina produzida será HbS. O exame será idêntico ao do paciente com anemia falciforme, acrescido de uma elevação da HbA<sub>2</sub>; b) se for  $\beta^+$ -talassemia, o paciente produz um pouco de HbA, e a eletroforese mostrará predominantemente HbS, uma elevação discreta ou moderada de HbF, elevação da HbA<sub>2</sub> e presença de traços de HbA (em geral, de 5% a 20%).

### 5. Teste de falcização.

No passado era o principal método laboratorial para diagnóstico da presença de HbS. Hoje está abandonado. A eletroforese de hemoglobina popularizou-se porque é um teste barato, simples e de fácil interpretação. O teste de falcização é de difícil padronização, dá resultados ambíguos e não distingue com clareza o homozigoto SS do heterozigoto AS.

### C. Tratamento (23)

A abordagem terapêutica da anemia falciforme pode ser classificada em medidas gerais destinadas a preservar a saúde e prevenir eventos clínicos desfavoráveis e medidas específicas, aplicadas de acordo com determinadas situações.

#### 1. Medidas gerais.

Não há cura para as doenças falciformes. Os pacientes e familiares devem entender que se trata de uma doença crônica com a qual terão de conviver a vida toda. A educação da família e a do paciente representam, pois, papel importante neste sentido. Da mesma forma, deve haver um claro vínculo do paciente e da família com um centro de atendimento (e se possível, com um médico) habituado a tratar este tipo de doença, evitando recorrer a diferentes locais e hospitais.

### Quadro 5 Acompanhamento regular do paciente com doença falciforme

#### Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes

- Educação do doente e da família
- Aconselhamento genético da família e detecção de outros portadores
- Acompanhamento do crescimento e desenvolvimento neuro-motor e sexual
- Vacinação, incluindo vacina antipneumocócica e vacina contra hepatite B
- Profilaxia de septicemia com uso regular de penicilina
- Suplementação de ácido fólico
- Hidroxlúria
- Acompanhamento para detectar acentuação da anemia
- Exames regulares para detectar complicações oculares (fundo de olho), cardíacas, renais e hepáticas
- Exames adicionais para esclarecer alterações detectadas: oculares, cardíacas, renais, hepáticas, metabólicas, acentuação da anemia
- Tratamento ou prevenção de complicações específicas



A visita ao centro de tratamento deve ocorrer 2-4 vezes por ano, quando não há complicações ou crises agudas. O médico deve preocupar-se em avaliar o crescimento, desenvolvimento sexual e complicações oculares e renais, que podem se instalar de modo insidioso, sem expressão clínica exuberante (Quadro 5). É necessário avaliar se o nível de hemoglobina está estável ou se houve uma queda, sugerindo complicação, como a deficiência de ácido fólico. A cobertura de vacinas (antipneumocócica e anti-hepatite B) deve ser observada, assim como o uso preventivo regular de penicilina. Da mesma forma, a possibilidade de desenvolvimento de acidente vascular cerebral pode ser prevista pelo uso da ultra-sonografia transcraniana.

É importante também orientar pacientes e mães quanto à necessidade de procurar tratamento médico sempre que ocorrer febre persistente acima de 38°C, dor torácica, dispnéia, dor abdominal, náuseas, vômito, cefaléia persistente, letargia ou alteração de comportamento, aumento súbito do volume do baço, priapismo.

A profilaxia de septicemias (24) deve ser iniciada aos 3 meses de idade para todas as crianças com doenças falciformes (SS, SC, Sb-talassemia) e deve continuar pelo menos até os 5 anos de idade. No entanto, como as complicações infecciosas podem ocorrer mais tardiamente, o uso de penicilina até a adolescência é uma medida razoável. Pode-se utilizar a forma oral (penicilina V) ou parenteral (penicilina benzatina), sendo a segunda alternativa mais barata e mais confiável em famílias de menor nível socioeconômico e educacional.

<b>Posologia</b>	
<b>Penicilina V</b>	<p>125 mg VO (2 vezes ao dia) para crianças até 3 anos de idade ou 15kg            250 mg VO (2 vezes ao dia) para crianças de 3-6 anos de idade ou com 15kg-25kg            500 mg VO (2 vezes ao dia) para crianças com mais de 25 kg</p>
<b>Penicilina benzatina administrada por via IM a cada 21 dias</b>	
	<p>300.000 U para crianças até 10kg            600.000 U para crianças de 10kg-25kg            1.200.000 U para indivíduos com mais de 25kg.</p>

Em casos de alergia à penicilina, pode ser utilizado o etilsuccinato de eritromicina, 20mg/kg de via oral, 2 vezes ao dia.

Há três recursos terapêuticos que merecem especial destaque: o uso da hidroxiuréia, a transfusão de hemácias e as potencialidades do transplante de medula óssea. Tais recursos serão abordados a seguir.

#### **a) Hidroxiuréia (25) (26)**

A hidroxiuréia é um antimetabólito que interfere com o metabolismo do ácido fólico, bastante utilizada como um agente quimioterápico. É o único medicamento a respeito do qual há consenso na literatura médica que funciona melhorando a sintomatologia clínica e o quadro laboratorial da anemia falciforme e da S-β-talassemia. Seu mecanismo de ação nestas doenças não está completamente esclarecido. Algumas semanas ou meses após o início do seu uso há elevação da HbF (o que certamente contribui para a melhora clínica produzida), mas a ação é mais complexa e envolve o aumento do volume das hemácias, a modificação da expressão de moléculas de adesão e a redução do número de leucócitos, o que contribui para diminuir as respostas inflamatórias envolvidas na gênese das lesões tissulares.

O efeito benéfico do medicamento está bem demonstrado em adultos e crianças. O principal cuidado com seu uso refere-se à leucopenia e plaquetopenia que pode produzir e que constituem

os limitantes quanto à dosagem. Por este motivo, somente deve ser utilizado por médico hematologista que tenha experiência no uso de medicamentos antineoplásicos. Apesar de ser um quimioterápico, o seu uso amplo há alguns anos, envolvendo alguns milhares de pacientes, não revelou ainda efeitos indesejáveis neste sentido, como, por exemplo, o desenvolvimento de neoplasias secundárias. Embora esta hipótese não possa ser completamente afastada, os benefícios a curto e médio prazos e a ausência de relatos de efeitos indesejáveis, até o presente, justificam seu uso. Sua indicação específica está relacionada com a sintomatologia e grau de comprometimento clínico: pacientes oligossintomáticos não necessitam da medicação, enquanto os que têm crises de dores repetidas, tiveram crise de seqüestro esplênico ou acidente vascular cerebral são candidatos potenciais a utilizar o medicamento.

Embora a maioria dos pacientes respondam bem ao seu uso, há uma heterogeneidade e não se conhecem ainda os fatores que a determinam, nem parâmetros que permitam identificar os pacientes que responderão melhor. Além disso, há que se enfatizar que a resposta pode ser mais ou menos imediata ou mais retardada, no curso de alguns meses. Além da melhora de parâmetros laboratoriais, como a elevação do nível de hemoglobina, há resposta clínica, como a redução de gravidade e da frequência das crises dolorosas. Há também relatos de que o seu uso pode levar, a longo prazo, à reversão de lesões tissulares crônicas, como o retorno da função esplênica em pacientes que tinham asplenia.

A dose inicial deve ser de 10mg/kg de peso, sendo progressivamente aumentada até ao máximo de 20-30mg/kg. O aumento progressivo da dose é acompanhado pelas contagens de células no exame de sangue, com atenção especial em relação ao número de granulócitos, plaquetas e reticulócitos, que não devem baixar a valores inferiores a 2.000/mm<sup>3</sup>, 100.000/mm<sup>3</sup> e 50.000/mm<sup>3</sup>, respectivamente.

#### **b) Transfusão de hemácias**

Transfusão não deve ser utilizada como forma rotineira de tratamento das doenças falciformes. A transfusão não tem utilidade demonstrada e está, portanto, contra-indicada na anemia assintomática, crises dolorosas não complicadas, infecções que não põem em risco a vida ou nas necroses assépticas. Não se deve ignorar que o uso de transfusões está associado a riscos, como sobrecarga de volume, reações hemolíticas imediatas ou retardadas, reações febris não hemolíticas, sobrecarga de ferro e transmissão de infecções como hepatites B e C, HIV ou outros agentes. Além disso, a transfusão de hemácias aumenta a viscosidade sangüínea, o que pode ser um agravante ou provocar complicações nas doenças falciformes.

Em condições crônicas, com anemia compensada, níveis de hemoglobina baixos são relativamente bem tolerados e a transfusão está indicada apenas quando há sinais de insuficiência cardíaca, dispnéia e disfunção do sistema nervoso central. Indicações específicas do uso de transfusão incluem acidente vascular cerebral (mantida por pelo menos 5 anos após o episódio agudo), crises aplásticas (com níveis de hemoglobina abaixo de 5 g/dl e reticulocitopenia), crises de seqüestro esplênico, tratamento da septicemia (pacientes instáveis ou em estado de choque). O uso de exsangüíneo-transfusão (não apenas para corrigir a anemia, como para obter uma redução rápida de concentração de HbS para níveis <30%) está indicado como parte do tratamento do priapismo, de crises graves de síndrome torácica aguda e ainda em cirurgias oculares, obstrução de retina, insuficiência hepática, choque séptico, acidose metabólica e realização de angiografia cerebral. O uso de transfusões profiláticas para obter níveis de hemoglobina de 10 g/dl e de HbS<30% é consensual como forma de preparo para cirurgias. Esta conduta no 3º trimestre da gestação de paciente com doença falciforme é controverso, mas seu emprego tem justificativa. Finalmente, um programa de transfusão regular, pelo prazo de 6 meses, pode ser benéfico como abordagem adicional para o tratamento de úlceras rebeldes de pernas.

#### **c) Transplante de medula óssea**

O transplante de medula óssea, tendo como doador um irmão HLA compatível normal ou

heterozigoto AS, representa uma abordagem ainda em avaliação em centros de transplantes. Uma fonte possível de doação nestes casos é representada por células do cordão umbilical de um irmão. Há benefícios claros, mas também riscos associados ao procedimento e de perda do transplante, de forma que se trata de conduta a ser indicada apenas em centro de pesquisa, no contexto de um protocolo de investigação.

## 2. Tratamento de situações específicas

Algumas situações requerem medidas terapêuticas específicas em casos de anemia falciforme. Tais situações são as crises de dor, febre, seqüestro esplênico, úlceras das pernas e acidente vascular cerebral.

### a) Crise de dor

O objetivo deve ser aliviar a dor e tratar os problemas desencadeantes, principalmente infecção, hipóxia, acidose e desidratação (27). Quando há um quadro de dor, os pacientes devem sempre ser avaliados quanto à possível presença de processo infeccioso, especialmente se houver febre. A febre não deve ser considerada automaticamente como simples conseqüência do episódio vaso-oclusivo: a presença de uma infecção desencadeando a crise de dor deve ser avaliada por meio de uma busca ativa de focos infecciosos. Outras causas desencadeantes são o frio, a desidratação e a acidose. Pacientes desidratados necessitam de reposição hidroeletrólítica cuidadosa. Hiper-hidratação pode ser útil, mas deve ser feita com cautela porque estes pacientes têm dificuldade de adaptar-se a infusões rápidas e podem desenvolver edema pulmonar.

A principal abordagem para o tratamento da crise de dor é o uso de analgésicos. O analgésico utilizado depende da intensidade da dor e de sua duração. Pacientes com dor moderada devem tomar aspirina e aumentar a ingestão hídrica, sendo reavaliados após 24 horas. O médico deve estar atento às complicações que podem sugerir uma simples crise de dor vaso-oclusiva: pacientes com dor abdominal importante, por exemplo, devem ser internados para observação e submetidos à avaliação por um cirurgião. Uma causa de dor abdominal que sempre deve ser considerada, a partir da segunda década de vida, é a presença de cálculos biliares, colicistite e a obstrução biliar.

A investigação laboratorial deve incluir exame de sangue e contagem de reticulócitos. Para os pacientes febris, incluir radiografia de tórax, hemocultura, exame de urina e, na dependência dos sintomas, punção de líquido. Se houver sinais de síndrome torácica, solicitar radiografia de tórax, hemocultura, cultura de escarro e gasometria. Se a suspeita for de osteomielite ou artrite séptica, realizar aspiração direta da área envolvida para cultura e avaliação ortopédica.

Quando a dor é intensa e não pode ser controlada com aspirina e hidratação, ou quando persiste por mais de 24 horas, é necessário instituir medicação analgésica mais potente, procurando adotar um padrão de uso a intervalos regulares. Os narcóticos mais freqüentemente utilizados são morfina, meperidina e metadona, administrados por VO ou IM a cada 4 horas (morfina, meperidina) ou a cada 6 horas (metadona). Quando a dor é intensa e necessita o uso de morfina parenteral, o paciente deve ser internado.

### b) Febre

A abordagem de pacientes com síndrome falciforme que apresentam febre deve levar em conta que eles têm suscetibilidade aumentada a infecções e podem ser vítimas de septicemias graves e rapidamente fatais. Por estes motivos, a febre deve ser encarada com muito rigor e o paciente observado com muita atenção. Além do mais, é necessário usar antibióticos mais precocemente, e com mais vigor, em comparação com a abordagem mais conservadora que se pode adotar em pacientes que não têm doença de base.

Já foi apontada a possibilidade de septicemia por *S. pneumoniae* em pacientes com ausência ou redução da função do baço. Outros agentes comumente encontrados são: *H. influenzae*, *E. coli*, *S. aureus* e *Salmonella*. Os focos mais freqüentemente envolvidos são sangue, pulmões, meninges,

ossos e vias urinárias.

Duas abordagens profiláticas que reduzem muito o risco de septicemias fatais em crianças com anemia falciforme são o uso de vacina antipneumocócica e de penicilina. A profilaxia pode ser feita com penicilina oral, que tem a desvantagem do custo e de exigir duas doses diárias; alternativamente, a penicilina benzatina pode ser usada a cada 2 semanas.

Quando o paciente se apresenta com febre, deve ser feita uma investigação laboratorial que inclui hemograma completo, exame de urina, radiografia de tórax e culturas de sangue, urina e garganta.

Em muitos casos, o tratamento com antibióticos deve ser iniciado imediatamente, antes de receber os resultados de culturas. Os antibióticos devem ser selecionados com base na sua capacidade em eliminar *S. pneumoniae* e *H. influenza* e de penetrar no sistema nervoso central.

Crianças com aspecto toxêmico ou com temperatura superior a 39,9°C devem ser internadas e tratadas com antibióticos endovenosos rapidamente, mesmo antes da realização da radiografia ou dos resultados do hemograma. Se houver sinais ou suspeita de meningite, deve ser realizada punção de líquido.

Crianças não toxêmicas ou com temperatura inferior a 39,9°C, cuja radiografia de tórax mostra infiltrado, ou com contagem leucocitária acima de 30.000/mm<sup>3</sup> ou abaixo de 5.000/mm<sup>3</sup>, devem ser internadas e tratadas com antibióticos por via parenteral.

Crianças não toxêmicas ou com temperatura inferior a 39,9°C, sem infiltrado na radiografia, com contagem leucocitária normal, podem ser inicialmente tratadas com antibióticos por via oral e observadas por algumas horas, com retorno no dia seguinte para reavaliação e nova radiografia.

Se a criança permanecer bem e as culturas forem negativas, os antibióticos podem ser suspensos. Septicemia documentada deve ser tratada por via parenteral, por pelo menos 7 dias. Meningite bacteriana deve ser tratada parenteralmente, por pelo menos 10 dias ou por 7 dias após esterilização do fluido cefalorraquidiano.

### **c) Seqüestro esplênico**

A crise de seqüestro esplênico é uma situação de emergência que exige tratamento imediato, pois a morte pode ocorrer subitamente, no prazo de algumas horas.

O tratamento inclui reposição de volume e transfusões de hemácias, procurando manter os níveis de hemoglobina entre 9 e 10 g/dl. A redução acentuada do tamanho do baço e um aumento dos níveis de hemoglobina são indícios da reversão do seqüestro.

A letalidade é elevada (cerca de 20%) e cerca de metade dos pacientes que sobrevivem voltam a ter novo episódio. Por isso, após a ocorrência de uma crise, muitos hematologistas tendem a indicar a esplenectomia. Crianças com idade inferior a 3-4 anos são colocadas em regime transfusional regular para evitar nova crise de seqüestro, até que atinjam 4 anos e possam ser submetidas à esplenectomia.

### **d) Úlceras de pernas**

A prevenção inclui medidas educativas, como a proteção contra traumas, usando meias de algodão e sapatos. Usar repelentes para prevenir picadas de insetos, hidratantes para evitar ressecamento da pele e meias elásticas de média compressão. Pequenos traumas devem ser prontamente tratados.

O tratamento das úlceras propriamente ditas é semelhante àquele utilizado em úlceras de outras etiologias, lembrando que a cicatrização pode ser demorada. As medidas locais incluem o desbridamento, tratamento do edema e da infecção. Muitas vezes, o curativo deve ser feito com uso de analgésicos orais ou endovenosos. O controle do edema pode ser feito com o uso de botas de Unna, e o tratamento da infecção exige o uso de antibióticos locais e eventualmente sistêmicos.

Nos casos resistentes, o uso de transfusões e repouso podem favorecer a cicatrização. Finalmente, em alguns casos, é necessário o uso de enxertos de pele. Nestes casos, a úlcera deve estar livre de infecção e o procedimento cirúrgico pode ser precedido de transfusão de troca parcial do sangue, para reduzir a proporção de HbS e facilitar a cicatrização.

**e) Acidente vascular cerebral (AVC)**

Uma medida comum e imediata a todos os pacientes com acidente vascular cerebral é a transfusão de hemácias, visando a manter um nível de HbS no sangue inferior a 30%. Isto diminui a progressão da doença e em muitos casos contribui para a reversão das manifestações. Outras medidas de tratamento durante o episódio agudo dependem da manifestação clínica e devem ser adequadas a cada caso: ventilação assistida, agentes farmacológicos para combater o edema cerebral, terapia anticonvulsivante.

Como foi já enfatizado, cerca de 2/3 dos pacientes têm recidiva do acidente vascular cerebral dentro dos primeiros 2 anos. Por isso, o paciente que sofreu um episódio de AVC deve ser colocado em um programa de transfusão regular a cada 3-4 semanas, visando a manter níveis de hemoglobina pré-tansfusional de 8-9 g/dl, com proporção de HbS inferior a 30%, por um período de pelo menos 2 anos. Mesmo com esta abordagem, ocorrem recidivas, se bem que muito mais raramente.

## Anexo

# DOENÇAS FALCIFORMES E MEDICINA COMUNITÁRIA: OS PONTOS DE INTERVENÇÃO

O diagnóstico precoce tem um papel central na abordagem dessas doenças, uma vez que podem ser tratadas adequadamente e as complicações evitadas ou reduzidas. Por se tratar de doenças crônicas e hereditárias, causam grande impacto sobre toda a família, que deve ser o foco da atenção médica. A abordagem adequada depende da colaboração de equipes multiprofissionais treinadas em centros de referência, da participação da família e da comunidade. Portanto, um programa voltado para as doenças falciformes deve incluir um forte componente de educação da comunidade e dos profissionais de saúde.

Quando diagnosticadas precocemente e tratadas adequadamente com os meios atualmente disponíveis e com a participação da família, a gravidade e a letalidade podem ser reduzidas expressivamente. O aconselhamento genético em um contexto de educação pode contribuir para reduzir sua incidência, tendo em vista, no entanto, que estas intervenções deverão sempre considerar os referenciais da bioética na abordagem de uma doença genética.

No sentido de promover uma intervenção organizada, visando ao diagnóstico, tratamento e prevenção da doença em todo o território nacional, um grupo de trabalho do Ministério da Saúde elaborou um Programa de Anemia Falciforme, contemplando um conjunto de ações de promoção do seu conhecimento, prevenção da doença, a facilitação do acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento, bem como as ações educativas dirigidas aos profissionais de saúde e à população.

**PROGRAMA  
DE ANEMIA FALCIFORME  
DO MINISTÉRIO DA SAÚDE**



### Objetivo Geral

Promover e implementar ações que permitam: a) reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das pessoas com doença falciforme; b) disseminar informações relativas à doença.

### Objetivos Específicos

- a) Buscar, captar e organizar recursos;
- b) identificar a realidade epidemiológica da doença;
- c) definir serviços de referência para diagnóstico e tratamento da doença falciforme;
- d) ampliar o acesso das pessoas aos serviços e melhorar a qualidade do diagnóstico;
- e) identificar, catalogar e integrar, no programa, instituições e organizações não-governamentais (ONGs) atuantes na área;
- f) identificar, catalogar e credenciar instituições não-governamentais habilitadas a prestar serviços conforme os objetivos do Programa;
- g) promover ações educativas, visando informar a população sobre a doença;
- h) capacitar profissionais de saúde para a prevenção, diagnóstico e tratamento da doença;
- i) promover intercâmbio com especialistas atuantes nas universidades, outras instituições de pesquisas e nos serviços de saúde;
- j) promover o desenvolvimento tecnológico, apoiando estudos e pesquisas no campo do diagnóstico da doença, na promoção da saúde e na prevenção do agravamento da doença;
- k) promover a busca ativa de pessoas afetadas.

### Componentes do Programa

- a) Promoção da busca ativa de pessoas afetadas;
- b) promoção da entrada, no programa, dos pacientes já diagnosticados ou que venham a ser diagnosticados;
- c) expansão do conhecimento da situação epidemiológica da doença;
- d) ampliação do acesso aos serviços de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes;
- e) estímulo à criação e apoio às associações de falcêmicos;
- f) levantamento, cadastramento e busca de parceria com instituições e ONGs com atuação na área de doença falciforme;
- g) implementação das ações educativas;
- h) capacitação de recursos humanos;
- i) desenvolvimento científico e tecnológico;
- j) bioética;
- k) credenciamento de centros de referência para diagnóstico e tratamento.

### Diagnóstico Neonatal

A destruição do baço é a principal responsável pela suscetibilidade aumentada a infecções graves (septicemias por agentes gram-positivos, em especial pneumococos e *Haemophilus*). Em consequência disso, se a doença não for diagnosticada precocemente e iniciadas as medidas terapêuticas e profiláticas, há uma alta letalidade na infância, sendo poucos os afetados que sobrevivem à idade adulta (28).

Duas intervenções foram as que mais contribuíram para prolongar a sobrevivência dos pacientes com anemia falciforme, principalmente pela expressiva redução da letalidade nos primeiros anos de vida, resultante das complicações agudas, em especial a grande suscetibilidade à septicemia provocada pela asplenia: a profilaxia de infecções (com penicilina e vacinas antipneumococos) e a educação das famílias. O seu sucesso depende do estabelecimento destas ações profiláticas muito precocemente, antes que apareçam os sintomas da doença, o que costuma ocorrer a partir do sexto mês de vida, mas, em muitos casos, o diagnóstico é feito mais tardiamente, já no período pré-escolar. Enquanto o diagnóstico não é firmado, há sempre o risco de complicações agudas, sendo a mais temida a septicemia por gram-positivos, principal responsável pelas mortes súbitas desta doença na primeira infância, além da crise de seqüestro esplênico, da aplasia aguda transitória



associada à infecção por parvovírus e do acidente vascular cerebral.

A experiência de vários países (Estados Unidos, Jamaica, França) tem demonstrado que a maneira mais eficiente e efetiva, do ponto de vista de custo-benefício, é a implantação de programa de diagnóstico neonatal. Todos são baseados em coleta de pequena amostra de sangue (em geral uma gota de sangue em papel de filtro – teste do pezinho) e análise posterior por focalização isoeletrica, cromatografia de alto desempenho ou teste baseado em DNA. Em geral o resultado pode ser encaminhado ao hospital de origem ou médico da criança em duas semanas e, nos casos em que se firma o diagnóstico de doença falciforme, a profilaxia e educação podem ser iniciados muito precocemente. No Brasil há iniciativas isoladas em alguns municípios e no Estado de Minas Gerais, mostrando a viabilidade desta abordagem.

### **O heterozigoto para HbS**

Pais e alguns irmãos de pacientes com anemia falciforme são heterozigotos para HbS, ou seja, têm um gene normal e um gene alterado, de modo que produzem HbA e HbS. Estes heterozigotos são muitas vezes chamados de "portadores", "portadores assintomáticos" ou "portadores do traço falcêmico". Como já indicado no capítulo sobre prevalência, cerca de 1 %-2% da população brasileira e cerca de 6%-10% de pretos e mulatos são heterozigotos ou portadores. De um modo geral, esta é uma situação benigna, assintomática, porque como a hemácia contém cerca de 50% de HbS e 50% de HbA, não ocorre falcização em condições fisiológicas, mas apenas quando a tensão de oxigênio cai muito, o que não acontece mesmo na maioria das condições patológicas.

Qual o significado para o indivíduo saber que é portador, ou para os pais saberem que seu filho é portador? Alguns pontos sobre os quais há acordo são descritos a seguir.

1. O heterozigoto não é doente. A maioria passa a vida toda sem saber que é portador e muitos só ficam sabendo que são portadores na vida adulta, quando têm um filho ou um outro parente afetado.

2. O principal cuidado do portador é saber se o cônjuge também é portador de HbS ou outra hemoglobinopatia (como talassemia). Se o cônjuge também for portador, o casal precisa ser informado de que pode ter um filho com a forma grave, sintomática da doença, e ser orientado quanto às opções.

3. Há algumas situações em que pode ocorrer hipóxia muito intensa, em que há relatos (bem documentados ou não) de manifestações clínicas envolvendo heterozigotos. Por isso, seria prudente que heterozigotos evitassem condições em que pode ocorrer queda acentuada do nível de oxigênio: vôo em cabina não pressurizada, salto de pára-quedas, mergulho e pesca submarina.

4. Há um relato de um estudo retrospectivo mostrando uma maior incidência de morte súbita entre recrutas militares AS (em comparação com os normais AA), quando submetidos a treinamento intensivo. O significado desta observação é controverso, mas não aponta para um risco relativo, significativamente mais elevado neste grupo.

5. O sangue obtido em doações para banco de sangue pode ser utilizado para tratar pacientes em situações muito críticas, eventualmente em condições de anóxia grave. Nestas condições, é possível que o sangue de um heterozigoto AS tenha comportamento anômalo, inclusive com falcização das hemácias. Por este motivo, os heterozigotos não devem ser doadores de sangue.

6. Alterações renais são descritas com certa freqüência entre heterozigotos AS. As alterações mais comuns são defeitos da concentração urinária, mas sem conseqüências clínicas definidas. Hematúria microscópica é outra complicação rara descrita nesse grupo de indivíduos. Sua etiologia é obscura e o quadro é geralmente autolimitado, embora mais raramente possa apresentar-se de forma grave. Por ser uma complicação rara, quando um indivíduo portador de HbS tiver hematúria, as outras causas mais comuns de hematúria devem ser investigadas e não se deve atribuir apenas à heterozigose AS uma hematúria, a não ser que as causas mais comuns tenham sido excluídas. Bacteriúria assintomática é significativamente mais freqüente em mulheres AS, traduzindo-se em maior freqüência de pielonefrites.

7. Não há documentação de que a heterozigose esteja associada a outras manifestações

clínicas significativas. Em especial, não há associação com anemia, deficiência de ferro ou folato, leucopenia, plaquetopenia, manifestações hemorrágicas, abortos, maior suscetibilidade a infecções, icterícia e esplenomegalia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zago MA, Silva Jr WA, Franco RF. Hemoglobinopathies and other hereditary hematological diseases in the Brazilian population. *Ciência e Cultura* 1999; 51:226-34.
2. Salzano FM, Tondo CV - Hemoglobin types in Brazilian populations. *Hemoglobin* 1982; 6: 85-97.
3. Zago MA, Costa FF. Hereditary haemoglobin disorders in Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1985; 79:385-88.
4. Ayres M, Salzano FM, Helena M, Franco LP, Barros RP. The association of blood groups, haplotoglobins and hemoglobins with filariasis. *Human Heredity* 1976; 26: 105-9.
5. Azevedo ES, Tavares Neto J, Carvalho RE, Alves MGH. Further studies on the association of Chagas disease and race. *Ciência e Cultura* 1979; 31:671-5.
6. Azevedo ES, Silva KMC, Silva MCBO, Lima AMVM, Fortuna CMM, Santos MG. Genetic and anthropological studies in the Island of Itaparica, Bahia, Brazil. *Human Heredity* 1981; 31: 353-7.
7. Ramalho AS, Nassim J, Oliveira JA, Pereira DA. Hemoglobinopatia S em recém-nascidos brasileiros. *Jornal de Pediatria* 1976; 41:22.
8. Ramalho AS. Hemoglobina S em doadores de sangue brasileiros. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1976; 22:467.
9. Araújo JT – Hemoglobinas anormais em S. Paulo. Métodos de Estudo. Incidência. *Jornal Brasileiro de Medicina* 1965; 9:1264-83.
10. Zago MA, Costa FF, Tone LG, Bottura C. Hereditary hemoglobin disorders in a Brazilian population. *Human Heredity* 1983; 33: 125-9.
11. Tondo CV, Salzano FM. Abnormal hemoglobins in a Brazilian negro population. *American Journal of Human Genetics* 1962; 14: 401-9.
12. Salzano FM, Da Rocha FJ, Tondo CV. Hemoglobin types and gene flow in Porto Alegre, Brazil. *Acta Genetica* 1968; 18: 449-57.
13. Zago M., Costa FF, Ismael SJ, Bottura C. Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. *Sangre* 1983; 28:191-8.
14. Serjeant GR. *Sickle Cell Disease*. Oxford: Oxford University Press, 1988.
15. Powars DR. The natural history of sickle cell disease - the first ten years. *Seminars in Hematology* 1975 12: 267-85.
16. Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet* 1997; 350: 725-30.
17. Overtuff GD, Powars D, Baraff LF. Bacterial meningites and septicemia in sickle-cell disease. *American Journal of Disease of Children* 1977;131: 784-7.
18. Tomas NA, Pattison C, Serjeant GR. Causes of death in sickle-cell disease in Jamaica. *British Medical Journal* 1984; 185: 633-5.
19. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, Kinney TR. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325, 11-16.
20. Watson RJ, Burko H, Megas H, Robinson M. The hand-foot syndrome in sickle cell disease in young children. *Pediatrics* 1963; 31: 975-82.
21. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *The American Journal of Medicine* 1978; 65: 461-71.
22. Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations. *Seminars in Hematology* 1991; 28: 213-19.
23. Dover GJ, Vichinsky EP, Serjeant GR, Eckman JR. Update in the treatment of sickle cell anemia: issues in supportive care and new strategies. *Education Program of the American Society of Hematology* 1996.
24. Gaston MH, Verter JI. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *New England Journal Medicine* 1986; 314: 1593-8.
25. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine* 1995; 332:1317-22.
26. Charache S. Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults. *Seminars in Hematology* 1997; 34:15-21.
27. Shapiro BS. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatric Clinics of North America* 1989; 36: 1029-45.
28. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81: 749-55.



# DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE

MARCO A. ZAGO

*Professor Titular de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*

*Universidade de São Paulo*



## I. Características Gerais

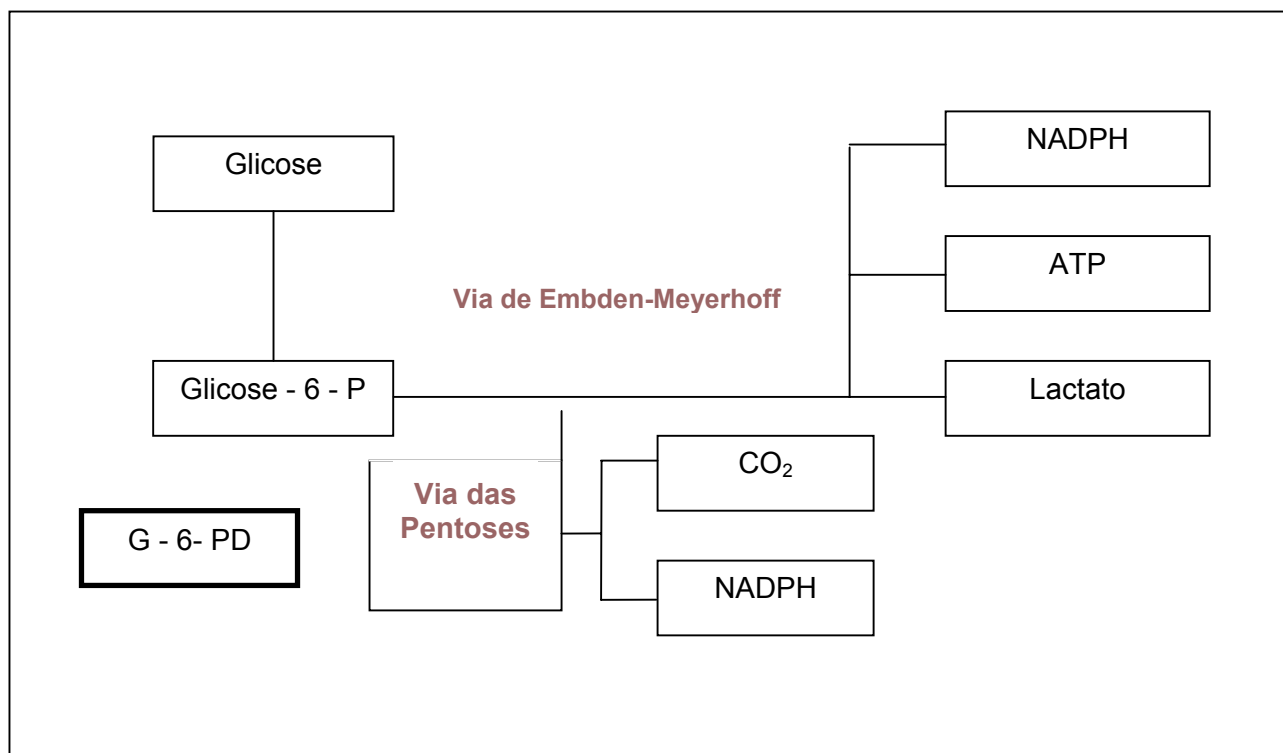
A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase é um defeito enzimático das hemácias que pode causar episódios de hemólise aguda, ou anemia hemolítica crônica, ou ainda ser assintomático. De fato, a maioria dos afetados são assintomáticos. É o defeito enzimático mais comum da espécie humana, sendo encontrado em muitas populações e com maior frequência entre negros africanos e em mediterrâneos.

### A. Genética, Defeito Molecular e Patologia Celular

A hemácia tem um metabolismo relativamente simples. Utiliza a glicose para gerar energia na forma de adenosina trifosfato (ATP) e potencial redutor na forma de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NADH) e nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato (NADPH). A glicose que penetra na hemácia é metabolizada principalmente pela via de Embden-Meyerhoff (ou via glicolítica ou do metabolismo anaeróbico) que gera lactato, ATP e NADH. Uma segunda via de metabolismo, denominada ciclo ou desvio das pentoses, gera gás carbônico (CO<sub>2</sub>) e NADPH (Figura 1). Esta via é ativada em condições de estresse oxidativo, por exemplo, quando o indivíduo é exposto a uma substância oxidativa natural ou artificial (medicamentos, substâncias tóxicas). Nestas condições, os indivíduos que têm deficiência desta enzima não são capazes de gerar potencial redutor, e ocorre oxidação de numerosos compostos essenciais para a sobrevivência da hemácia, como grupamentos tióis da membrana, formação de corpos de Heinz, aumento do cálcio intra-eritrocitário e, finalmente, destruição da célula (hemólise) (1).

Figura 1

Vias metabólicas da glicose na hemácia,  
localizando a glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD)  
como a primeira enzima do ciclo das pentoses,  
cuja função na célula é gerar potencial redutor na forma de NADPH.



A enzima G-6-PD é produzida por um gene que está no cromossomo X. Isto quer dizer que as mulheres têm o gene em dose dupla e, mesmo que tenham herdado um cromossomo com o gene defeituoso (heterozigotas), não apresentam anormalidade clínica, pois o gene restante no outro cromossomo é suficiente para compensar a falta. Por outro lado, os homens têm apenas um cromossomo X e, quando herdam um gene defeituoso (sendo chamados hemizigotos), podem ter manifestações clínicas.

Assim, um homem que tem o defeito herdou o gene anormal de sua mãe e pode passá-lo para suas filhas (que serão "portadoras", porém sem manifestações), mas não para seus filhos homens.

## **B. Genética Populacional**

A deficiência de G-6-PD afeta mais de 200 milhões de pessoas no mundo, mas felizmente apenas uma parcela delas tem manifestações clínicas. A doença foi inicialmente descrita em negros norte-americanos que tomavam primaquina para tratamento ou profilaxia de malária. Embora a ocorrência esporádica deste defeito tenha sido descrita em grande número de populações das mais diversas regiões do mundo, a deficiência tem prevalência elevada e maior interesse populacional entre negros e em certas áreas do Mediterrâneo. Sua prevalência em negros norte-americanos é de 12-15%, entre italianos é de 1,3-2,0% (mas atinge 14-48% na Sardenha) (2).

Como consequência desta distribuição, a doença ocorre no Brasil em descendentes de mediterrâneos (especialmente italianos) e entre negros e pardos. No sul e sudeste do país, a deficiência afeta cerca de 2% dos homens brancos e, em diversas regiões do Brasil, atinge cerca de 10% dos homens pretos e pardos (3) (4).

## **II. Manifestações Clínicas**

A presença de manifestação clínica e a sua gravidade depende da variante de enzima da qual o paciente é portador (5). A forma comum ou normal da enzima é denominada variante B. As três variantes mais comuns da enzima são chamadas A-, A+ e mediterrânea (ou B-).

Quase todas as pessoas de origem africana com deficiência de G-6-PD têm a variante A-, assim chamada porque tem uma mobilidade eletroforética mais rápida do que a normal B e porque a atividade enzimática residual está muito diminuída (3%-7% do normal). Esta quantidade de enzima residual é suficiente para manter as atividades metabólicas em condições normais e estes indivíduos não têm habitualmente manifestações clínicas. No entanto, podem ter hemólise aguda, quando expostos a diversas substâncias, como as indicadas no Quadro 1.

Muitos negros têm uma variante denominada A+. Ela tem a mesma mobilidade eletroforética que a variante A-, mas a quantidade residual da enzima é de cerca de 80% e nestes casos não há manifestações clínicas.

A terceira variante comum é a variante mediterrânea ou B-. Tem mobilidade eletroforética como a normal, mas a quantidade de atividade enzimática residual é muito pequena e, por este motivo, as reações hemolíticas provocadas por drogas são muito mais graves nos portadores desta variante do que nos negros com a variante A-. Por exemplo, medicamentos como cloranfenicol, acetaminofeno, quinina, quinidina não são hemolíticos ou são hemolíticos apenas em doses muito elevadas para indivíduos com a variante A-, mas podem causar hemólise grave em portadores da variante mediterrânea. Além disso, o favismo, isto é, a hemólise aguda causada pela ingestão de favas frescas, somente ocorre nos portadores da variante mediterrânea e não nos portadores da variante A-.

Além destas três variantes, há cerca de 300 outras, em geral de ocorrência limitada. A maioria é assintomática, mas algumas estão associadas a crises hemolíticas agudas ou à anemia hemolítica crônica.

## Quadro 1

Lista parcial de algumas substâncias que podem provocar crise hemolítica aguda em pacientes com deficiência de G-6-PD.

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Analgésicos</b>
Cloranfenicol Furacina Furadantina Ácido Nalidixico	Ácido acetil salicílico Acetaminofeno
<b>Sulfonas e Sulfonamidas</b>	<b>Antimaláricos</b>
Sulfanilamida Gantrisin Dapsona	Primaquina Atabrina
	<b>Miscelânea</b>
	Naftalina Vitamina K Ácido ascórbico

### A. Crise Hemolítica Aguda

O exemplo clássico é a hemólise provocada por primaquina em negros com a variante A-. Após 2-3 dias do uso da medicação, aparece hemoglobinúria (indicativo de hemólise intravascular), associada à fadiga, fraqueza, mal-estar, dor abdominal ou lombar e icterícia. Há uma rápida queda dos níveis de hemoglobina e rápido aumento dos reticulócitos. Nos primeiros dias é possível identificar corpos de Heinz nos eritrócitos. Após 5-6 dias, o episódio agudo termina e o paciente recupera-se, mesmo que continue ingerindo a medicação. Isto se deve ao fato de que a variante A- é muito pouco estável, e os eritrócitos mais velhos não contêm a enzima, sendo rapidamente destruídos no início do episódio hemolítico. Já os reticulócitos são mais ricos quanto ao conteúdo enzimático e, à medida que as hemácias mais velhas vão sendo destruídas e a reticulocitose aumenta, a quantidade média de enzima no sangue aumenta, ficando o paciente refratário à hemólise mais intensa. A reação pode ser mais intensa e grave em pacientes com a variante mediterrânea. Além de drogas, outra causa comum que pode despertar a crise de hemólise nestes pacientes são infecções de qualquer tipo.

Além da variante A- e da mediterrânea, há outras variantes associadas a crises de hemólise aguda. O tratamento, nestes casos, consiste em medidas sintomáticas e de suporte: cuidados para evitar a insuficiência renal (mantendo em especial hidratação e boa diurese) e uso cauteloso de transfusão de hemácias.

### B. Icterícia Neonatal (Kernicterus)

A icterícia é relativamente comum no período neonatal, causada por diferentes mecanismos. Quando a icterícia é mais intensa, com elevação mais acentuada da bilirrubina (acima de 20 mg%) existe o perigo de deposição de bilirrubina em tecidos cerebrais, causando um quadro neurológico grave conhecido com o nome de *Kernicterus*. Estudos realizados no Brasil demonstram resultados discrepantes, quer indicando que a icterícia neonatal é mais freqüente em recém-nascidos com deficiência de G-6-PD ou não. No entanto, mesmo o estudo que demonstrou uma associação não detectou nenhum caso de icterícia grave entre os indivíduos com deficiência.



### **C. Anemia Hemolítica Crônica não Esferocítica**

Cerca de 1% dos mediterrâneos com deficiência de G-6-PD e portadores de outras variantes raras têm uma forma crônica de anemia hemolítica de intensidade variável, com reticulocitose, icterícia moderada, esplenomegalia e ausência de esferócitos em circulação. A causa da doença somente pode ser comprovada pela demonstração da deficiência da enzima, com métodos qualitativos ou, de preferência, com métodos de dosagem quantitativos.

### **III. Diagnóstico**

O diagnóstico da deficiência de G-6-PD é feito pela demonstração da atividade diminuída ou ausente da enzima. Há vários métodos qualitativos que se baseiam na produção de NADPH (por fluorescência ou por redução da metemoglobina). O diagnóstico de certeza depende da demonstração de baixa atividade enzimática medida quantitativamente por espectrofotometria.

De um modo geral, a maioria dos serviços de hematologia e os laboratórios clínicos são capacitados a realizar um dos testes qualitativos para identificação da deficiência de G-6-PD. Já a dosagem quantitativa enzimática é realizada apenas por alguns laboratórios no país, mas em geral a determinação qualitativa é suficiente para identificar os portadores.

Sempre é bom lembrar que os reticulócitos são mais ricos em enzima, de forma que se a medida for feita após uma crise hemolítica, com grau elevado de reticulocitose, o resultado pode ser normal; da mesma forma, em paciente com anemia hemolítica crônica, o resultado tem que ser considerado em relação à proporção de reticulócitos. Finalmente, é preciso enfatizar que a transfusão com hemácias normais pode elevar artificialmente o resultado da dosagem de G-6-PD de um indivíduo deficiente.

### **IV. Qual o significado de ser deficiente de G-6-PD?**

Para o indivíduo de origem negra, embora o defeito seja relativamente freqüente, significa uma condição menos grave do que o defeito encontrado em brancos, especialmente em descendentes de europeus.

Não são comuns episódios de crise hemolítica no país causados por deficiência de G-6-PD. No entanto, o portador deve estar ciente de que esta é uma possibilidade e informar o médico sempre que vai iniciar uma nova medicação. Os médicos devem estar alertas sobre esta associação e procurar excluir a deficiência de G-6-PD em paciente que se apresente com quadro de hemólise inexplicada.

A possibilidade de deficiência deve também ser considerada em uma família em que um recém-nascido do sexo masculino apresente icterícia neonatal intensa ou prolongada.

Estudos em indivíduos transfundidos com sangue de portadores de deficiência da enzima não tiveram qualquer reação adversa. Por isso, a doação de sangue não parece ser uma contraindicação para os portadores de deficiência da G-6-PD.

Finalmente, vale a pena discutir a questão: é ou não indicado fazer detecção neonatal da deficiência de G-6-PD? Possivelmente a resposta atual seria negativa. Isto leva em conta os grandes investimentos necessários (recursos materiais, treinamento de pessoal, divulgação) e o fato de que se trata de uma condição benigna na maioria dos indivíduos pois, mesmo quando se manifesta, não põe em risco a vida de seus portadores.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lux SE. Hereditary defects in the membrane or metabolism of the red cell. In: Wyngaarden JB and Smith Jr LH, editors. Cecil textbook of medicine. 18<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1988. p. 909-17.
2. Bowman JE, Murray RF. Genetic variation and disorders in peoples of african origin. Baltimore and London: The John Hopkins University Press; 1990.
3. Azevedo ES, Azevedo TFS. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Bahia, Brazil. *Ciencia e Cultura* 1974; 26:1044-47.
4. Ramalho AS. Deficiência de G-6-PD em recém-nascidos brasileiros. *Revista da Associação Médica Brasileira* 1981; 27:343-45.
5. Lisker R. Deficiencias enzimáticas de la via de la pentosafosfato y metabolismo del glutatión. In: López Borrasca A , editor. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*, vol I. Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 1992. p. 347-56.

# HIPERTENSÃO ARTERIAL

**Ines Lessa**  
*Doutora em Medicina*  
*Mestre em Saúde Comunitária*  
*Pesquisador I-A, CNPq*  
*Instituto de Saúde Coletiva*  
*Universidade Federal da Bahia*



## I. Considerações gerais

A dificuldade para separação dos níveis pressóricos em “normais”/“anormais” é a natureza contínua da variável biológica, pressão arterial (PA). O primeiro consenso da OMS para definição de critérios para hipertensão arterial (HA) foi publicado em 1959 (1) e, após definição dos limítrofes, em 1962 (2). Foi elaborado com base nas observações de que, quanto maiores os níveis da PA, tanto mais elevadas as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV). Os critérios para HA aplicavam-se a adultos, sem especificação de idade. Foram adotados na prática clínica e nos inúmeros estudos epidemiológicos sobre prevalência da HA e dos seus fatores de risco (FR) em diversos países e permitiram estudos de associação entre HA e DCV, com as doenças cerebrovasculares (DCbV), a arterial coronária (DAC), a hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), a insuficiência renal (IR) etc.

A atuação preventiva, o tratamento dos fatores de risco para doença cardiovascular e a ampla gama de novos anti-hipertensivos para tratamento e controle da HA e doenças cardíacas, nas últimas duas décadas, contribuíram para o marcante declínio da mortalidade por complicações da hipertensão, evidenciadas nas séries históricas da década de 70 a meados da de 90, em vários países desenvolvidos (3). Essas observações levaram a novo consenso, desta vez proposto pelo grupo participante do “Joint National Committee” (JNC) (3), do Instituto Nacional de Saúde, Estados Unidos, publicado em 1993 e adotado por vários países. Sofreu pequena modificação em 1997, pelo mesmo JNC (4), sendo, então, referendado pela OMS (Tabela 1). É o critério “oficial” vigente em diversos países e o que predomina, igualmente, na prática médica brasileira dos grandes centros urbanos. Usando o novo critério, continuam em prática os diagnósticos particularizados, quando se aplicar, de hipertensão arterial sistólica (HAS), hipertensão arterial diastólica (HAD) ou de hipertensão arterial sistólica e diastólica (HASD). Recomenda-se referir, no diagnóstico da HA, o estágio da doença acompanhado da informação sobre presença ou ausência de lesão em órgão alvo e de fator de risco (4). Exemplo: HAD leve, com sobrepeso; HASD moderada, com hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE) e tabagismo.

**Tabela 1**  
**Classificação da pressão arterial de adultos**  
**(≥18 anos), segundo o VI Joint National Committee(JNC)\***

<b>Categoria</b>	<b>PAS (mmHg)</b>	<b>PAD (mmHg)</b>
Normal**	<130	<85
Normal alta**	130-139	85-89
<b>Hipertensão</b>		
Estágio 1 (leve)	140-159	90-99
Estágio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estágio 3 (severa)	≥180	≥110

\* Fonte: ref. bibliog. 4. \*\* Sem uso de anti-hipertensivo.

## II. Epidemiologia da hipertensão arterial na população negra

Na epidemiologia da HA chamaram de imediato a atenção as elevadas prevalências da doença em negros americanos (5), incluída entre as mundialmente mais elevadas (20% a 71%), fortemente associada ao sobrepeso ou obesidade, diabetes ou intolerância à glicose, estratos sociais mais baixos e baixa escolaridade, história familiar positiva para a doença, homens antes dos 50 e em mulheres a partir da menopausa, dieta rica em sal (5) e pobre em cálcio, HAS isolada em idosos.

Na presença de qualquer dessas situações, nos Estados Unidos, a HA tem sido, sempre, até 2 vezes maior entre os afro-americanos (6). Os negros desenvolvem HA em idades mais precoces do que os brancos e detêm as taxas mais elevadas de HA severa - estágio 3 (4) (5) (7). As diferenças raciais expressam-se desde criança, tornando-se significantes na adolescência (5).

As tendências temporais da razão de prevalência de HA entre negros e brancos, nos Estados Unidos, são divergentes. Com base em informações oficiais, manteve-se nos Estados Unidos a razão negros/brancos em 1,5 no período 1960 a 1990, sugestiva de semelhante tendência secular dos fatores de risco para doença cardiovascular (FRCV) em brancos e negros (8), enquanto, com base na revisão de 25 publicações, a tendência foi descrita como decrescente, com queda das razões em cerca de 1/3 entre 1960 e 1991, para ambos os sexos (9). Para os autores, no entanto, a redução pode ser “artefato”, resultante do aumento dos não respondentes negros aos inquéritos mais recentes sobre HA.

A antiga polêmica sobre herança como importante determinante da HA em negros gerou diversas teorias, investigadas e testadas na busca de explicações para as diferenças raciais (4) (5) (6) (7) (10) (11) (12). Essas investigações ultrapassam as fronteiras americanas, sendo também investigadas em outros países, em particular, no continente africano. Confirmou-se o gradiente dos fatores de risco da diáspora africana, com prevalências ajustadas de HA, de 14% na África Ocidental, 26% no Caribe e 33% nos Estados Unidos, a obesidade explicando, isoladamente, 1/3 do excesso da HA nos afro-americanos, quando comparados aos negros do oeste africano (8). Prevalência mais elevada de HA em negros do Zimbábue do que em brancos europeus ou americanos foi descrita recentemente por um grupo de investigadores (13).

Paralelamente, diversos autores continuam tentando explicar o predomínio, também nos negros, das doenças cardiovasculares que mais se associam à HA do que a outros fatores de risco para doença cardiovascular (FRCV). As diferenças são analisadas tanto inter quanto intra – raciais (9) (11) (13), neste caso, nas comparações das freqüências das doenças entre negros de localidades diferentes. Nas análises de autores como Cooper (8), as evidências epidemiológicas são consistentes em demonstrar similaridade do impacto dos fatores de risco (FR) conhecidos para HA em todos os grupos populacionais e as mesmas predominâncias de complicações da HA em negros e em brancos, se analisadas tomando como referência os mesmos níveis de pressão arterial dos hipertensos para os dois grupos. O excesso de HA entre eles persiste, na crença do “excepcionalismo” (8), até que fatores genéticos ainda desconhecidos ou outras descobertas venham explicar os fatos.

### III. Hipertensão arterial em negros brasileiros

Os negros aportaram involuntariamente no Brasil, participando de modo incisivo na formação étnica brasileira, junto com os brancos e com os nativos (indígenas). Especialmente nas gerações do século XX, ampliou-se a miscigenação com povos de outras origens, em aglomerações espaciais razoavelmente definidas, segundo as procedências das diversas correntes migratórias e tendências histórico-culturais da origem dos grupos. O resultado foi e tem sido uma “etnia brasileira” de difícil classificação antropológica, sem uma raça bem caracterizada no país como um todo, mas com indiscutível predominância da mistura entre negros e brancos. Pelas evidentes dificuldades para classificação, todas aquelas usadas no país estão sujeitas a críticas. A clássica categorização racial em negra, parda e branca, não satisfaz. Aqueles denominados “pardos” ou mulatos, nem sempre são miscigenados com o negro. A estratificação em brancos e não brancos, como plágio da classificação norte-americana para a sua população, é inaceitável. Nos Estados Unidos os negros são 12% da população e são minoria. No Brasil há um grande contingente de negros, não mais tão “puros”\* quanto nos Estados Unidos. Maior ainda é a população miscigenada.

Sabe-se que cada raça ou etnia tem peculiaridades próprias, diferenciando-se na magnitude dos riscos biológicos, ambientais, psico e socioculturais para doenças. Assim, as estatísticas sobre prevalência de HA em negros, apresentadas para o Brasil (14) na tabela 2, não são isentas de críticas, conquanto nas investigações socioepidemiológicas a estratificação racial seja essencial para identificação de grupos de risco para doenças. Na tabela, observam-se maiores prevalências da HA nos negros, exceto para os homens de Araraquara, São Paulo. As razões de prevalência em

negros e brancos são comparáveis às publicadas por Cooper em 1997 para os Estados Unidos (8), predominando entre 1,5 e 1,7 (cálculos efetuados pela autora, IL), mas alcançando valores acima de 2 em uma vila de Porto Alegre, em funcionários de um hospital de Brasília e em mulheres de Araraquara.

Dentre as referências nacionais apresentadas, a que melhor classifica a etnia é a de Aquino. No universo adulto de quatro comunidades rurais do médio São Francisco, Bahia, com populações predominantemente negras, a prevalência de HA de 14,3%, com variação entre 8,1% e 19,5% (critério OMS à época do estudo, Barbosa LC, V. ref. da tab.2) foi metade da obtida em zonas urbanas ou zona rural de outros estados brasileiros (14)\*. Este autor classificou a população dessas comunidades em “clara” e “escura”, dado que não existiam brancos. Mesmo em crianças, a razão negros/brancos observada em Salvador é similar à dos adultos de outras localidades (Tabela 2). Neste estudo, a prevalência de HA em crianças do sexo feminino, pardas, alcançou os 17%, porém também houve forte associação com a obesidade, sem condições do ajustamento necessário para uma melhor conclusão sobre a questão da etnia.

\* Segundo dados genéticos, os negros brasileiros detêm 17% de genes brancos; igualmente os brancos detêm 17% de genes negros, independentemente do fenótipo.

\* O estado da Bahia é considerado o de maior população negra no país.

**Tabela 2**  
**Diferenças raciais nas prevalências**  
**e razões de prevalências de HA. Dados de diversos autores\***

Autor	Local	Sexo	Brancos	Negros	Mulatos	R ngr/br**
Nogueira	Rio de Janeiro	masculino	30,1	37,4	-	1,2
		feminino	11,7	18,1	-	1,5
FAPEC	RJ e SP	ambos	21,8	31,3	-	1,5
Xavier	P. Alegre - RS	ambos	21,0	42,0	-	2,0
Facci	Brasília	ambos	6,4	14,7	-	2,3
Yu	S. Paulo	ambos	11,4	18,8	16,7	1,6
Ribeiro	S. Paulo	masculino	16,7	29,2	18,8	1,7
		feminino	5,7	9,1	10,3	1,6
Carvalho	vários	ambos	13,1	20,4	-	1,6
Klein	Ilha do Gov. RJ	ambos	23,4	27,7	-	1,2
Costa	RS	ambos	11,7	17,2	-	1,5
Lessa	Salvador - BA	ambos, crianças	6,4	9,7	7,8	1,5
Simonato	S. Paulo	meninos	7,7	10,0	-	1,3
		meninas	7,0	6,6	-	0,9
Lolio	Araraquara - SP	masculino	31,8	30,7	33,0	0,97
		feminino	24,3	46,6	27,0	1,9
		“ajustados” masculino	30,3	39,5	32,7	1,3
		feminino	20,6	47,2	21,4	2,3
Fuchs***	P. Alegre - RS	ambos	12,1	16,7	-	1,4
Piccini***	Pelotas - RS	ambos	18,4	26,8	-	1,5
Aquino****	Salvador - BA	mulheres	17,6	29,6	-	1,7

\*Fonte: Lessa I., Ref. No 14. \*\*Razão de prevalência: ngr/br; \*\*\*razões calculadas pelos próprios autores;

\*\*\*\* Tese de Doutorado- ISC/Ufba, 1996.

Em grupo exclusivamente de negros e cafuzos (mestiço de negros com índios), magros, não sedentários, com baixa ingestão de sal, regular use de bebidas alcoólicas, excessivo hábito de fumar, remanescente de quilombo e residente em localidade de difícil acesso, em Goiás, a prevalência de HA foi de apenas 6,3%, sem elevação com a idade (Veiga Jardim e cols, V. ref. da tab.2).

Dentre outras variáveis consideradas na literatura internacional, associadas à HA e

investigadas por autores brasileiros, a escolaridade é das mais importantes, com razões de prevalências de HA entre 1,4 e 7,3 nas comparações entre analfabetos e os de nível superior (14). A razão do destaque da variável é a baixa escolaridade de grande parcela dos negros brasileiros, embora as razões apresentadas não tenham considerado a raça (Tabela3).

**Tabela 3**  
**Prevalências e razões de prevalência de HA**  
**por nível de escolaridade em estudos brasileiros\***

Autor	Local	Analfabetos	Secundária Superior	Superior	Razão Analfabetos/SS**
Costa	Rio Grande do Sul	13,4	5,0		2,7
Duncan	P.Alegre, masculino	29,0	9,0		3,2
Duncan	P.Alegre, feminino	31,0	9,0		3,4
Klein	Volta Redonda - RJ	16,9	2,3		7,3
Klein	Ilha do Gov. - RJ	29,4	21,1		1,4
Lolio	Araraquara - SP, masc.	48,7	24,9***	24,8	1,96****
Lolio	Araraquara - SP, fem.	41,5	11,2***	11,7	3,5****
Fuchs #	Porto Alegre - RS	21,1		7,2	2,9****
Piccini***	Pelotas - RS	44,8		10,6	4,2****

\*Fonte: ref 14.; \*\* Razão entre analfabetos e nível secundário; \*\*\* só nível secundário. \*\*\*\* Razão entre analfabetos e nível superior. # os autores não separaram analfabetos, substituídos por escolaridade entre 0 - 5 anos.

#### IV. Etiologia

A HA é secundária em 5% dos casos, considerando alguns autores que possa ser inferior a esse valor. As causas específicas são: a) de origem renal - glomérulo e pielonefrite crônicas, rins policísticos, poliarterite nodosa, esclerose sistêmica, estenose da artéria renal por ateroma ou hipertrofia fibromuscular; b) endócrinas - feocromocitoma, síndromes de Cushing e de Conn (hiperaldosteronismo primário) hiperparatireoidismo, acromegalia, diabetes mellitus; c) causas exógenas - use de ciclosporina, cocaína, anticoncepcionais orais e corticoesteróides; d) outras causas, pré-eclâmpsia, coarctação da aorta (15). Alguns tipos são reversíveis por suspensão das drogas ou fármacos, ou por cirurgia, quando detectados antes que a lesão em órgãos alvos se estabeleça.

Para os 95% restantes, a HA é primária ou essencial, a etiologia é desconhecida, mas resultante de uma complexa rede de causalidade que se amplia com as crescentes investigações. Esse tipo de HA é incurável, necessitando detecção e tratamento precoces, para prevenção de lesão em órgãos alvo e conseqüentes complicações.

#### V. Aspectos clínicos

A HA primária tem longo curso assintomático. Consistentemente, tem-se demonstrado, nos inquéritos, que cerca de 50% a 60% das pessoas diagnosticadas hipertensas desconhecem que o são. No Brasil, o diagnóstico é realizado, em geral, em situações específicas: exames periódicos de saúde, pré-admissionais, pré-operatórios e, menos freqüentemente, na prática médica cotidiana do Sistema Único de Saúde ou de outras práticas assistenciais da medicina não liberal, nas quais a medida da pressão arterial a uma eventualidade (16) (17). A HA é diagnosticada na prática ambulatorial ou em urgências médicas, quando uma das suas complicações é a razão do atendimento médico.

A cefaléia occipital é o mais comum dos sintomas, acompanhada ou não de escotomas,



tonturas ou zumbidos. Em urgências, são comuns, ao lado da cefaléia, a epistaxe, parestesias e convulsões, estas, nos casos de encefalopatia hipertensiva. Afora esses sintomas, diversos outros dependem da presença e tipo de complicação.

Os sintomas de insuficiência cardíaca, hipertrofia de ventrículo esquerdo e de angina devem ser questionados e os sinais investigados no exame clínico. Isquemia cerebral transitória, doença cérebro-vascular “minor” (com pequeno déficit) de ocorrência prévia, sintomas de claudicação intermitente e de estenose de carótida devem ser investigados e documentados. Sinais e sintomas de comprometimento renal, bem como retinopatia, devem ser considerados. No exame físico do paciente, seja ele hipertenso ou não, e independentemente da raça, são essenciais, para medida correta da pressão arterial (V. Anexo I), todos os cuidados exigidos em relação ao paciente, ao examinador, ao ambiente, aos aparelhos e às técnicas de medida. A disponibilidade de braçadeiras de tamanhos diferentes para atender a diferentes circunferências do braço é imprescindível. Medir a PA nos dois braços e pelo menos no início e no final do exame, se for a primeira consulta do paciente.

Recomenda-se medir a PA também em um dos membros inferiores. Se o paciente for obeso e não se dispuser da braçadeira apropriada, medir a PA na perna ou coxa. Procurar confirmar, a curto prazo, o diagnóstico de HA, evitando o diagnóstico da HA do avental branco; medir peso e altura; calcular o índice de massa corpórea ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ) e medir a circunferência abdominal. Em pacientes hipertensos não se pode deixar de palpar e caracterizar o pulso e, obrigatoriamente, devem ser palpados os pulsos arteriais periféricos. Completar todo o exame físico, como recomendado a uma boa prática médica. Independentemente da raça e de sintomas, a PA é uma medida obrigatória na prática, porém, os negros merecem atenção especial, pelas evidências da maior e mais precoce gravidade da doença nesta raça, mesmo sendo estas informações procedentes de outros países. As recomendações da medida da pressão arterial na prática cotidiana abrangem as crianças e adolescentes, grupos esses também susceptíveis à hipertensão arterial primária.

## VI. Exames complementares

Deverão ser solicitados exames que possam detectar lesão de órgãos alvo, antes do início do tratamento, para orientação medicamentosa e previsão do prognóstico clínico. São eles: sumário de urina, hemograma, glicemia com 9h de jejum, potássio sérico, colesterol e HDL - colesterol com 12h de jejum, creatinina e eletrocardiograma em 12 derivações (4). Exame do fundo de olho, pelo próprio clínico, em busca de cruzamento arteriovenoso, vasoconstricção, exsudatos, flocos de algodão, hemorragias e edema seriam o ideal. Consulta oftalmológica pelo menos nos estágios 2 e 3 da HA. O Rx de tórax pode revelar área cardíaca aumentada. Outros exames são opcionais e incluem: clearance de creatinina, microalbuminúria; ácido úrico e cálcio séricos; hemoglobina glicosilada; ecocardiografia quando houver suspeita de HVE. O ecocardiograma é importante nos casos de insuficiência cardíaca grave. O acompanhamento cardíaco deve ser rigoroso nos negros para tratamento precoce da HVE, referida como mais prevalente nesta raça, embora não se tenha demonstrado, em Salvador, associação entre raça negra e HVE em necrópsia (18). Na ausência de resposta ou resposta parcial aos tratamentos, pode-se pensar na realização da monitoração ambulatorial da pressão arterial (MAPA), visando adequação das medicações, posologias e horário, sobretudo na ausência de descenso noturno da PA (19) (20).

## VII. Tratamento

É de suma importância um bom relacionamento entre médico, demais membros da equipe de saúde e o paciente. Antes do início do tratamento, é preciso que: a) o médico esteja consciente do perfil sociocultural e econômico do paciente para que sua proposta de tratamento tenha as repercussões positivas esperadas com a adesão ao tratamento; b) sejam discutidas com o paciente as etapas previstas para o seu tratamento; c) o paciente perceba que o sucesso do seu tratamento depende, em maior parte, de sua colaboração; d) o paciente seja informado das complicações possíveis da sua doença e dos benefícios do tratamento; e) não havendo medicação gratuita, o



médico deva orientar o melhor e menos oneroso esquema de tratamento; f) o profissional entenda que pacientes de baixa renda geralmente residem em áreas com espaços livres exíguos ou indisponíveis para longas caminhadas ou sem infra-estrutura urbana que facilite o seu programa; espaços distantes, que necessitem transporte ou comprometam o horário de trabalho, não são indicados; g) nestes casos, o profissional possa orientar outra opção adequada de atividade física.

### A. Tratamento não farmacológico

Para muitos hipertensos as medidas não farmacológicas são capazes e suficientes, por si só, de controlar os níveis da PA ou de reduzir o número de medicações, a frequência de tomadas e a posologia. Essas medidas consistem em modificações do estilo de vida, independentemente da raça, incluindo: orientações quanto ao tipo e frequência da atividade física mais adequada, o lazer saudável; orientação dietética equilibrada, capaz de reduzir riscos cardiovasculares (exemplos: obesidade generalizada e localizada) e propiciar outros benefícios à saúde; estímulo ao paciente para o abandono de hábitos nocivos, tais como o tabagismo e consumo excessivo de álcool. Ajustar sempre a dieta ao poder aquisitivo de cada paciente. Havendo programas específicos antitabagismo e antiálcool, incentivar a participação do paciente.

### B. Tratamento farmacológico

A meta do tratamento anti-hipertensivo, seja ele qual for, é a redução da PAS e da PAD para os níveis de normalidade, conforme a tabela 1. Os diuréticos são a primeira opção para o tratamento da HA dos negros, caso não haja contra-indicações (4). Excluindo-se os diuréticos, os negros apresentam boa resposta aos antagonistas dos canais de cálcio (4). Monoterapias com b bloqueadores ou com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) não são aconselhadas como primeira escolha, porém podem apresentar boa resposta se combinadas a diuréticos (4) (21). Os  $\beta$  bloqueadores são particularmente indicados na presença de angina ou pós infarto agudo do miocárdio, prolapso da válvula mitral, arritmias ou hipertensão portal e os inibidores da ECA quando há nefropatia diabética ou disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (4). Em idosos com HAS, além das medidas não farmacológicas, os diuréticos são também a primeira escolha, com metade da posologia indicada para os mais jovens e advertindo-se sobre a hipotensão postural, efeito colateral comum após os 60 anos (6) (21). A combinação dos tiazídicos com b- bloqueadores ou com a dihidropiridina de ação prolongada (antagonista de canais de cálcio) está indicada quando não se obtiver boa resposta com medidas não farmacológicas isoladas ou associadas a diurético (4) (21) (22) (23). O JNC recomenda iniciar o tratamento conforme estratificação de riscos observados na tabela 4.

**Tabela 4**  
**Grupos de risco e tratamento da HA**

<b>Estágios da PA, em mmHg</b>	<b>Grupo de risco A</b> Sem FR, sem lesão de órgão alvo/sem DCV clínica	<b>Grupo de risco B</b> Pelo menos um FR, excluindo diabetes. Ausência de lesão em órgão alvo e DCV clínica	<b>Grupo de risco C</b> Com lesão em órgão alvo/DCV clínica ou diabetes, com ou sem outros FR
Normal alto (PA: 130-139/85-89)	Modificações do estilo de vida	Modificações do estilo de vida	Tratamento farmacológico***
Estágio 1 (PA: 140-159/90-99)	Modificações do estilo de vida (até 12 meses)	Modificações do estilo de vida** (até 6 meses)	Tratamento farmacológico
Estágio 2 e 3 (PA: $\geq 160/\geq 100$ )	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico

\*Fonte: VI JNC, ref. Bibliog. 4; \*\* Pacientes com múltiplos fatores de risco; \*\*\* Pacientes com insuficiência cardíaca, diabetes ou insuficiência renal

Quando assistidos em urgências hipertensivas ou por complicações da hipertensão arterial, e importante levar em consideração a indicação correta dos antihipertensivos para os negros. A pouca ou nenhuma resposta a determinados antihipertensivos, nessas ocasiões, pode levar ao não controle da urgência em tempo hábil para prognósticos mais favoráveis.

Em estudo recente sobre urgências por complicações da HA em Hospitais do Sistema Único de Saúde (cobertura de 90% da população de baixa renda), em Salvador, 75% das prescrições com antihipertensivos e 30% daquelas com diuréticos, os fármacos não eram a primeira escolha para negros hipertensos. Os pacientes não eram necessariamente de etnia negra, pois não havia a informação nos prontuários, porém, é grande a probabilidade de que a maioria dos atendimentos tenha sido em pessoas dessa etnia. Esse é um ponto a se levar em consideração no planejamento das medicações para urgências, em particular nas regiões do país onde a miscigenação com o negro predomina (Lessa, dados ainda não publicados).

As principais complicações da HA, seja na morbidade ou na mortalidade, estão diretamente relacionadas à falta de controle da PA e dos FR. Pode-se atribuir a ausência do controle ao diagnóstico desconhecido e, se conhecido, o mais comum é o não tratamento ou tratamento irregular, portanto, não adesão ou adesão parcial aos tratamentos. Em programas de controle da HA, a baixa adesão é mais comum entre negros, sejam eles afro-americanos (22) ou brasileiros (23). Nas tabelas 5 e 6 encontram-se freqüências de controle e razões de controle da HA, brancos/negros, em ambulatório especializado, de hospital universitário, em Salvador, Bahia, em 1997. Na tabela 4, notam-se diferenças importantes nas freqüências de controle (critério JNC) entre os grupos, mais acentuadas para a HAS. Na tabela 6, pode-se observar que, para a HAS, o controle dos brancos é quase 3 vezes maior do que o dos negros, enquanto entre pardos e negros não existem diferenças, quer para HAS, quer para a HAD.

**VIII. Morbidade e mortalidade**

A HA está presente em 4/5 dos casos das DCbV, em quase 100% dos casos de HVE, evidentemente em 100% dos casos de IC hipertensiva e em metade a 2/3 dos casos de enfarte agudo do miocárdio (24) (25). Em razão da exclusão da raça no certificado de óbito, até recentemente, e das estatísticas de internação hospitalar no Brasil, no pressuposto de eliminar-se uma possível discriminação racial, torna-se inviável qualquer análise das diferenças raciais de complicações e de mortes relacionadas à HA, o que não ocorre em outros países. Se a HA é mais prevalente nos negros brasileiros e se o controle da doença neles é mais precário, é justo e imprescindível que, mesmo assumindo as dificuldades de classificação, a raça venha a ser uma variável a ser introduzida nos bancos de dados e nas análises, de modo a que os negros possam beneficiar-se com estratégias adaptadas a enfoques culturais específicos de prevenção e de controle da HA e das suas complicações, aumentando a probabilidade de sucesso da adesão aos tratamentos, evitando morte e invalidez precoces e desnecessárias e perda da qualidade de vida.

**Tabela 5**  
**Freqüências de controle da HAS e HAD**  
**segundo a cor, Salvador, 1997**

Cor	HAS		HAD	
	Controlados	%	Controlados	%
brancos n = 28	13	46,4	13	46,4
pardos n = 91	16	17,6	22	24,2
negros n = 81	13	16,0	24	29,6

Fonte:  
adaptada de  
Lessa  
e cols. (22)

**Tabela 6**  
**Razões de freqüências de controle de HAS e HAD**  
**segundo a cor, Salvador, 1997**

Raça	HAS	HAD
Branca/parda	2,6	1,9
Branca/negra	2,9	1,6
Parda/negra	1,1	0,8

Fonte:  
adaptada de  
Lessa  
e cols. (22)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Hypertension and Coronary Heart Disease. Classification a criteria for epidemiological studies. Geneva: Technical Report Series no. 168, 1959.
2. World Health Organization. Geneva: Technical Report Series no. 231, 1962.
3. National Institute of Health. (US). The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Washington, DC.: NIH Publication No. 93-1088; 1993.
4. National Institute of Health. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
5. Hildret C & Saunders E. Hypertension in Blacks: clinical overview. In: Saunders E. Cardiovascular Diseases in Blacks. 1<sup>st</sup>ed. Philadelphia: FA Davis Company; 1991. chap 6.
6. Cooper R. Population differences in hypertension. Second International Conference on Race, Ethnicity & Health: Challenges in Diabetes & Hypertension. July 30-31, 1991; Salvador, Brazil.
7. Wagner L. Hypertension in African-American males. Cli. Excell Nurse Pract 1998; 2:225-31.
8. Cooper R, Rotimi C. Hypertension in Blacks. Am. J. Hypertension 1997; 10:804-12.
9. Gorey KM, Trevisan M. Secular trends in the United States black/white hypertension prevalence ratio: potential impact of diminishing response rates. Am.J. Epidemiol 1998; 15: 95-9.
10. James AS, Strogatz DS, Wing SB et al. Socioeconomic status, John Henryism and hypertension in blacks and whites. Am J Epidemiol 1987; 126: 664-6.
11. Lewis CE, Rackkynski JM, Oberman A, Cutter GR. Risk factors and natural history of Coronary Heart Diseases in Blacks. In: Saunders E. Cardiovascular Diseases in Blacks. 1<sup>st</sup>ed. Philadelphia: FA Davis Company; 1991. chap. 3.
12. Simmons ST & Agodoa LY. Hypertension related end stage renal disease: excess risk in Black Us. Renal Data System. National Institute of Health, Bethesda, MD. In: Fifth International Interdisciplinary Conference on Hypertension in Blacks (Abstract Monography), pp23. May, 3-7, 1990, Long Beach, Califórnia.
13. Mufunda J, ScottLJ, Chifamba J, Matenga B, Sparks B, Cooper R & Sparks H. Correlates of blood pressure in na urban Zimbabwean population and comparison to other populations of African origin. J. Human Hypert 2000; 14:65-73.
14. Lessa I. O Adulto Brasileiro e as Doenças da Modernidade. Epidemiologia das Doenças Crônicas não-Transmissíveis. 1ª ed. São Paulo, (SP): Ed. Hucitec/ABRASCO, 1998. caps 2, 5 e 13.
15. Hope RA, Longmore JM, Mcmanus SK, Wood-Allum CA. Oxford Handbook of Clinical Medicine, 4<sup>th</sup> ed. Oxford: University Press, 1998, p. 300-2.
16. Lessa I, Cortes E, Menezes G, Lima MEC, Santos, CMC, Jesus AMR, Souza CSC, Moreira S. A medida da tensão arterial na prática médica de rotina. Rev. Ass Med Brasil 1984; 30: 50-2.
17. Lessa, Costa MMCN, Datro ME. Diferenças na medida da pressão arterial em primeiras consultas pré e pós-implantação do Programa nacional de Controle da Hipertensão. Rev Ass Med Brasil 1993; 39: 141-5.
18. Lessa I, Fonseca ACTG, Santos AR. Raça e Hipertrofia do Ventriculo Esquerdo na Ausência de Hipertensão e de Doenças Cardiopulmonares.. Arq. Brasil Cardiol 1997; 62: 413-6.
19. Mion Jr D, Nobre F. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial na Prática Clínica. São Paulo (SP): Lemos Editorial & Gráficos Ltda; 1997.
20. Herbert LA, Agarwal G, Ladson-Wofford SE, Reif M, Hiremath L, Carlton SG, Nahman NS Jr, Falkenhain ME, Agarwal A. Nocturnal blood pressure in treated hypertensive African Americans compared to treated hypertensive European Americans. J Am Soc Nephrol 1996; 7:2130-34.
21. Hall WD. A rational approach to the treatment of hypertension in special populations. Am Fam Physician 1999; 60: 156-62.
22. Friday GH. Antihypertensive medication compliance in African-American stroke patients: behavioral epidemiology and interventions. Neuroepidemiology 1999; 18: 223-30.
23. Lessa I, Fonseca J. Raça, Aderência ao Tratamento e/ou Consultas e Controle da Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol, 1997; 68: 443-49.
24. Lessa I. Perfil das Doenças Cardiovasculares no Brasil. In: Mion Jr, D & Nobre F, editores. Risco Cardio-vascular global. 1ª ed. S.Paulo (SP): Ed. Lemos; 1999. cap. 1.
25. Lessa I. Não adesão ao Tratamento da Hipertensão: Conseqüências para o indivíduo e para a Sociedade. In: Mion Jr, D & Nobre F. capítulo de livro em editoração.

Anexo 1

## ORIENTAÇÕES PARA MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

No exame físico do paciente, seja ele hipertenso ou não e, independentemente da raça, são essenciais para medida correta da pressão arterial:

- 1) esfigmomanômetro preferentemente de coluna de mercúrio, calibrado periodicamente, a depender da frequência do seu uso;
- 2) borracha, pera e braçadeira em perfeitas condições; disponibilidade de braçadeiras de tamanhos diferentes para atender a diferentes circunferências do braço;
- 3) ambiente: temperatura agradável, sem ruído ou trepidação;
- 4) paciente: não deve ter realizado exercício físico pelo menos uma hora antes do exame; em repouso de pelo menos 5', sentado, sem fumar, beber, ou falar durante a medida; braço nu ou com manga folgada, relaxado sobre uma mesa e à altura do coração;
- 5) braçadeira colocada dois dedos acima da dobra do cotovelo, confortável;
- 6) examinador: calmo, atento;
- 7) técnica: palpação prévia da artéria braquial; estetoscópio colocado sobre a artéria, sem prendê-lo sob a braçadeira; insuflação do manguito rapidamente até aproximadamente 20mmHg acima da possível PAS. Iniciar a desinsuflação lentamente, em velocidade constante. O primeiro ruído = PAS (fase I de Korotkoff); o desaparecimento do ruído = PAD (Fase V de Korotkoff). Utilizar a fase IV (abafamento do som) para PAD apenas quando os batimentos não desaparecerem. Nos casos de buraco auscultatório, insuflar o manguito até além do buraco, anotando a PAS no primeiro batimento detectado e não no pós buraco auscultatório. Medir a PA nos dois braços e pelo menos no início e no final do exame, se for a primeira consulta do paciente. Recomenda-se medir a PA em um dos membros inferiores.
- 8) se o paciente for obeso e não se dispuser da braçadeira apropriada, medir a PA na perna;
- 9) nunca deixar de confirmar, a curto prazo, o diagnóstico de HA, evitando os falsos positivos (HA do avental branco corresponde a cerca de 30% dos diagnosticados como hipertensos leves e de alguns classificados como hipertensos moderados).



# DIABETES MELLITUS

**Laercio Joel Franco**

*Professor Titular  
Departamento de Medicina Social  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo*



## I. Conceito

O diabetes mellitus é um distúrbio metabólico de etiologia múltipla, caracterizado por uma hiperglicemia crônica, decorrente tanto de uma deficiência de insulina, como da incapacidade da insulina exercer adequadamente seus efeitos, ou de uma combinação, em graus variáveis, dessas condições.

Após alguns anos de evolução, é freqüentemente acompanhado por danos, disfunção e falência de vários órgãos ou sistemas, como olhos, rins, coração, nervos e vasos sanguíneos.

O diabetes pode se apresentar com sintomas característicos, como sede excessiva, poliúria, borramento da visão e perda de peso. Em algumas formas mais graves, pode ocorrer cetoacidose ou estado hiperosmolar não-cetótico, que leva ao torpor, coma e, na ausência de tratamento adequado, à morte.

Entretanto, é mais freqüente os sintomas característicos do diabetes não serem acentuados, ou mesmo estarem ausentes. Antes que o diagnóstico seja estabelecido, porém, poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período.

O diabetes mellitus é um importante problema de saúde pública, pois é bastante freqüente, está associado a complicações que comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu controle e no tratamento de suas complicações.

A prevalência do diabetes no Brasil, na população adulta, é de 7,6%, com maiores coeficientes nas regiões mais industrializadas (sul e sudeste), onde a prevalência é da ordem de 10,0%. Apresenta um nítido aumento com o progredir da idade, alcançando o valor de 17,4% na faixa etária de 60 a 69 anos (1).

Estima-se que existam 6 milhões de diabéticos no Brasil, dos quais 50% desconhecem o diagnóstico, ou seja, provavelmente serão identificados no momento em que surgir uma descompensação ou uma manifestação de complicação crônica do diabetes, quando o sucesso do tratamento apresenta limitações.

Em quase todos os países, tem-se observado um aumento da prevalência do diabetes. Entre as causas aventadas, destacam-se o aumento das taxas de urbanização e industrialização, maior sedentarismo, aumento da esperança de vida da população em geral e maior sobrevivência dos pacientes diabéticos.

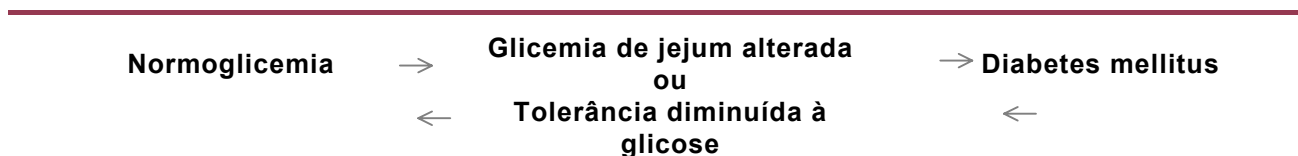
## II. Classificação

A classificação atual, proposta pela Organização Mundial da Saúde (2), envolve tanto o conceito de estágios, como de tipos de diabetes e outras categorias de hiperglicemia.

Os estágios clínicos refletem que o diabetes, independentemente da etiologia, evolui através de vários estágios durante sua história natural (Figura 1).

As pessoas que têm ou estão desenvolvendo diabetes podem ser categorizadas por estágios, mesmo na ausência de informações sobre a etiologia do processo, bem como mudar de um estágio para outro, em qualquer direção.

**Figura 1**  
**Estágios clínicos do diabetes mellitus**  
**e outras categorias de hiperglicemia.**





A concentração plasmática de glicose inferior a 110 mg/dl tem sido escolhida como “normal” de forma arbitrária, embora esses valores sejam os observados em pessoas com tolerância normal à glicose, em ários estudos populacionais.

Os estágios, representados pela glicemia de jejum alterada e pela tolerância diminuída à glicose, são referentes a um estado metabólico entre a homeostase normal da glicose e o diabetes. Não são equivalentes, pois representam diferentes anormalidades na regulação glicêmica, um para a condição de jejum e o outro para uma situação pós-prandial. Ambas são condições de maior risco para doenças cardiovasculares e evolução para o diabetes.

A classificação etiológica reflete o fato de que o defeito ou processo que desencadeia o diabetes pode ser identificável em qualquer estágio, mesmo no de normoglicemia. Pacientes com qualquer forma de diabetes podem necessitar de insulina durante alguma fase da doença. Este uso de insulina não define a origem etiológica do diabetes. A nova classificação etiológica proposta é apresentada no Quadro 1.

### Quadro 1

#### *Classificação etiológica dos distúrbios glicêmicos*

---

##### **Diabetes tipo 1**

(destruição da célula beta, geralmente levando a uma deficiência absoluta de insulina)

- auto-imune
- idiopático

##### **Diabetes tipo 2**

(varia de predominantemente insulino-resistência com relativa insulino-deficiência a predominante defeito secretório com ou sem resistência insulínica)

##### **Outros tipos específicos de diabetes**

- defeitos genéticos da função da célula beta
- defeitos genéticos na ação da insulina
- doenças do pâncreas exócrino
- endocrinopatias
- induzidos por fármacos ou agentes químicos
- formas raras de diabetes imunomediado
- outras síndromes genéticas, às vezes associadas com diabetes

#### **Diabetes Gestacional**

---

##### **A. Diabetes Tipo 1**

O diabetes tipo 1 compreende os casos que em sua maioria são primariamente decorrentes da destruição das células beta das ilhotas pancreáticas – sendo, portanto, insulinopênicos – e requerem administração de insulina exógena para sua sobrevivência. Inclui os casos que são devidos a um processo auto-imune, bem como aqueles em que não se identifica a causa da destruição das células beta. Este tipo de diabetes não inclui aquelas formas de destruição das células beta que pode ser atribuída a causas específicas, como à fibrose cística, por exemplo.

A velocidade da destruição das células beta é muito variável, sendo rápida em alguns indivíduos e lenta em outros. A forma rapidamente progressiva é comumente observada em crianças e adolescentes, porém pode ocorrer em adultos.

Alguns pacientes, particularmente crianças, podem apresentar-se com cetoacidose como a primeira manifestação da doença. Outros apresentam modesta hiperglicemia de jejum, que pode rapidamente evoluir para acentuada hiperglicemia, e mesmo cetoacidose, na presença de infecção ou stress. Ainda outros, particularmente adultos, podem manter uma função residual das células beta suficiente para prevenir cetoacidose por muitos anos, porém, evoluem para uma dependência

à insulina exógena para sua sobrevivência.

Marcadores da destruição auto-imune incluem anticorpos antiilhota, antiinsulina e antidecarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), que estão presentes em 85% a 90% dos indivíduos com diabetes tipo 1 por ocasião do diagnóstico.

Existe uma marcante variação geográfica na incidência do diabetes tipo 1, sendo maior em países do norte europeu, particularmente nos escandinavos, e menor nos asiáticos, como China e Japão (3). Na população negra, a incidência tende a ser 2 a 4 vezes menor do que a da população branca da mesma região (4).

O pico de incidência desta forma de diabetes ocorre na infância e adolescência, porém seu início pode ocorrer desde a infância até a senescência. Existe uma predisposição genética à destruição auto-imune das células beta e isto também é relacionado a fatores ambientais, ainda pouco conhecidos. Embora os pacientes com diabetes tipo 1 não sejam geralmente obesos por ocasião do diagnóstico, a presença de obesidade não é incompatível com o diagnóstico. Frequentemente podem apresentar outros distúrbios auto-imunes, como doença de Basedow-Graves, tiroidite de Hashimoto e doença de Addison, por exemplo.

## **B. Diabetes Tipo 2**

O diabetes tipo 2 compreende a forma mais comum de diabetes, correspondendo a cerca de 85% a 90% dos casos e resulta de defeitos na secreção de insulina, quase sempre com uma importante contribuição da resistência insulínica. A maioria dos casos apresenta excesso de peso, o que agrava a resistência insulínica. A obesidade abdominal é um problema maior que a obesidade periférica. As causas etiológicas do diabetes tipo 2 são desconhecidas até o presente e, provavelmente, a doença tenha uma etiologia multifatorial.

Esta forma de diabetes frequentemente permanece sem diagnóstico por vários anos, porque a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e, nos seus estágios iniciais, não é suficiente para produzir sintomas importantes. Entretanto, esses pacientes estão com maior risco de desenvolverem complicações micro e macrovasculares que, com frequência, já estão presentes por ocasião do diagnóstico.

O risco de desenvolver diabetes tipo 2 aumenta com o progredir da idade, especialmente após os 40 anos, com o sedentarismo e excesso de peso. Ocorre mais frequentemente em indivíduos com hipertensão ou dislipidemia e nas mulheres com diabetes gestacional prévio. Sua frequência varia bastante em diferentes grupos étnicos e apresenta uma importante associação com predisposição familiar. Na América do Norte e nos países do Caribe, têm-se descrito uma maior prevalência de diabetes tipo 2 na população negra, chegando a ser 1,4 vez maior que na população branca (4), diferença que não se observou na população brasileira (Figura 2).

## **C. Outros Tipos Específicos de Diabetes**

A categoria “outros tipos específicos de diabetes” inclui uma longa lista de várias formas de diabetes, decorrentes de defeitos genéticos, doenças pancreáticas, endocrinopatias, induzidas por fármacos ou produtos químicos, infecções ou associadas a outras síndromes genéticas. Corresponde a cerca de 2% a 3% do total de casos.

## **D. Diabetes Gestacional**

O diabetes gestacional é a diminuição da tolerância à glicose, de magnitude

variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Esta condição não exclui a possibilidade de que as alterações na tolerância à glicose possam anteceder a gravidez, porém não foram previamente identificadas.

As mulheres que engravidam, e que sabiam previamente ter diabetes, não têm diabetes gestacional, mas sim diabetes mellitus e gravidez.

O reconhecimento clínico do diabetes gestacional é importante porque seu tratamento com dieta e, quando necessário, insulina, e a vigilância fetal anterior ao parto, reduzem a mortalidade e morbidade perinatal associadas à sua presença. As complicações maternas associadas ao diabetes gestacional incluem uma maior frequência de hipertensão e um aumento na proporção de cesáreas. Embora muitas mulheres diagnosticadas com diabetes gestacional não desenvolvam diabetes posteriormente, uma parcela significativa terá diagnóstico, alguns anos após o parto, de diabetes tipo 1 ou, mais frequentemente, de diabetes tipo 2.

Mulheres com maior risco de apresentar diabetes gestacional incluem as mais idosas e aquelas com história prévia de alteração na tolerância à glicose ou de recém-nascido grande para a idade gestacional.

### III. Diagnóstico

O diagnóstico de diabetes é baseado na dosagem de glicose no sangue ou plasma. A hemoglobina glicada e o uso de tiras reagentes para glicemia capilar não são adequadas para o diagnóstico de diabetes, mas sim para o seu monitoramento.

O diagnóstico de diabetes em indivíduos assintomáticos nunca deverá ser feito com base em um único valor de glicemia. Nestes casos, é necessário pelo menos um teste adicional de glicemia, com valores na faixa diagnóstica de diabetes, tanto em jejum, como casual, ou após sobrecarga de glicose.

Os critérios para diagnóstico de diabetes foram recentemente revisados pela Associação Americana de Diabetes (5) e pela Organização Mundial da Saúde (2), cuja premissa básica é facilitar o diagnóstico, diminuindo a proporção de casos não diagnosticados e, assim, ter condições de prevenir as complicações crônicas do diabetes.

Pela sua praticidade, a medida da glicose plasmática em jejum é o procedimento básico empregado para o diagnóstico de diabetes. No Quadro 2 são apresentados os valores de glicemia plasmática, definidos como críticos para o diagnóstico de diabetes.

Na presença de sintomas clássicos de diabetes e evidente hiperglicemia, não existe dificuldade em se fazer o diagnóstico de diabetes, o que ocorre na maioria das pessoas com diabetes tipo 1. As dificuldades surgem com os indivíduos que apresentam pequenas elevações da glicemia e ausência de sintomas. Esses casos assumem importância na atualidade, pois foi demonstrado que um bom controle glicêmico pode retardar, ou mesmo prevenir, as complicações crônicas típicas do diabetes, além de se saber que existe um período de tempo de vários anos entre o início e o diagnóstico clínico do diabetes tipo 2. Esta é a razão para ser realizado um rastreamento mais ativo para diabetes, empregando-se o teste de tolerância à glicose (TOTG), em situações bem específicas.

O TOTG deve ser realizado no período da manhã, com pelo menos três dias prévios de dieta sem restrição de carboidratos. O teste deve ser precedido de um jejum de 8 a 14 horas e durante sua realização pode ser ingerida água, não sendo permitido, entretanto, fumar.

Após a coleta do sangue em jejum, o indivíduo deverá ingerir 75 g de glicose, dissolvida em 250 a 300 ml de água, em 5 minutos. A segunda amostra de sangue deve ser coletada duas

horas após o início da ingestão da solução de glicose. A interpretação dos resultados deverá ser de acordo com os critérios apresentados no Quadro 2.

**Quadro 2 - Valores de glicose plasmática  
para diagnóstico de diabetes e de outras categorias de hiperglicemia.**

	Glicose plasmática (mg/dl)		
	Jejum*	2 h após 75g de glicose	Casual**
<b>Diabetes mellitus</b>	≥ 126	ou ≥ 200	ou ≥ 200 (com sintomas clássicos)***
<b>Tolerância diminuída à glicose</b>	< 126	e ≥ 140 e < 200	
<b>Glicemia de jejum alterada</b>	≥ 110	e < 140 (se realizada)	

\* **Jejum** é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas.

\*\* **Glicose plasmática casual** é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo da última refeição.

\*\*\* **Os sintomas clássicos** de diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicável de peso.

**Nota: O diagnóstico de diabetes deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que exista hiperglicemia inequívoca, com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de diabetes.**

Portanto, a realização do TOTG, com sobrecarga de 75g de glicose, está indicada para o diagnóstico de diabetes, nas seguintes situações:

- glicose plasmática de jejum ≥ 110 mg/dl e < 126 mg/dl ;
- glicose plasmática de jejum < 110 mg/dl e presença de dois ou mais fatores de risco para diabetes tipo 2 (Quadro 3), nos indivíduos com idade ≥ 45 anos.

**Quadro 3 - Fatores de risco para o diabetes mellitus tipo 2.**

- **Idade ≥ 45 anos**
- **Excesso de peso**
- **História familiar de diabetes (pais, irmãos e filhos)**
- **Sedentarismo**
- **Macrossomia ou história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal**
- **Doença arterial coronariana**
- **Uso de medicação hiperglicemiante (por exemplo, corticosteróides, tiazídicos, beta-bloqueadores)**
- **Níveis baixos de HDL-colesterol ou aumentados de triglicérides**
- **Hipertensão arterial**
- **Diabetes gestacional prévio**

## IV. Tratamento

O tratamento do diabetes mellitus inclui educação em diabetes, modificações do estilo de vida (suspensão do tabagismo, aumento da atividade física, adequação do estado nutricional e reorganização dos hábitos alimentares) e, se necessário, uso de medicamentos.

O tratamento concomitante de outros fatores de risco cardiovascular é essencial para a redução da mortalidade cardiovascular.

### Os principais objetivos do tratamento do diabetes mellitus são:

- eliminar os sinais e sintomas;
- evitar as complicações agudas, tais como : cetoacidose, coma hiperglicêmico hiperosmolar e hipoglicemias;
- melhorar a qualidade de vida;
- prevenir as complicações crônicas;
- reduzir a mortalidade por diabetes.

#### A. Tratamento Nutricional

O planejamento alimentar é um ponto fundamental no tratamento do diabetes. Não se consegue atingir um bom controle do diabetes sem um plano alimentar adequado. Os objetivos específicos da terapia nutricional são: contribuir para a normalização da glicemia, diminuir os fatores de risco cardiovascular, fornecer calorias suficientes para a obtenção ou manutenção do peso corpóreo saudável, prevenir complicações agudas e crônicas do diabetes e promover saúde por meio da nutrição adequada.

O plano alimentar deve ser personalizado e adequado às condições de vida do indivíduo. Recomenda-se que os carboidratos representem de 50% a 60% do valor calórico total (VCT), as proteínas de 10% a 20% e as gorduras menos de 30%, sendo que as saturadas não deverão exceder a 10% do VCT. Os alimentos chamados de "dietéticos" não são obrigatórios na alimentação do diabético. Os adoçantes ou edulcorantes podem ser utilizados, considerando-se o seu valor calórico.

#### B. Exercícios

Os exercícios e a manutenção de uma atividade física regular possuem benefícios fisiológicos e psicológicos para todos os indivíduos. Os exercícios programados apresentam um papel importante no tratamento do diabetes.

Entre os benefícios da atividade física, destacam-se:

- prevenção ou retardo do surgimento do diabetes em indivíduos geneticamente predispostos;
- auxílio na perda de peso;
- redução da resistência insulínica, podendo necessitar diminuição da dose ou mesmo diminuição das necessidades de medicamentos;
- diminuição do risco cardiovascular.

#### C. Educação

A educação em diabetes é essencial para o sucesso do tratamento. Todo indivíduo com diabetes e seus familiares deveriam ter conhecimentos sobre :

- o que é diabetes;
- tipos e objetivos do tratamento;
- necessidades nutricionais individuais e como planejá-las;
- tipos de insulina, suas ações e indicações, técnicas de aplicação, rotação dos locais de injeção e reutilização de seringas;

- tipos de antidiabéticos orais, ações e indicações;
- efeitos da ingestão de alimentos, exercícios, stress e medicações antidiabéticas sobre a glicemia;
- como proceder em emergências (hipoglicemia, hiperglicemia, doença intercorrente);
- sinais, sintomas e principais problemas associados ao diabetes;
- automonitorização e controle domiciliar, significado dos resultados e ações a serem executadas;
- cuidados com os pés para prevenção de lesões;
- medidas preventivas de complicações crônicas;
- existência de associações de suporte ao diabetes na comunidade.

#### D. Tratamento Medicamentoso

As medicações antidiabéticas disponíveis podem ser orais (sulfoniluréias, biguanidas, acarbose, glinidas e glitazonas) e injetáveis (insulina).

As medicações orais são particularmente empregadas no diabetes tipo 2. Os antidiabéticos orais não devem ser utilizados durante a gestação. O mecanismo de ação de cada grupo de medicação é diferente, podendo ser assim resumido :

**Sulfoniluréias** – estimulam as células beta pancreáticas a secretar insulina, sendo portanto ineficazes em pacientes nos quais ocorreu importante destruição dessas células, como no diabetes tipo 1.

**Biguanidas** – a metformina é a biguanida de escolha; aumenta a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos (muscular) e principalmente no fígado. A redução da glicemia provocada pela metformina se deve especialmente à diminuição da produção hepática de glicose.

**Acarbose** – é um inibidor de alfa-glicosidases intestinais, retardando a absorção de carboidratos e, conseqüentemente, a entrada de glicose na circulação. Isto permite que a célula beta, com menor capacidade de produção de insulina, tenha mais tempo para secretá-la e metabolizar a glicose absorvida.

**Glinidas** – são derivados do ácido benzóico ou da D-fenilalanina; estimulam a secreção de insulina na presença de glicose, ligando-se a receptores na célula beta pancreática, diferentes dos das sulfoniluréias.

**Glitazonas** – atuam aumentando a sensibilidade à ação da insulina no tecido muscular, hepático e adiposo. Desta forma, favorecem o consumo de glicose pelos tecidos periféricos (muscular e adiposo) e diminuem a produção hepática de glicose.

Nos pacientes com diabetes tipo 2, em que não houve indicação de insulina e ainda não se conseguiu atingir os níveis desejáveis de controle metabólico, após 2 a 3 meses de um planejamento alimentar e exercícios físicos, deve-se iniciar medicamentos orais: metformina, acarbose ou sulfoniluréia. A escolha do tipo de medicamento deve levar em consideração o nível da glicemia e da hemoglobina glicada do paciente, a ação antidiabética do medicamento, a idade do paciente, o efeito sobre o peso corpóreo, as possíveis reações adversas e contra-indicações. Se a monoterapia com um desses três tipos de medicamentos não atingir o controle glicêmico desejado, adiciona-se um segundo agente. A maioria dos diabéticos tipo 2 irá necessitar de mais de um medicamento para atingir os níveis desejáveis de controle glicêmico. As glinidas e glitazonas foram recentemente introduzidas em nosso meio e, embora apresentem efeitos significativos na redução dos níveis glicêmicos, são ainda pouco usadas pelo seu elevado custo.

O tratamento com insulina é necessário nas seguintes condições:

- Diabetes tipo 1, em que a insulina exógena sempre é necessária;
- Diabetes tipo 2, por ocasião de cirurgias, acidentes e infecções graves, em que o seu uso é geralmente temporário;



- Diabetes gestacional ou gestante diabética, quando apenas a dieta não foi suficiente para o bom controle;
- Ocorrência de falência aos antidiabéticos orais;
- Contra-indicações aos antidiabéticos orais;

As insulinas são classificadas, quanto à origem, em animais, suína e mista (suína e bovina) e humanas (obtidas por tecnologia do DNA recombinante ou por modificação enzimática da insulina suína).

Quanto ao tempo de ação, as insulinas são classificadas em ultra-rápidas (LIS-PRO), rápidas (Regular), intermediárias (Lenta e NPH) e ultralenta. As insulinas são utilizadas pela via subcutânea, sendo que as insulinas rápidas e ultra-rápidas também podem ser utilizadas por via endovenosa, em situações específicas (cirurgias, comas, por exemplo).

As insulinas de ação ultra-rápida e rápida podem ser aplicadas separadamente ou associadas às de ação intermediária.

As insulinas comercializadas no Brasil são apresentadas na concentração de 100 unidades por mililitro (100 U).

Os pacientes com diabetes tipo 1 geralmente necessitam, no mínimo, duas injeções diárias de insulina de ação intermediária. Vem ganhando ênfase o esquema com doses múltiplas, ou seja, três aplicações diárias de insulina de ação rápida ou ultra-rápida (antes das refeições) e uma aplicação de insulina de ação intermediária ou ultralenta ao deitar.

O uso de insulina nos pacientes com diabetes tipo 2 pode ser, inicialmente, por meio de um tratamento combinado, ou seja, antidiabéticos orais durante o dia e insulina de ação intermediária ou ultralenta ao deitar. Quando não se obtiver um bom controle com a terapia combinada, recomenda-se manter apenas a insulina, em pelo menos duas aplicações diárias (2/3 da dose diária pela manhã e 1/3 da dose ao deitar).

### V. Complicações Agudas

As principais complicações agudas do diabetes mellitus são a cetoacidose, o coma hiperosmolar não-cetótico, a acidose láctica e a hipoglicemia.

A cetoacidose diabética é uma das formas extremas de descompensação diabética, acomete geralmente diabéticos tipo 1. As principais causas da cetoacidose diabética, que se superpõem à insulinoopenia, são as infecções, interrupção ou inadequação do tratamento, pancreatite aguda e infarto agudo do miocárdio. Cerca de 30% dos casos de cetoacidose ocorrem em pacientes sem o diagnóstico prévio de diabetes (5).

O coma hiperosmolar não-cetótico é também uma das formas extremas de descompensação diabética, acometendo porém os indivíduos com diabetes tipo 2, que têm certa reserva pancreática de secreção insulínica. É também importante na sua gênese um certo grau de comprometimento basal da função renal, próprio da faixa etária mais avançada, quando incide mais. É uma situação grave, com letalidade superior a 50%.

A acidose láctica pode ocorrer tanto em pacientes com diabetes tipo 1 quanto naqueles com o tipo 2. Pode ocorrer espontaneamente; porém, em geral, é precipitada por choque hemodinâmico, abuso de álcool ou uso inadequado de biguanidas. É um quadro muito grave com alta letalidade.

A hipoglicemia é a complicação aguda mais freqüente e acomete tanto pacientes com diabetes tipo 1 como os com tipo 2. Geralmente está associada ao tratamento insulínico (dose excessiva ou alimentação inadequada), mas pode ocorrer por excesso de exercício ou por uso de sulfoniluréia. Outras causas são as interações medicamentosas com os antidiabéticos. O quadro clínico da hipoglicemia consiste de sintomas relativos à neuroglicopenia (alterações do comportamento, do sensório, coma, convulsões) e à reação neurovegetativa adrenérgica (sudorese, tremores, taquicardia, sensação de fome intensa).

## VI. Complicações Crônicas

Atualmente, grande parte da morbidade e mortalidade associadas ao diabetes são referentes às suas complicações crônicas.

As complicações crônicas do diabetes podem ser divididas em três grupos principais: microangiopatias, macroangiopatias e neuroangiopatias.

### A. Microangiopatia

A microangiopatia é uma alteração característica dos capilares e se manifesta clinicamente através da retina (retinopatia diabética) e dos rins (nefropatia diabética).

A retinopatia diabética tem início em torno do quinto ano de duração do diabetes, sendo que no diabetes tipo 2 pode estar presente por ocasião do diagnóstico. Cerca de 50% dos pacientes diabéticos apresentam algum grau de retinopatia, após 10 anos de doença.

A retinopatia diabética é atualmente a principal causa de cegueira adquirida, na maioria dos países. Favorecem o desenvolvimento da retinopatia a duração do diabetes, mau controle metabólico, hipertensão arterial, presença de nefropatia diabética, tabagismo e gravidez.

A nefropatia diabética é a principal causa de morte prematura em pacientes diabéticos, geralmente através da uremia e doença cardiovascular.

É uma condição que apresenta vários estágios de desenvolvimento e necessita vários anos para se manifestar clinicamente. No diabetes tipo 1, cerca de 30% a 40% dos pacientes irão desenvolver nefropatia, num período de 10 a 30 anos após o início da doença; no diabetes tipo 2, após 20 anos de diagnóstico, 5% a 6% dos pacientes apresentam nefropatia.

A nefropatia diabética pode ser dividida em quatro estágios :

- incipiente ou subclínica;
- clínica ou manifesta;
- avançada e
- doença renal terminal.

A fase incipiente, caracterizada por um aumento na excreção urinária de albumina, chamada de microalbuminúria, às vezes é acompanhada de hipertensão, e pode ser reversível com a melhora do estado metabólico e controle da hipertensão arterial. As demais fases são irreversíveis.

A fase de doença renal terminal frequentemente requer tratamento dialítico ou transplante de rins. Atualmente, o diabetes mellitus é responsável por 1/3 dos pacientes com doença renal terminal. No diabetes tipo 2, a doença renal terminal é 4 vezes mais freqüente em negros do que em brancos; no diabetes tipo 1, a freqüência é semelhante em brancos e negros (4).

São considerados fatores predisponentes para a nefropatia diabética a duração do diabetes, hipertensão arterial, mau controle glicêmico, raça negra e história familiar de hipertensão arterial.

### B. Macroangiopatia

É decorrente do processo aterosclerótico, sendo a complicação crônica do diabetes mais freqüente. É responsável por 75% dos óbitos de pacientes diabéticos, ou seja, 2 a 3 vezes mais freqüente do que nas pessoas que não têm diabetes.

O tabagismo, hipertensão arterial e dislipidemia aumentam o risco de doença coronariana, de forma semelhante aos não diabéticos, porém mais intensa.

A macroangiopatia pode se apresentar sob as seguintes formas:

- cardiopatia isquêmica (angina, infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca, morte súbita);
- doença cerebrovascular e
- doença arterial periférica.

Contrastando com os não-diabéticos, a cardiopatia isquêmica aparece mais precocemente nos indivíduos com diabetes, afetando igualmente homens e mulheres, e apresenta maior letalidade. Às vezes pode ser assintomática, o que dificulta o seu diagnóstico e tratamento adequado.



A doença cerebrovascular pode se manifestar por um quadro de ataque isquêmico transitório ou definitivo. Em pacientes idosos, pode ocorrer quadro demencial, decorrente de múltiplos infartos cerebrais.

O risco de ocorrer a doença cerebrovascular, como o de vir a falecer em decorrência desta, é de 2 a 2,5 vezes maior nos indivíduos com diabetes mellitus.

### C. Neuropatia

A frequência da neuropatia diabética varia de 5% a 80% dos pacientes diabéticos, de acordo com os critérios utilizados para o seu diagnóstico.

Do ponto de vista clínico, pode ser classificada em periférica e autonômica.

A neuropatia periférica mais comum é a simétrica bilateral, em "meia bota", nos membros inferiores. A diminuição da sensibilidade dolorosa e térmica é o principal fator no desenvolvimento de úlceras e deformidades articulares.

A neuropatia autonômica geralmente é acompanhada pela neuropatia periférica. Sua importância reside na alteração do prognóstico do paciente, pois pode indicar um coeficiente de letalidade de 15% a 20% nos 5 anos seguintes. As manifestações mais comuns são: hipotensão postural, taquicardia sinusal fixa, infarto do miocárdio indolor ou atípico, gastroparesia, diarreia noturna, bexiga neurogênica, impotência sexual, hipersudorese associada à alimentação e perda da capacidade de reconhecer os sintomas de hipoglicemia.

A sobreposição da doença vascular periférica com a neuropatia periférica facilita processos infecciosos, gangrena e a necessidade de amputações de membros inferiores.

## VII. Diabetes Mellitus na População Negra

Recentemente tem-se chamado a atenção para a importância que o diabetes mellitus assume como problema de saúde em determinados grupos étnicos.

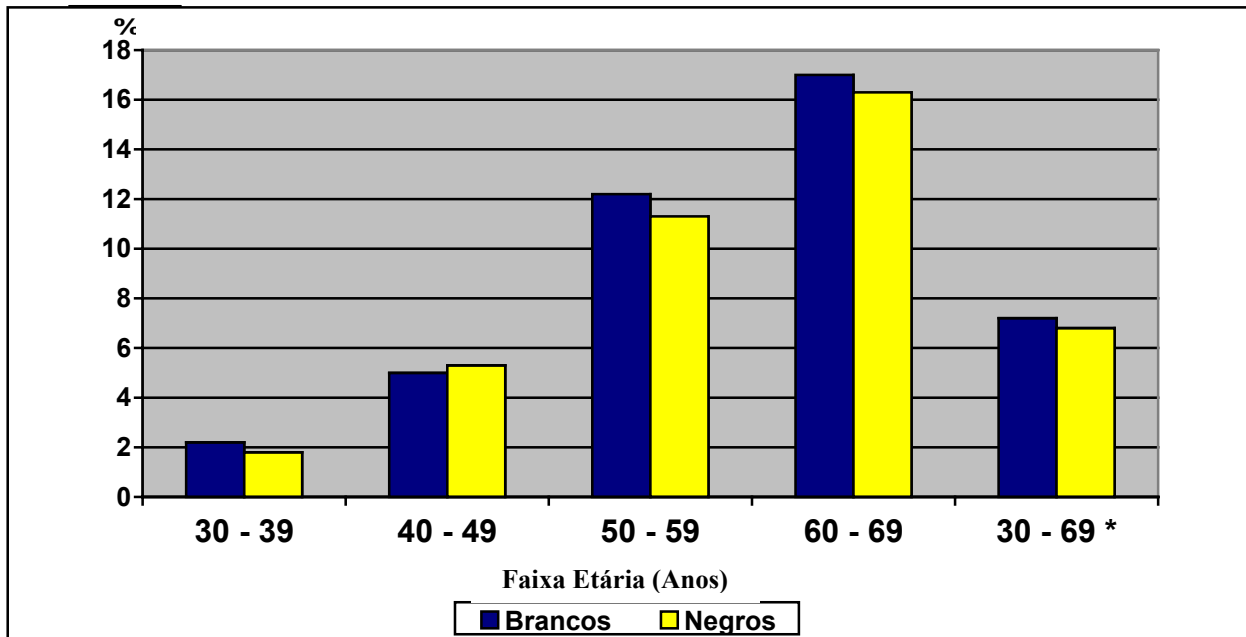
Na população adulta, os coeficientes de prevalência do diabetes tem alcançado cifras da ordem de 40% em grupos indígenas norte-americanos e de 20% na população de origem japonesa, tanto nos EUA, como no Brasil (7). Na população negra, há evidências de que a frequência do diabetes está aumentando mais do que na população branca, tendo triplicado nos últimos 30 anos, enquanto apenas duplicou na população branca. Atualmente, nos EUA, a prevalência de diabetes é 1,4 vezes maior entre os negros do que em brancos. Essa maior prevalência é referente ao diabetes tipo 2. Quanto ao tipo 1, a incidência tende a ser de 2 a 4 vezes menor do que na população branca (4).

No Brasil, em estudo populacional realizado entre 1987-1989, na população entre 30-69 anos de idade, não foram observadas diferenças na prevalência de diabetes entre negros e brancos (1), conforme pode ser observado na Figura 2. Deve ser salientado que no Brasil não existe uma rígida separação entre os indivíduos por cor, aliada a uma elevada taxa de miscigenação e percepção de cor influenciada por aparência física, prestígio social e tipo regional de sociedade, por exemplo.

Nesse estudo, observou-se que a população negra tinha menor escolaridade e menor frequência de diagnóstico prévio de diabetes, possivelmente traduzindo diferenças socioeconômicas importantes entre os negros e os brancos, que reflete no acesso a serviços de saúde. Além disso, foi observado que a obesidade era mais frequente entre os negros do que nos brancos (40% vs. 36%,  $p < 0,05$ ), com a menor diferença no grupo etário mais jovem, ou seja 30-39 anos (35% em negros e 20% em brancos), evidenciando a maior frequência de um importante fator de risco para o diabetes e doença cardiovascular, em idade mais precoce, entre os negros (8).

Outro fator que diferenciou o diabetes da população negra do da branca foi a menor frequência da existência de história familiar de diabetes entre os negros do que entre os brancos (19,4% e 26,7% para homens, e 22,2% e 31,5% para mulheres, respectivamente), conforme se observa na Figura 3. Essa menor frequência provavelmente decorra de uma menor esperança de vida, maior número de desagregação familiar e dificuldades no acesso a serviços de saúde entre os negros, do que propriamente a diferenças étnicas.

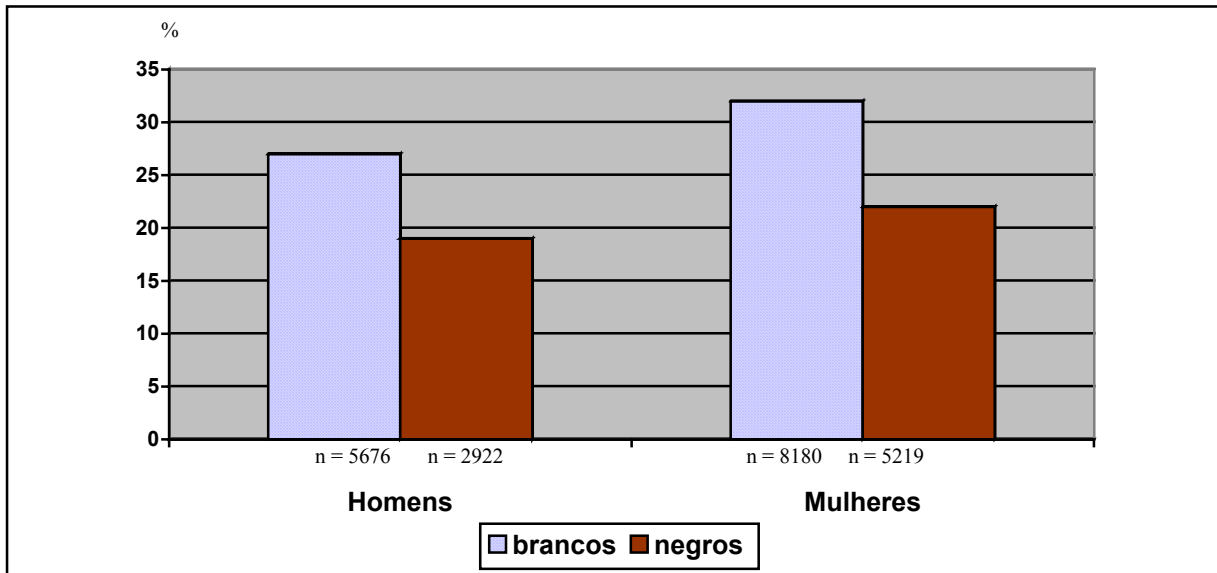
**Figura 2**  
Prevalência de diabetes mellitus na população brasileira, por faixa etária e cor.



Ajustado por idade, segundo o Censo Brasileiro de 1980

Fonte: Franco, L.J : Diabetes in Brazil - a review of recent survey data.  
Ethnicity & Disease. 1992; 2: 158-175.

**Figura 3**  
História familiar de diabetes mellitus na população brasileira, por sexo a cor.



Fonte: Franco, L.J : Diabetes in Brazil - a review of recent survey data.  
Ethnicity & Disease. 1992; 2: 158-175.

Dados norte-americanos mostram que, além da maior prevalência de obesidade em negros, esta é principalmente do tipo troncular, caracterizando esta população como de maior risco para o desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares (9).

Dados sobre freqüência de complicações crônicas do diabetes, comparando a população negra com a branca, são limitados e as informações existentes apontam para uma maior freqüência na população negra. Este excesso tem sido atribuído a maior coeficiente de hipertensão e maior freqüência de controle metabólico inadequado.

A retinopatia diabética é duas vezes mais prevalente em negros com diabetes do que em brancos.

A nefropatia diabética é cerca de quatro vezes mais freqüente em negros, porém a sobrevida de pacientes negros com doença renal terminal é maior do que a dos pacientes diabéticos brancos.

A incidência de amputações de membros inferiores apresenta um excesso de 20% entre os negros em relação aos brancos. Embora se observe que a freqüência de fatores de risco cardiovascular é maior entre os negros com diabetes, a prevalência de doença cardiovascular é maior nos pacientes brancos.

Muito dos fatores que influenciam a freqüência de complicações do diabetes em negros, e contribuem para o excesso de morbidade, são passíveis de intervenção. O atraso no diagnóstico e tratamento das complicações pode aumentar a chance de formas mais severas de morbidade e de incapacitações.

A hipertensão arterial é um fator de risco de grande importância para o surgimento das complicações micro e macrovasculares do diabetes e parece ser mais freqüente em negros do que em brancos com diabetes (10).

Dados epidemiológicos sobre o impacto do diabetes na população negra sugerem algumas necessidades, como :

- 1- identificação de fatores responsáveis pela maior freqüência de diabetes tipo 2 nessa população, em vários países;
- 2- investigação das causas que expliquem os maiores coeficientes de morbidade e mortalidade por diabetes em negros;
- 3- conhecimento das razões para a maior prevalência de fatores de risco associados ao diabetes em negros;
- 4- aumento da conscientização da comunidade negra sobre a importância do diabetes mellitus como problema de saúde.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Malerbi, DA and Franco, LJ on behalf of the Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence: multicenter study on the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 1992;15 (11): 1509-16.
2. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva; 1999.
3. World Health Organization. Prevention of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report; 1994. Series 844, Geneva.
4. Tull, ES and Roseman, JM. Diabetes in African Americans. In: Harris, MI, editor. *Diabetes in America*. US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD. NIH Publication nº 95-1468, 2<sup>nd</sup> edition; 1995. p.613-29.
5. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97,.
6. Franco, LJ. Diabetes in Brazil : a review of recent survey data. *Ethnicity & Disease* 1992; 2: 158-75.
7. Ministério da Saúde. Manual de Diabetes. Brasília: Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, Divisão de Doenças Crônico-Degenerativas;. 1990.
8. Franco, LJ on behalf of the Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Diabetes in Japanese-Brazilians: influence of the acculturation process. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 24 (Suppl.): S51-S57.
9. Harris, MI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in black and white Americans. *Diabetes Metabolism Reviews* 1990; 6: 71-90.
10. Horan, MJ and Lenfant, CJM. Hypertension in Blacks : Future research direction. *Ethnicity & Disease* 1992; 2: 115-19.

# SÍNDROMES HIPERTENSIVAS NA GRAVIDEZ

Istênio Fernandes Pascoal  
Ex-Professor Substituto do Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Universidade de Brasília



## I. Introdução

Duas formas principais de hipertensão arterial podem complicar a gravidez: pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica, que ocorrem individualizada ou associadamente (pré-eclâmpsia sobreposta).

Hipertensão arterial crônica se refere à hipertensão de qualquer etiologia (primária, em 90% dos casos), que está presente antes da gravidez ou da vigésima semana de gestação. A denominação "crônica" é utilizada meramente para fazer oposição semântica à natureza súbita e reversível da pré-eclâmpsia .

Pré-eclâmpsia, ou doença hipertensiva específica da gravidez, é uma doença hipertensiva peculiar à gravidez humana, que ocorre principalmente em primigestas após a vigésima semana de gestação, mais freqüentemente próximo ao termo. Envolve virtualmente cada órgão e sistema do organismo e é a principal causa de morbidade e de mortalidade, tanto materna quanto fetal.

Uma impressão não confirmada é que mulheres afro-descendentes são mais susceptíveis ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia do que mulheres caucasianas e essa noção tem sido atribuída tanto às diferenças de classe social como à diversidade étnica propriamente. Entretanto, Mengert (1) reviu sua ampla experiência em três diferentes centros médicos norte-americanos e concluiu que não há diferença racial na incidência de pré-eclâmpsia. Em outro estudo, 8% das mulheres eclâmpicas eram afro-americanas, porém, igualmente, apenas 8% dos partos haviam sido realizados em mulheres afro-americanas. Como a prevalência de hipertensão arterial crônica em mulheres afro-americanas é maior do que em pacientes brancas, o diagnóstico diferencial errôneo entre pré-eclâmpsia e hipertensão arterial crônica parece ser o responsável pela idéia de que mulheres afro-descendentes são mais susceptíveis à pré-eclâmpsia.

## II. Hipertensão Arterial Crônica

A prevalência de hipertensão em mulheres na fase reprodutiva pode ser tão alta quanto 25% em caucasianas e 30% na raça negra, e aumenta com a idade (2). A hipertensão, portanto, é um importante fator de risco cardiovascular nesta população e tem implicações importantes para a evolução da gravidez. Estima-se que 2% a 5% (3) de todas as gestações são complicadas por hipertensão crônica e esta incidência é ainda maior em áreas urbanas industrializadas, onde as mulheres engravidam mais tardiamente.

### A. Diagnóstico

Quando a hipertensão é claramente documentada antes da concepção, o diagnóstico de hipertensão crônica durante a gravidez é simples e inquestionável. É também o diagnóstico mais provável quando a hipertensão está presente antes da vigésima semana de gestação, embora casos isolados de pré-eclâmpsia antes deste período tenham sido relatados, particularmente na presença de mola hidatiforme.

As dificuldades diagnósticas aumentam quando mulheres grávidas com formas leves de hipertensão crônica se apresentam para o acompanhamento pré-natal já no segundo trimestre da gestação, após terem experimentado a redução pressórica "fisiológica" associada à gravidez. Estas mulheres são inicialmente consideradas normotensas e, posteriormente, quando a pressão se eleva no terceiro trimestre, são erroneamente diagnosticadas como pré-eclâmpicas. Porém, como 15% a 25% das mulheres com hipertensão crônica desenvolvem pré-eclâmpsia sobreposta, há uma grande limitação para se diagnosticar hipertensão crônica nestas condições. Em outras ocasiões, pacientes com hipertensão crônica bem documentada antes da gravidez apresentarão níveis pressóricos normais durante toda a gestação, apenas retornando aos valores pré-gestacionais após o parto. Assim, uma compreensão das alterações fisiológicas induzidas pela gravidez é essencial para o correto diagnóstico e tratamento da hipertensão crônica.

## **B. Efeitos da hipertensão crônica sobre a mãe**

Ainda há considerável debate a respeito dos riscos maternos e fetais associados com hipertensão crônica e isto se deve, em boa medida, à dificuldade em se distinguir corretamente pacientes com hipertensão crônica não complicada daquelas com pré-eclâmpsia sobreposta. Enquanto há poucas dúvidas de que a gestação em mulheres com hipertensão crônica que desenvolvem pré-eclâmpsia sobreposta apresentam maior morbimortalidade perinatal, os riscos maternos e fetais em mulheres grávidas com hipertensão crônica não complicada são menos claros.

Algumas pacientes desenvolverão hipertensão acelerada durante a gravidez, com repercussão em órgãos-alvo, como coração, cérebro e rins, embora na ausência de pré-eclâmpsia isto seja extremamente raro. Exceção podem ser as raras mulheres com hipertensão grave antes da concepção, freqüentemente portadoras de hipertensão secundária.

O descolamento prematuro de placenta, que pode causar hemorragia materna fatal, ocorre três vezes mais em mulheres com hipertensão crônica do que em normotensas. Algumas mulheres com hipertensão crônica secundária à doença renal ou colagenose podem apresentar deterioração irreversível da função renal no curso da gravidez. No caso específico de lúpus eritematoso sistêmico, pode haver complicações de vários órgãos, independentemente do desenvolvimento de pré-eclâmpsia sobreposta.

## **C. Hipertensão crônica com pré-eclâmpsia sobreposta**

Como discutido acima, hipertensão crônica é reconhecida como um fator de risco para a pré-eclâmpsia. Embora varie dependendo dos critérios diagnósticos, etiologia (primária vs. secundária), duração e intensidade da hipertensão, a incidência média de pré-eclâmpsia sobreposta é de aproximadamente 25% das pacientes com hipertensão arterial crônica.

Uma questão intrigante é por que mulheres com hipertensão crônica têm um risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Há poucos estudos avaliando isto, mas tem sido sugerido que mulheres sob risco de pré-eclâmpsia apresentam anormalidades genéticas, bioquímicas e metabólicas semelhantes a pacientes com hipertensão primária. Esta lista inclui a alta incidência de polimorfismo no gene do angiotensinogênio, obesidade, hipertrigliceridemia e resistência à insulina. Tais observações aumentam a possibilidade de que a gênese da pré-eclâmpsia sobreposta em mulheres grávidas hipertensas pode estar mais relacionada aos distúrbios metabólicos e genéticos que levam à hipertensão do que à elevação pressórica *per se*.

## **D. Efeitos da hipertensão crônica sobre a evolução fetal**

A mortalidade perinatal é maior em gestações associadas com hipertensão crônica do que em gestações normais (risco relativo de 2,3). Entretanto, este excesso se deve, primariamente, à pré-eclâmpsia sobreposta. O risco relativo de morte perinatal tem sido estimado em 3,6 em mulheres com pré-eclâmpsia sobreposta, em comparação com aquelas com hipertensão crônica não complicada. Partos prematuros são mais comuns em hipertensas crônicas, mas apenas se houver pré-eclâmpsia sobreposta. Restrição ao crescimento fetal é mais freqüente na hipertensão crônica quando se sobrepõe à pré-eclâmpsia (11% vs. 35%). Um risco não quantificado ao bem-estar fetal em mulheres com hipertensão crônica é a exposição intra-útero a drogas anti-hipertensivas, embora a metildopa tenha sido considerada segura para o feto e, por isso, permaneça a opção preferencial para o tratamento da hipertensão durante a gravidez.

## **E. Hipertensão arterial crônica e gravidez na população afro-descendente**

Sendo a hipertensão arterial crônica mais freqüente em mulheres negras do que em brancas e constituindo, *per se*, um importante fator de risco para a pré-eclâmpsia, as conseqüências para a mãe e para o feto são, coletivamente, piores na população de mulheres negras do que na de mulheres brancas. Individualmente, entretanto, uma mulher negra com o diagnóstico de hipertensão

crônica tem a mesma probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia sobreposta do que uma mulher branca com o mesmo diagnóstico.

O rastreamento de hipertensão crônica no acompanhamento pré-natal deve ser feito com ainda maior ênfase em mulheres negras, para se identificar mais precocemente as hipertensas crônicas, embora ainda não seja possível prever nem prevenir o desenvolvimento subsequente de pré-eclâmpsia sobreposta.

### III. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia caracteriza-se pelo desenvolvimento gradual de hipertensão, proteinúria, edema generalizado e, às vezes, alterações da coagulação e da função hepática. A sobreveniência de convulsão define uma forma grave, chamada eclâmpsia. Em mulheres nulíparas, a incidência de pré-eclâmpsia é de aproximadamente 6% nos países desenvolvidos e 2 ou 3 vezes maior em países subdesenvolvidos. Apesar de sua complexidade clínica e natureza potencialmente grave, a pré-eclâmpsia e a forma mais comum de hipertensão "curável" e é inteiramente reversível com a interrupção da gravidez. Embora a causa da pré-eclâmpsia ainda esteja por ser determinada, estudos recentes sugerem que seu caráter multissistêmico pode refletir intensa disfunção da célula endotelial.

#### A. Genética da pré-eclâmpsia

A susceptibilidade da mulher grávida à pré-eclâmpsia tem um componente genético definido. A incidência em mães, filhas e irmãs é 2 a 5 vezes maior do que em sogras, noras e população controle (4). Dois modelos genéticos se adequam aos dados obtidos dos três maiores estudos: modelo recessivo simples, com os genes agindo na mãe, e um modelo de um gene dominante com 50% de penetrância, novamente agindo na mãe. Há também evidências de um componente genético fetal. Entretanto, a ausência de concordância mostrada por gêmeos monozigotos é melhor explicada por um modelo envolvendo penetrância mais reduzida.

#### B. Fatores de risco

A pré-eclâmpsia ocorre mais freqüentemente durante a primeira gestação, sendo ocasional seu desenvolvimento em gestações subsequentes a uma gravidez normal, ou mesmo após um abortamento tardio. Há evidências de que fatores imunológicos relacionados a antígenos do esperma paterno são importantes na gênese da pré-eclâmpsia. Embora primigrávidas jovens apresentem maiores riscos, multigrávidas com um novo parceiro têm alta incidência de pré-eclâmpsia. Por outro lado, a duração da coabitação antes da concepção se relaciona inversamente com o risco de pré-eclâmpsia, sugerindo que prolongada exposição materna a antígenos do esperma paterno confere proteção (4). Pré-eclâmpsia também está associada com a idade materna, aumentando sua incidência em mulheres acima de 35 anos. Hipertensão arterial crônica, nefropatia, diabetes mellitus, gemelaridade, hidropisia fetal e mola hidatiforme igualmente aumentam os riscos de pré-eclâmpsia. Mulheres fumantes aparentemente têm menor risco de desenvolver pré-eclâmpsia, mas quando a desenvolvem o prognóstico é pior do que em não fumantes.

#### C. Aspectos fisiopatológicos

A hipertensão da pré-eclâmpsia é caracteristicamente lábil e apresenta uma tendência à reversão do ritmo circadiano normal da pressão arterial, ou seja, intensificação dos níveis pressóricos à noite, ao invés da queda noturna habitual (5).

A lesão renal da pré-eclâmpsia pode ser responsável pela aumentada excreção urinária de proteínas, bem como pela diminuição na filtração glomerular e no clearance de ácido úrico, este causando a característica hiperuricemia. Desde que o ritmo de filtração glomerular e o clearance de ácido úrico aumentam normalmente durante a gravidez, níveis séricos de creatinina e ácido úrico superiores a 0,9 e 5 mg/dl, respectivamente, são considerados anormais em mulheres grávidas e requerem avaliação complementar (6). A excreção renal de sódio diminui na pré-eclâmpsia, causando retenção hidrossalina, embora formas graves da doença possam ocorrer na ausência de



edema. Diminuição do número de plaquetas e dos níveis de antitrombina III podem preceder à expressão clínica da pré-eclâmpsia (7).

Pode-se assumir que a pré-eclâmpsia é uma doença generalizada, sendo a hipertensão apenas uma de suas manifestações. Observam-se lesões em vários órgãos, incluindo cérebro, fígado e coração. Há também diminuição na perfusão placentária, o que responde, em parte, pela aumentada incidência de retardo de crescimento intrauterino e de perda fetal. A restrição ao fluxo placentário provavelmente se deve ao estreitamento dos vasos deciduais, por uma lesão específica chamada "aterose". Na gravidez normal, as artérias espiraladas (ramos da artéria uterina) são invadidas pelo trofoblasto, o qual destrói a musculatura, transformando-as em um conduto praticamente sem resistência. Este processo se completa em torno da 20<sup>a</sup> a 22<sup>a</sup> semana de gestação. Alguns autores admitem que uma falha nesta seqüência de eventos, com posterior defeito da conformação estrutural da placenta, contribui criticamente na etiologia e/ou na amplificação das repercussões fetais da pré-eclâmpsia.

#### **D. Endotélio, gravidez normal e pré-eclâmpsia**

Devido à ausência de um modelo animal adequado de pré-eclâmpsia e às limitações para se realizar estudos durante a gravidez humana, existe escassez de informações sobre a modulação endotelial da função vascular na pré-eclâmpsia, embora algumas avaliações da habilidade de relaxamento vascular em mulheres grávidas normotensas ou pré-eclâmplicas têm consistentemente sugerido extensa disfunção endotelial na pré-eclâmpsia. O endotélio vascular elabora uma miríade de moléculas vasoativas, que contribui criticamente para a regulação do tonos, da permeabilidade e da coagulação vasculares, e cujas ações ou concentrações tendem a se alterar em direções opostas durante a gravidez normal ou pré-eclâmpsia. Assim, a produção relativa de vasoconstritores mediados pelo endotélio, tais como endotelina e tromboxane A<sub>2</sub>, parece aumentar durante a pré-eclâmpsia, enquanto a de vasodilatadores, como os fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs – **Endothelium-Derived Relaxing Factors**), parece diminuir, ambas comparadas com a gravidez normal, indicando que uma função endotelial alterada pode ser de significativa importância fisiopatológica na pré-eclâmpsia. Em uma série de experimentos, examinamos a modulação endotelial da reatividade microvascular na gravidez normal e hipertensiva em modelos experimentais e em seres humanos, com particular atenção na fisiopatologia vascular da pré-eclâmpsia, que atestam o envolvimento endotelial na fisiologia da gravidez normal e na fisiopatologia da pré-eclâmpsia (8,9,10).

#### **E. Pré-eclâmpsia na população afro-descendente**

O conceito antigo da diferença de raças na prevalência da pré-eclâmpsia já não ocupa lugar em sua epidemiologia atual. A realidade é que a doença hipertensiva crônica é mais freqüente na raça negra, o que é o único fator interveniente. Saftlas e colaboradores, em análise de oito anos (1978 a 1986), determinaram a posição da raça na epidemiologia da pré-eclâmpsia (11). A figura 1 mostra claramente que, com o decorrer do tempo, a diferença entre a raça branca e negra foi diminuindo, chegando a 1986 com cifras sem significância estatística. Aparentemente, é a incidência em negras que vem sofrendo queda, com estabilidade entre brancos. Uma interpretação alternativa é que o diagnóstico foi se tornando mais acurado ao longo deste período de observação e muitas pacientes da raça negra com hipertensão crônica, entre as quais a incidência é efetivamente maior, deixaram de ter o diagnóstico equivocado de pré-eclâmpsia.

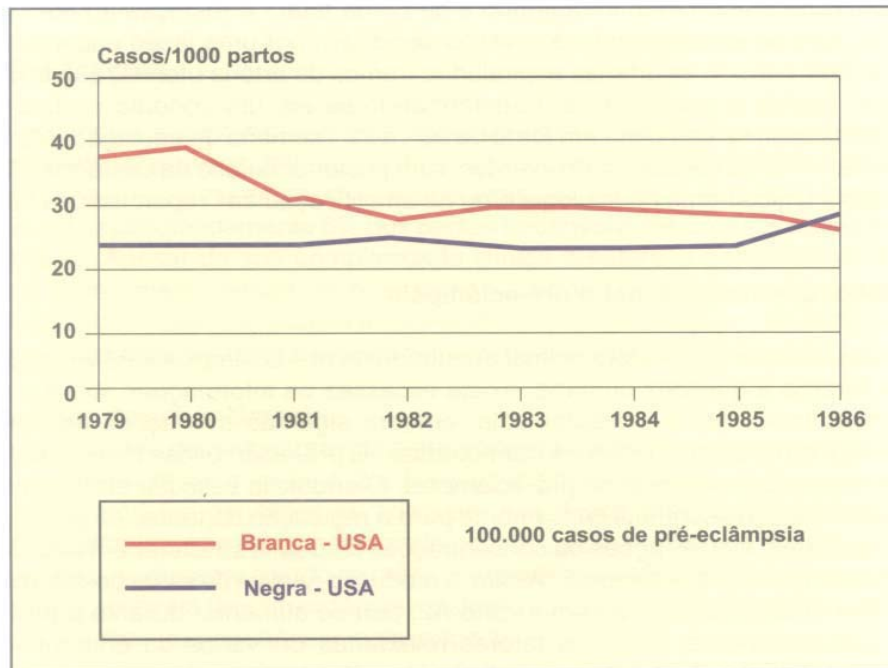
### **IV. Aspectos Terapêuticos**

#### **A. Hipertensão Arterial Crônica**

Durante a gravidez, a abordagem não-farmacológica da hipertensão arterial, embora discutível, consiste na restrição genérica das atividades. Estratégias como perda de peso e exercícios não são recomendadas durante a gravidez, mas se uma mulher é obesa e está planejando uma

**Figura 1**

Coefficientes de incidência de pré-eclâmpsia (por 1.000 partos), nos Estados Unidos, por ano, de mulheres brancas e negras - 1979 a 1986.



Fonte: Saftlas e col., 1990

gravidez, redução de peso antes da gravidez é desejável. Restrição de sódio é controversa, embora deva ser mantida em mulheres que tenham se beneficiado desta medida antes da gravidez. Desde que a supervisão médica seja estreita, a monitorização da pressão arterial em casa pode ajudar para seu efetivo controle.

Se a decisão é feita para diminuir a pressão arterial com medicação anti-hipertensiva, é necessário considerar tanto sua eficácia quanto seus efeitos sobre o feto. A droga anti-hipertensiva mais amplamente utilizada na gravidez é a metildopa. Se a resposta à metildopa não for satisfatória, alfa e beta-bloqueadores podem ser eficazes durante a gravidez. Bloqueadores de canais de cálcio ainda não foram estudados suficientemente para serem recomendados com agentes de primeira linha, mas a experiência clínica crescente tem levado alguns a usá-los como drogas de segunda linha, em adição à metildopa ou betabloqueadores. Embora os diuréticos não sejam recomendados em mulheres com pré-eclâmpsia, se uma mulher grávida com hipertensão crônica vem sendo tratada satisfatoriamente com estes agentes antes da gravidez, não é necessário suspendê-los, embora possa ser possível a redução da dose.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os antagonistas da angiotensina II devem ser evitados durante a gravidez porque tem sido associados à insuficiência renal aguda dos neonatos e existem descrições de perdas de prenhez em coelhos e ovelhas. Poucas informações são disponíveis a respeito dos efeitos da ingestão materna de drogas anti-hipertensivas sobre o aleitamento. Deve ser assumido que a maioria dos agentes será detectada no leite materno, embora não sejam conhecidos seus efeitos sobre o recém-nascido. Se a pressão arterial estiver apenas discretamente elevada, pode ser possível retirar a medicação por alguns meses. Se a hipertensão for mais grave, a medicação deve ser mantida, mas se múltiplos agentes forem necessários o aleitamento materno não é recomendado.

## B. Pré-eclâmpsia

O tratamento definitivo da pré-eclâmpsia consiste de interrupção da gravidez e prevenção das complicações maternas. Se não tratada, a pré-eclâmpsia se associa com maior risco de morte fetal e neonatal e, em pacientes que progridem para pré-eclâmpsia grave ou eclâmpsia (convulsões), pode haver morte materna devido, principalmente, a hemorragia intracerebral.

Hipertensão grave persistente (diastólica acima de 110 mmHg), cefaléia, distúrbios visuais, deterioração da função renal e síndrome da hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (HELLP - **H**emolysis **E**levated **L**iver **L**ow **P**latelet) são outros sinais de doença grave que requerem a imediata interrupção da gravidez. O manuseio conservador em tais casos pode resultar em sérias complicações maternas.

Em casos menos graves, entretanto, o retardamento do parto pode ser adotado para se obter maior maturidade fetal. Tal conduta deve ser considerada se a pré-eclâmpsia se desenvolve precocemente (antes da 32<sup>a</sup>. semana) e a hipertensão é discreta/moderada, as funções renal e hepática são estáveis e não há distúrbios da coagulação ou sofrimento fetal.

A abordagem terapêutica consiste de hospitalização com repouso no leito, controle da pressão arterial, profilaxia da convulsão (quando sinais de eclâmpsia iminente estão presentes) e o apropriado término da gestação. A intervenção terapêutica é paliativa e não altera a fisiopatologia da pré-eclâmpsia. Quando muito, pode retardar sua progressão. Se já houver maturidade pulmonar fetal, a gravidez deve ser interrompida, uma vez que a pré-eclâmpsia é completamente reversível e começa a desaparecer com o parto. As dificuldades aumentam quando a pré-eclâmpsia se desenvolve antes da maturidade fetal, situação em que a difícil decidir a época adequada do parto.

Se o feto for muito prematuro (<30 semanas), a pressão arterial for apenas moderadamente elevada e não houver outros sinais de gravidade materna, então pode-se tentar retardar o parto. Deve-se ter em mente, entretanto, que a pré-eclâmpsia não remite espontaneamente e, na maioria dos casos, a doença piora com o tempo. Assim, a monitorização e vigilância materna e fetal diária é mandatória. Independentemente da idade gestacional, a interrupção da gestação deve ser considerada na vigência de sofrimento fetal (incluindo crescimento intra-uterino retardado), ou sinais de risco materno, como hipertensão grave não controlada, hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia (síndrome HELLP), evidência de deterioração da função renal, distúrbios visuais, dor epigástrica e hiper-reflexia.

## C. Tratamento anti-hipertensivo

O uso de medicação anti-hipertensiva na pré-eclâmpsia é controverso, devido à constatação de que o fluxo sanguíneo utero-placentário está diminuído na pré-eclâmpsia e o impacto da diminuição da pressão arterial sobre a perfusão placentária não é ainda muito bem conhecido. Desde que a redução da pressão arterial não interfere na fisiopatologia da pré-eclâmpsia, o tratamento anti-hipertensivo deveria ser prescrito visando apenas à proteção materna. Há considerável desacordo sobre que níveis de pressão arterial deveriam ser tratados, mas em geral se inicia a terapêutica anti-hipertensiva quando a pressão arterial diastólica é igual ou superior a 105 mmHg (fase V de Korotkoff). Redução excessiva da pressão arterial deve ser evitada, para não comprometer o fluxo sanguíneo utero-placentário e, assim, predispor a complicações, tais como o descolamento prematuro da placenta.

Quando o parto é iminente, agentes parenterais são práticos e efetivos. A droga de primeira escolha ainda é a hidralazina endovenosa, administrada em dose inicial de 5 mg. Doses subsequentes são ditadas pela resposta inicial e usadas a intervalos de 20 minutos. Se um total de 20 mg for administrado sem resposta terapêutica satisfatória, outros agentes devem ser considerados. Labetolol endovenoso tem sido usado com sucesso na gravidez em países onde esta droga é disponível, iniciando-se com doses de 10 mg que são repetidas a cada 20 minutos, de acordo com a resposta. Entretanto, a administração endovenosa de labetolol não tem vantagens óbvias sobre hidralazina. A administração oral de bloqueadores de canais de cálcio tem sido utilizada

na pré-eclâmpsia, e embora haja atrativos nesta opção, tais como a eficácia anti-hipertensiva, a facilidade da administração e o rápido início de ação, a experiência na gravidez ainda é limitada. Uma outra preocupação a respeito destes agentes é relacionada ao uso concomitante de sulfato de magnésio, que freqüentemente é utilizado para prevenir convulsões. O magnésio pode potencializar os efeitos dos bloqueadores de canais de cálcio e causar queda súbita e intensa da pressão arterial. Diazóxido endovenoso, em pequenas doses (30 mg), pode ser usado em casos refratários. O uso de diuréticos não é recomendado na pré-eclâmpsia, exceto em raros casos de edema pulmonar, porque pode agravar a isquemia uterina.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), que podem agravar a isquemia uterina e causar insuficiência renal no feto, assim como nitroprussiato de sódio, que pode causar intoxicação por tiocianeto na mãe e no feto, são contra-indicados durante a gestação.

Quando a decisão for temporizar, um agente oral é preferível. Deve se ter em mente que a terapêutica anti-hipertensiva visa, principalmente, ao benefício materno. As vantagens potenciais para o feto é que o controle da pressão arterial pode permitir a continuidade da gravidez até um ponto onde haja maior maturidade fetal. A metildopa é considerada por muitos como a melhor opção, face à ampla experiência com esta droga na literatura. Se ela não for bem tolerada, beta-bloqueadores, alfa-beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e hidralazina são boas opções aditivas ou alternativas.

#### **D. Terapêutica antieclâmptica**

Desde que a patogênese da convulsão eclâmptica permanece pouco esclarecida, não é surpreendente que a terapêutica para prevenir a primeira convulsão (iminência de eclâmpsia) ou sua recorrência (eclâmpsia estabelecida) tenha se mantido controversa por muitos anos. Críticos do sulfato de magnésio argumentam que, além de cruzar a barreira hemato-encefálica muito lentamente, seu uso não reverte as anormalidades eletroencefalográficas presentes nestas pacientes. Em grande medida, a defesa do sulfato de magnésio tem sido efetivamente empírica. A preferência por sulfato de magnésio nos Estados Unidos, em contraposição aos agentes anticonvulsivantes convencionais preferidos na Europa, baseava-se nos efeitos observados em várias séries de caso. Um estudo controlado só foi realizado em 1995 (Eclampsia Trial Collaborative Group) e seus resultados revelaram inquestionável superioridade do sulfato de magnésio, que se consolidou com a droga de escolha na prevenção da convulsão eclâmptica (12).

#### **V. Aspectos Profiláticos**

A descoberta da prevenção da pré-eclâmpsia revolucionaria o acompanhamento pré-natal e salvaria muitas vidas maternas e fetais, principalmente em países subdesenvolvidos, onde as conseqüências da pré-eclâmpsia são devastadoras. No passado, a restrição dietética de sal e a administração profilática de diuréticos foram utilizadas com esta finalidade. Entretanto, não há evidências consistentes de que a limitação de sódio dietético modifica a incidência ou intensidade de pré-eclâmpsia e as orientações nutricionais atuais para gestantes recomendam conteúdo normal de sal. Uma meta-análise de estudos randomizados de mais de 7.000 mulheres encontrou semelhante incidência de pré-eclâmpsia entre pacientes que receberam diurético profilático e placebo (13).

Na última década, surgiram duas tentativas de prevenir a pré-eclâmpsia: baixa dose de aspirina (60 a 100mg/dia, começando na décima-segunda semana de gestação) e suplementação dietética de cálcio (aproximadamente 2g/dia) durante a gravidez. A premissa para o benefício da aspirina era que, nestas doses, a aspirina inibiria a produção de tromboxane mais do que a de prostaciclina, mantendo ou restabelecendo a predominância funcional da prostaciclina, uma prostaglandina vasodilatadora. A despeito de favorável meta-análise dos primeiros trabalhos publicados (14), a realização de um grande estudo, envolvendo mais de 9.000 pacientes, não confirmou estes resultados, embora sugerisse a possibilidade de que pacientes com alto risco pudessem eventualmente se beneficiar (15). Entretanto, um estudo brasileiro subsequente não demonstrou qualquer

benefício profilático da aspirina, mesmo em pacientes consideradas de alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia (16).

Por sua vez, a estratégia de suplementação oral de cálcio se baseia na observação de que pacientes pré-eclâmpicas são hipocalciúricas (17). A hipótese de que baixa ingestão de cálcio na dieta está associada hipertensão em geral e à pré-eclâmpsia em particular motivou estudos de suplementação oral de cálcio para prevenir pré-eclâmpsia. Uma meta-análise (18) destes estudos sugeriu que a suplementação era benéfica, embora houvesse dados conflitivos (19). A conclusão recente de um grande experimento, patrocinado pelo National Institute of Health dos Estados Unidos, demonstrou claramente que a suplementação dietética de 2 g/dia de cálcio não está indicada, pelo menos para mulheres americanas, se o objetivo for reduzir a incidência de pré-eclâmpsia ou melhorar o bem-estar fetal (20).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mengert WF. Racial contrasts in obstetrics and gynecology. *J Natl Med Assoc* 1966; 58: 413-15.
2. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arc Intern Med* 1997;157: 2413-46.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1689-712.
4. Friedman DF. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin. Perinatol* 1991; 18(4): 661-82.
5. Mancina G, Ferrari A, Gregorini L. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Clin. Res.* 1983; 53: 96-104.
6. Pascoal IF, Mion Jr D, Sabbaga, E. Nefropatia e Hipertensão na Gravidez. In: Riella MC, editor. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*, 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p382-90.
7. Weiner CP, Kwann HC, Xu C, Paul M, Burmesiter L, Hauck W. Antitrombine III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:301-5.
8. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Mechanisms of acetylcholine-induced relaxation in mesenteric microvessels from pregnant rats. *Am. J. Physiol* 1995; 269: H1899-904.
9. Pascoal IF, Umans JGU. Effects of pregnancy on mechanisms of relaxation in human omentum microvessels. *Hypertension* 1996; 28:183-7.
10. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998; 101(2): 464-70.
11. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163(2): 460-5.
12. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345:1455-63.
13. Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *BMJ* 1985; 290:17-23.
14. Imperiale TF, Petruilis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *Jama* 1991; 266: 260-4.
15. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994; 343: 619-29.
16. ECCPA: randomised trial of low-dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 39-47.
17. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gartner JM, Laragh JH. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316: 715-8
18. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1996; 275:1113-7.
19. Roberts JM, D'Abarno J. Effects of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1386-7.
20. Richard J. Levine, John C. Haut, Luis B. Curet, Baha M. Sibai, Patrick M. Catalano, Cynthia D. Morris, Rebecca DerSimonian, Joy R. Esterlitz, Elizabeth G. Raymond, Diane E. Bild, John D. Clements, Jeffrey A. Cutler. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.





