

## CONDUTA TERAPÊUTICA NA HIPERTENSÃO ARTERIAL, NAS DISLIPIDEMIAS E NA OBESIDADE EM PACIENTES DIABÉTICOS

Jorge L. Gross, Ticiania C. Rodrigues

### Resumo

A principal causa de morte dos pacientes diabéticos é a doença cardiovascular. A aterosclerose em pacientes diabéticos é mais extensa e afeta mais vasos devido provavelmente à presença de vários fatores de risco e à hiperglicemia *per se*. Neste trabalho são abordados o diagnóstico e tratamento de fatores de risco freqüentemente encontrados nos pacientes com diabetes tipo 2: hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade. A hipertensão arterial ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes diabéticos e idealmente deve-se atingir níveis pressóricos menores do que 130/80 mm de Hg. Para isto, usualmente é necessário o emprego de 2 a 3 agentes anti-hipertensivos. As classes de medicamentos que mostraram ser particularmente benéficas em pacientes diabéticos hipertensos são: inibidores da enzima conversora ou bloqueadores da angiotensina II, beta-bloqueadores e diuréticos tiazídicos. A obesidade é encontrada na maioria dos pacientes com diabetes tipo 2 e a redução de 10 kg determina uma melhora significativa nos níveis glicêmicos, lipídicos e pressóricos. O uso de medicamentos anti-obesidade, como o orlistat, e a sibutramina são seguros, e quando associados a mudanças do estilo de vida podem determinar reduções de peso (em média) de 6% a 10%. Em pacientes com obesidade mórbida e que não apresentaram resposta satisfatória a estes agentes, pode-se empregar as diversas modalidades de cirurgia bariátrica. Dislipidemia, caracterizada por elevação dos níveis séricos de triglicerídeos e diminuição do HDL, é característica dos pacientes diabéticos, que apresentam também freqüentemente níveis elevados de LDL colesterol. Para obter os níveis desejáveis de LDL colesterol (<100 mg/dl), a maioria dos pacientes vai necessitar o emprego de uma estatina. Alguns pacientes com hipertrigliceridemia persistente apesar das medidas gerais, podem necessitar de um derivado do ácido fibríco. O tratamento dos diversos fatores de risco nos pacientes diabéticos associados a uso de medicamentos com proteção cardiovascular (aspirina, inibidores da enzima conversora e beta-bloqueadores) pode determinar uma redução de até 80% do risco cardiovascular.

### Abstract

The main death cause in diabetic patients is cardiovascular disease. Atherosclerosis in these patients is more extense and involves a greater number of vessels, probably due to the simultaneous presence of several risk factors and hyperglycemia itself. In this paper, we review the diagnosis and treatment of several risk factors often found in type 2 diabetic patients: arterial hypertension, dyslipidemia and obesity. Arterial hypertension is present in about 50% of the patients and the recommended ideal blood pressure levels are below 130x80 mm of Hg. In order to achieve this goal, it is usually necessary to employ 2 or 3 antihypertensive agents. Particularly useful drugs are: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, beta-blockers or thiazide diuretics. Obesity involves the majority of type 2 patients and a weight reduction such as 10 kg is associated to a significant improvement in glycemic, pressoric and lipidic profile. Anti-obesity drugs like orlistat and sibutramine are safe and when associated to life style changes can promote a 6% to 10% weight reduction. In patients with morbid obesity and no response to these agents, prescription of one of the several kinds of bariatric surgery should be considered. Dyslipidemia, characterized by elevated serum triglycerides and low HDL cholesterol levels, is typically present in diabetic patients, who also frequently show high serum LDL. To reach the recommended levels of LDL (< 100 mg/dl), the majority of patients will need to use statins. Some patients with persistent hypertriglyceridemia despite initial dietary treatment, will require a fibric acid prescription. The treatment of the several risk factors in diabetic patients, associated with the use of cardioprotective drugs (aspirin, converting enzyme inhibitors and beta-blockers) can reduce cardiovascular risk in 80%.

## INTRODUÇÃO

A principal causa de morte dos pacientes diabéticos é a doença cardiovascular, provavelmente devido a um aumento da progressão do processo de aterosclerose. A aterosclerose em pacientes diabéticos é mais extensa ao longo de um vaso e compromete mais vasos. Este fato pode ser explicado pelas razões descritas a seguir. A hiperglicemia per se é um fator de risco independente para doença cardiovascular e além disto, os pacientes diabéticos do tipo 2 apresentam freqüentemente uma associação de diferentes fatores de risco relacionados à resistência insulínica, como hipertensão arterial, dislipidemia, disfunção endotelial, presença de um estado pró-coagulante (aumento de fibrinogênio, e diminuição do inibidor do ativador do plasminogênio). Outro aspecto, é a observação de que pequenas elevações de um determinado fator de risco ou associação de mais de um fator, se associa a um maior desenvolvimento de eventos cardiovasculares do que em indivíduos não diabéticos (1).

Portanto, o tratamento rigoroso e intensivo dos diferentes fatores de risco cardiovasculares nos pacientes diabéticos determina redução de até 80% do risco de morte cardiovascular, maior inclusive do que a determinada pela obtenção de um melhor controle glicêmico. No estudo UKPDS, a redução dos eventos cardiovasculares foi maior nos pacientes alocados ao controle intensivo da pressão arterial (pressão arterial diastólica < 85 mm Hg) do que nos pacientes com controle intensivo dos níveis glicêmicos (HbA1c < 7,0%) (2).

Para se obter uma redução da mortalidade cardiovascular deve-se procurar corrigir os fatores de risco conforme descrito na Figura 1 (3). Além disto, é sempre necessário a adoção de hábito de vida saudável que inclui um plano alimentar apropriado, a suspensão do hábito de fumar e do uso abusivo de bebidas alcoólicas. Recomenda-se também, a participação em atividades físicas aeróbicas por pelo menos 30 a 45 minutos, 3 vezes por semana. É conveniente que os pacientes realizem um eletrocardiograma de esforço antes de iniciar a atividade física (4).

**Figura 1:** Objetivos do tratamento dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com diabetes

Fator de Risco	Objetivo
Colesterol LDL	< 100 mg/dl
Colesterol HDL	> 45 mg/dl
Triglicerídios	< 150 mg/dl
Índice de Massa Corporal	< 25 kg/m <sup>2</sup>
Pressão Arterial	< 130/80 mm de Hg
Pressão Arterial em Nefropatas	< 120/70 mm de Hg

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

### Definição e Prevalência

A definição de hipertensão na população em geral corresponde a níveis de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mm de Hg ou diastólica  $\geq 90$  mm de Hg. O último consenso americano de manejo de hipertensão arterial (4) inclui uma nova categoria na classificação de hipertensão: pré-hipertensão, corresponde a níveis de pressão arterial sistólica = 120 mm de Hg ou diastólica = 80 mm de Hg. A pré-hipertensão confere um maior risco de progressão para hipertensão. Pacientes com pressão arterial entre 130/80 a 139/89 mm Hg possuem o dobro de risco de progredirem para hipertensão em relação àqueles com níveis pressóricos mais baixos (5).

Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos randomizados demonstraram haver um benefício contínuo na diminuição de eventos cardiovasculares pela redução dos níveis tensionais a valores menores do que 130/80 mm Hg (3). Em pacientes diabéticos com doença renal, recomenda-se a obtenção de valores menores do que 125/75 mm de Hg, pois abaixo destes valores há uma diminuição significativa da perda de função renal (1).

O diagnóstico de hipertensão arterial deve ser confirmado pelo menos duas vezes, com intervalo de uma semana. Idealmente, a pressão arterial deve ser medida com esfigmomanômetro com manguito de tamanho apropriado, na posição deitada e 1 minuto após assumir a posição de ortostatismo, pois a presença de neuropatia autonômica pode reduzir apreciavelmente os níveis tensionais em ortostatismo (3).

Hipertensão arterial ocorre em cerca de 50% dos pacientes com diabetes do tipo 2 de uma maneira geral (6). Esta proporção aumenta em pacientes com comprometimento da função renal: 60 a 70% dos microalbuminúricos e 90% dos proteinúricos (3).

### Importância do Controle

Diversos estudos epidemiológicos demonstraram que a presença de hipertensão em pacientes diabéticos aumenta o risco de doença cardiovascular, doença renal e retinopatia diabética. Estima-se que a hipertensão arterial em pacientes diabéticos esteja relacionada ao desenvolvimento de 75% das complicações crônicas. A redução de níveis pressóricos tem um efeito favorável maior sobre as complicações cardiovasculares e microangiopáticas do que o controle da glicemia (2).

### Estratégias de tratamento

#### Modificações no estilo de vida

São importantes porque aumentam o efeito dos agentes anti-hipertensivos e favorecem a redução de outros fatores de risco. Recomenda-se a redução do peso corporal

(1 kg = 1 mm de Hg na pressão arterial média), redução da ingestão de sódio, e a realização regular de exercício físico conforme descrito anteriormente. Além disto, a diminuição do consumo de álcool e a suspensão do hábito de fumar também auxiliam a redução da pressão arterial (4).

### Tratamento medicamentoso

De uma maneira geral, os medicamentos anti-hipertensivos apresentam um efeito semelhante na redução dos níveis de pressão arterial sistólica de 10 a 15 mm de Hg e de 5 a 10 mm de Hg na pressão diastólica. Por outro lado, os agentes anti-hipertensivos diferem em seus efeitos metabólicos (perfil lipídico, controle glicêmico e resistência insulínica) e sobre o desenvolvimento de algumas complicações crônicas (Figura 2) (3).

**Figura 2:** Efeitos benéficos comprovados dos agentes anti-hipertensivos nas complicações dos pacientes diabéticos

Classe Farmacológica	Eventos Coronários	Progressão da Doença Renal	Acidente Vascular Cerebral
<b>Tiazídicos</b>	Benéfico	Desconhecido	Benéfico
<b>Diuréticos de Alça</b>	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
<b>Inibidores da ECA</b>	Benéfico	Benéfico	Benéfico
<b>Beta Bloqueadores</b>	Benéfico	Benéfico	Benéfico
<b>Bloqueadores dos Canais do Cálcio - di-hidropiridinas</b>	Controverso	Controverso	Desconhecido
<b>Bloqueadores dos Canais do Cálcio não di-hidro piridinas</b>	Desconhecido	Benéfico	Desconhecido
<b>Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II</b>	Desconhecido	Benéfico	Desconhecido
<b>Alfa Bloqueadores</b>	Controverso	Desconhecido	Desconhecido
<b>Agentes Adrenérgicos de Ação Central</b>	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido

Os diuréticos tiazídicos e os beta-bloqueadores podem elevar os níveis de colesterol e, principalmente, de triglicéridos e aumentar os níveis glicêmicos. No entanto, a importância em longo prazo destes efeitos está pouco definida e provavelmente é pouco relevante.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina II parecem ter um efeito nefroprotetor e de reduzir os eventos cardiovasculares (7), enquanto que há evidências conflitantes sobre a segurança e eficácia dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridinas sobre a mortalidade cardiovascular (8). Portanto, a escolha

apropriada dos agentes anti-hipertensivos deve levar em conta o seu efeito sobre o metabolismo da glicose e lipídios e a eficácia em reduzir as complicações crônicas.

### Diuréticos

Diuréticos tiazídicos em baixas doses (clortalidona 12,5 mg/dia) reduzem significativamente os eventos cardiovasculares em pacientes com mais de 60 anos e hipertensão arterial sistólica (9). Em doses muito baixas (hidroclorotiazida 6,5 mg) potencializam o efeito de outros agentes anti-hipertensivos e sem qualquer efeito metabólico. Estes agentes não são efetivos quando há diminuição da função renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl). Nestes casos devem ser utilizados os diuréticos de alça (3).

### Beta-bloqueadores

Os agentes beta-bloqueadores apresentam um efeito benéfico em reduzir a progressão da função renal em pacientes diabéticos com nefropatia e semelhante ao dos inibidores da ECA (10). Além disto, esta classe de medicamentos reduz 25% a mortalidade em pacientes diabéticos com infarto do miocárdio prévio (11). Em alguns pacientes o uso de atenolol pode estar associado a um pequeno aumento de peso, extremidades frias e claudicação intermitente. Os beta-bloqueadores não seletivos podem diminuir a percepção e a recuperação da hipoglicemia, principalmente em pacientes que utilizam insulina. Portanto, é prudente não utilizar os beta-bloqueadores, especialmente os não seletivos, em pacientes que fazem uso de insulina e apresentam reações hipoglicêmicas frequentes (3).

### Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA)

Esta classe de agentes anti-hipertensivos são particularmente vantajosos em pacientes diabéticos. Não interferem significativamente no metabolismo lipídico ou glicídico e diversos estudos demonstraram que o uso de inibidores da ECA retarda a progressão da microalbuminúria e o desenvolvimento e a progressão da doença renal em pacientes com nefropatia estabelecida. São também eficazes em prevenir a evolução da retinopatia.

Recentemente, o estudo Micro-Hope (7) demonstrou que um determinado inibidor da ECA – ramipril – diminuiu significativamente a ocorrência de novos eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com mais de 55 anos, história prévia de doença cardíaca e mais um outro fator de risco cardiovascular. Estes pacientes apresentaram uma redução de 40% de morte por causa cardiovascular, 35% de acidente vascular cerebral, 20% de infarto do

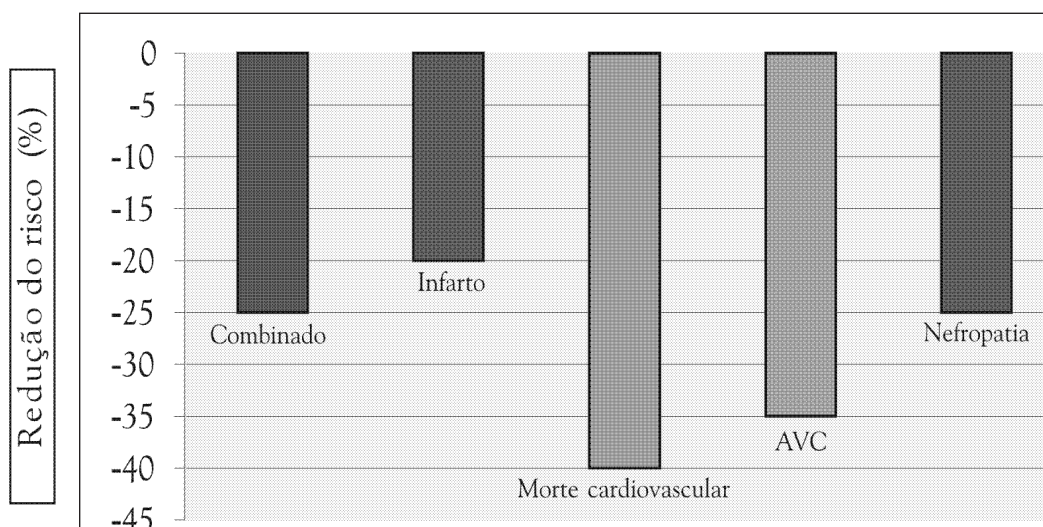


Figura 3: Redução do Risco Cardiovascular pelo Ramipril (Estudo Micro-Hope)

miocárdio e 25% de microalbuminúria (Figura 3)

Este efeito parece ser independente da pressão arterial e pode ser devido a diminuição da proliferação de músculo liso, diminuição da liberação de endotelina, aumento da fibrinólise e da liberação de substâncias vasodilatadoras mediadas pela bradicinina. Estas observações sugerem que o ramipril tem um efeito cardioprotetor específico. Os principais efeitos adversos dos inibidores da ECA são a tosse e diminuição aguda da função renal (raro). Aumento dos níveis de potássio pode ser observado em pacientes com insuficiência renal, estenose bilateral da artéria renal e hipoaldosteronismo hiporeninêmico (3).

#### Bloqueadores do Receptor da Angiotensina II

À semelhança dos inibidores da ECA, esta classe de agentes anti-hipertensivos diminui a progressão da piora da função renal em pacientes diabéticos tipo 2 microalbuminúricos e com nefropatia estabelecida (3). A associação com os inibidores da ECA parece ser mais eficiente em termos de redução da quantidade de excreção urinária de albumina (12).

Há ainda poucos dados sobre os efeitos a longo prazo no desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos. O medicamento losartan diminui o número de pacientes com episódios de insuficiência cardíaca em pacientes com proteinúria e diminuição da função renal (13). Estes agentes são neutros do ponto de vista metabólico e não apresentam efeitos colaterais de monta.

#### Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Esta classe de medicamentos não apresenta efeitos metabólicos importantes e é sub-dividida em 3 grupos com diferentes efeitos hemodinâmicos: di-hidropiridinas, benzotiazipinas, fenilalquilaminas. O grupo das di-

hidropiridinas (amlodipina, felodipina, nifedipina) tem uma ação vasodilatadora importante e conseqüentemente determinam uma taquicardia reflexa. Os estudos em pacientes diabéticos demonstraram que estes agentes são menos eficazes que inibidores da ECA em diminuir a ocorrência de eventos cardiovasculares (8).

Há ainda controvérsias quanto a segurança cardiovascular deste grupo de agentes, especialmente em paciente diabéticos. Os grupos das benzotiazipinas (diltiazem), fenilalquilaminas (verapamil) tem efeitos semelhantes. Promovem uma ação vasodilatadora mais moderada que o grupo das di-hidropiridinas e tem uma ação cronotrópica e inotrópica negativas. Não há estudos a longo prazo dos compostos não di-hidropiridinas em pacientes diabéticos.

#### Uso de várias drogas associadas

A hipertensão arterial em pacientes diabéticos depende usualmente de múltiplos fatores etiológicos. Por isso, na maioria dos casos será necessário o emprego de diversos agentes anti-hipertensivos com mecanismo de ação diferente para se obter os níveis pressóricos desejados (14). Diversos estudos clínicos demonstraram que em média são utilizados 2,8 a 4,2 diferentes agentes anti-hipertensivos.

#### Estratégia para se atingir um controle ótimo da pressão arterial

A associação de diurético tiazídico em baixas doses (12,5 mg ou menos) e um agente inibidor da ECA parece ser a combinação ideal para iniciar o tratamento (14). Uma alternativa aos inibidores da ECA são os inibidores dos receptores da angiotensina II, pois apresentam menos efeitos colaterais (tosse) e são igualmente nefroprotetores. A combinação de agentes inibidores da ECA e dos receptores da angiotensina II (duplo bloqueio do sistema renina

angiotensina) é mais eficaz do que o uso isolado de uma droga para reduzir a excreção urinária de albumina em pacientes diabéticos tipo 2 (12).

Se os níveis pressóricos não forem atingidos com este esquema de tratamento pode-se adicionar um medicamento beta-bloqueador ou bloqueador dos canais de cálcio. Os beta-bloqueadores são mais eficazes em pacientes com frequência cardíaca maior do que 84 bpm e são particularmente úteis em pacientes com história de infarto do miocárdio prévio devido ao seu efeito cardioprotetor (3). Devido às controvérsias sobre a segurança cardiovascular dos bloqueadores dos canais de cálcio do tipo di-hidropiridinas sugere-se que estes medicamentos sejam a 4ª medicação a ser acrescentada, quando os demais ainda não foram suficientes para controlar a pressão arterial.

## OBSIDIDADE

### Prevalência e importância clínica

A prevalência de obesidade vem aumentando de forma alarmante nos últimos anos. Nos Estados Unidos da América houve um aumento de 25% para 33% da população entre os períodos de 1976-1980 e 1988-1991 (15). Este aumento do excesso de peso na população é o principal responsável pelo aumento epidêmico que vem ocorrendo na prevalência de diabetes (16).

A obesidade favorece o aparecimento de diabetes através de um aumento acentuado da resistência insulínica, diminuição da tolerância à glicose e insuficiência das células beta. Além disso, a presença de obesidade nos pacientes diabéticos aumenta a prevalência e/ou agrava outros fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial e dislipidemia. A maioria dos pacientes diabéticos tipo 2 apresenta excesso de peso e a redução de 10 kg de peso determina uma melhora dramática no controle glicêmico, (maior do que a obtida com a metformina), nos níveis pressóricos e dos lipídios séricos (17). Conseqüentemente, há uma diminuição de 30 a 40% das mortes relacionadas ao diabetes (Figura 4).

**Figura 4: Benefícios da Redução de 10 kg no Peso**

Fator de Risco	Benefício Resultante
Mortalidade	20 – 25% mortalidade geral 30 – 40% nas mortes relacionadas ao diabetes
Pressão Arterial	10 mm de Hg na sistólica 20 mm de Hg na diastólica
Lípides	10% no colesterol total 30% nos triglicerídios
Controle Glicêmico	30 – 50% na glicemia de jejum 15% na HbA <sub>1c</sub>

Portanto, a redução de peso é o principal objetivo do tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, porém é raramente atingida. Outros aspectos que tornam o tratamento dos pacientes diabéticos ainda mais complexo é a menor redução de peso do que os indivíduos não diabéticos quando submetidos às mesmas intervenções e o aumento de peso que usualmente ocorre com o uso de alguns medicamentos anti-hiperglicêmicos como as sulfonilurêias, tiazolidinedionas e insulina.

### Estratégias de tratamento

#### Modificações no estilo de vida

A adoção de um plano alimentar adequado e aumento da atividade física são etapas fundamentais no tratamento dos pacientes com diabetes tipo 2, embora a sua eficácia em longo prazo não esteja comprovada. Em um estudo de meta análise que analisou os diferentes tipos de estratégias para reduzir peso em pacientes com diabetes tipo 2 – dieta apenas, terapia comportamental, exercício físico, medicamentos anti-obesidade e cirurgia - concluiu que a dieta apenas era o método mais eficaz. A dieta determinou uma redução média de 10 kg no peso e de 2,5 % nos valores basais de glico-hemoglobina (17).

#### Tratamento medicamentoso

Os medicamentos antiobesidade existentes no mercado são classificados como redutores do apetite e redutores da absorção intestinal de gorduras.

Os medicamentos redutores do apetite têm um efeito central e são classificados em noradrenérgicos, serotoninérgicos, e noradrenérgicos/serotoninérgicos de acordo com a atividade do neurotransmissor que é estimulada. Os medicamentos noradrenérgicos são derivados da beta-fenetilamina. A anfetamina (a metil b fenetilamina) é o protótipo deste grupo. O seu efeito redutor do apetite é mediado através de um aumento da liberação de noradrenalina para os receptores hipotalâmicos específicos. Os representantes deste grupo são fenproporex, anfepramona ou dietilpropiona e mazindol. A eficácia clínica destes medicamentos não foi analisada especificamente em pacientes diabéticos e mesmo em pacientes obesos não diabéticos o número de estudos é muito pequeno. De uma maneira geral, a redução de peso com dietilpropiona não é significativa quando comparada ao placebo (17).

Estudo recente demonstrou haver um aumento do risco de acidente vascular cerebral hemorrágico em indivíduos que utilizaram fenilpropranolamina, um composto derivado beta-fenetilamina com atividade estimulante de receptores adrenérgicos alfa-1 (18). Em função da segurança destes medicamentos não ter sido analisada de uma maneira geral e especialmente em pacientes

diabéticos, das evidências de pouca eficácia e possíveis efeitos colaterais graves, não se recomenda o uso dos medicamentos noradrenérgicos em pacientes diabéticos tipo 2 obesos.

Os agentes serotoninérgicos são inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Nos estudos com fluoxetina (60 mg) e sertralina (200 mg) observou-se uma perda de peso modesta de 2 a 3 kg superior a do placebo e que é máxima em 5 meses. Após ocorre uma recuperação progressiva de peso, atingindo os níveis iniciais após um ano de tratamento(16). Um efeito interessante dos agentes serotoninérgicos, é um aumento da sensibilidade de insulina independente da redução do peso.

O único representante dos derivados serotoninérgicos e noradrenérgicos é a sibutramina, que atua bloqueando a recaptação destes neurotransmissores. Apresenta um aumento do efeito redutor de peso a partir de doses de 5 mg/dia até 30 mg/dia. Cerca de 90% dos pacientes perdem mais de 5% do peso inicial e em cerca de 50% há uma perda maior do que 10%. O efeito é máximo em 6 meses e a suspensão do medicamento é acompanhada por um aumento progressivo de peso. O uso contínuo por um período de 2 anos evita este aumento de peso e é bem tolerado pelos pacientes. Os efeitos colaterais são de pequena monta e não limitam significativamente o seu uso. Os principais são: boca seca e constipação (17).

Apesar da diminuição de peso, há um aumento dos níveis pressóricos de 0,1 mm de Hg na pressão arterial sistólica, de 2,3 mm de Hg na pressão arterial diastólica e da frequência cardíaca de 4,1 bpm. Estas alterações provavelmente são decorrentes do aumento da atividade noradrenérgica e que podem ser corrigidas com o uso de medicamentos anti-hipertensivos como beta-bloqueadores e inibidores da ECA.

Recentemente, foram publicados estudos em pacientes com diabetes tipo 2 com controle metabólico insatisfatório. Houve uma redução de peso que variou de aproximadamente 10 kg e que foi acompanhada de uma diminuição média dos níveis de glicose plasmática de jejum de 125 mg/dl, da HbA<sub>1c</sub> de 2,75 %, e melhora de perfil lipídico em geral (17).

Os medicamentos redutores da absorção intestinal de gorduras – orlistat - atuam inibindo a atividade da lipase pancreática, o que resulta em uma diminuição da absorção de aproximadamente 30% das calorias ingeridas sob a forma de gorduras. Orlistat é administrado na dose de 120 mg antes das refeições e determina uma redução de peso de 3 a 4 kg mais do que o placebo após um ano de tratamento. Cerca de 25 a 30% do peso perdido é recuperado no 2º ano de tratamento.

Nos pacientes diabéticos observou-se uma redução dos níveis de glico-hemoglobina de 0,5% e do colesterol total. A absorção desta medicação é mínima e portanto os efeitos colaterais estão relacionados a diminuição da

absorção de gorduras: aumento do número de evacuações, evacuações líquidas e oleosas, flatulência com eliminação de gotas de óleo e urgência fecal. Apenas 3 a 9,0% dos pacientes interrompem o tratamento por causa destes efeitos. Podem ser atenuados pela administração de Psillium plantago (16).

Medicamentos antiobesidade podem ser úteis como adjuvantes no tratamento de formas leves e moderadas de obesidade. É pouco provável que tenham um efeito clinicamente significativo em pacientes com obesidade grave.

### *Cirurgia bariátrica*

A cirurgia bariátrica vem se tornando uma alternativa útil e eficiente no controle de peso de obesos graves (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) já que os métodos de mudança de estilo de vida e uso de medicamentos são de eficácia limitada, especialmente à longo prazo(15). Nos últimos anos, houve uma melhora significativa das condições operatórias com diminuição da mortalidade operatória. Os procedimentos cirúrgicos podem ser classificados em redutores da capacidade gástrica (gastroplastia vertical ou horizontal) ou a combinação de uma restrição gástrica (formação de uma bolsa de 20 ml) e a conexão desta com a porção de jejuno seccionada a 50 cm do ângulo de Treitz. Este procedimento reduz o peso pela combinação de restrição gástrica e má-absorção intestinal (19)

A redução de peso médio é de 28 kg e os procedimentos cirúrgicos apresentam em média uma mortalidade pós-operatória de 0,22%. Embora a gastroplastia possa ser realizada por via laparoscópica e portanto é menos invasiva está associada com uma taxa de re- operação (18%) maior do que os demais procedimentos e menor redução de peso em longo prazo. Por outro lado, os procedimentos de “by pass” gástrico podem estar associados a má-absorção intestinal de algumas vitaminas e ferro e necessitam acompanhamento a longo prazo (19).

Em pacientes diabéticos, a perda de peso foi associada a suspensão da medicação anti-hiperglicêmica em 70 a 90% dos pacientes. Remissão do diabetes pode ocorrer em torno de 60% dos casos. Outros fatores de risco frequentemente associados ao diabetes também melhoram após o procedimento cirúrgico. Há uma redução de 58% para 14% no uso de medicamentos anti-hipertensivos, de 5% nos níveis de colesterol total e de 6% nos de triglicerídios.

Além disto, há uma redução da massa do ventrículo esquerdo, da espessura da camada íntima da carótida e melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo. A mortalidade geral em longo prazo dos pacientes diabéticos operados é significativamente menor (9%) do que dos pacientes não operados (28%). Os pacientes que parecem apresentar o maior benefício do tratamento cirúrgico são aqueles com < de 60 anos, um índice de massa corporal > 35 kg/m<sup>2</sup>, e que não responderam às medidas convencionais de tratamento.

Portanto, a cirurgia da obesidade em pacientes diabéticos é um método promissor de tratamento em pacientes cuidadosamente selecionados, desde que realizada por uma equipe composta de cirurgião experiente, médicos clínicos, nutricionistas e psicólogos envolvidos no tratamento destes pacientes.

## DISLIPIDEMIA

Pacientes diabéticos tipo 2 frequentemente apresentam uma forma de dislipidemia caracterizada por aumento dos níveis de triglicerídios, diminuição dos níveis de HDL-colesterol. Os níveis do colesterol total não estão particularmente elevados, mas as partículas de LDL-colesterol são menores e mais densas, com maior efeito aterogênico. Este perfil lipídico característico dos pacientes diabéticos está provavelmente relacionado à resistência insulínica (20).

Alguns pacientes diabéticos apresentam níveis muito elevados de triglicerídios (>1000 mg/dl), usualmente associados ao mau controle metabólico, uso abusivo de álcool, nefropatia diabética, ou predisposição familiar (20). Para a obtenção de níveis ideais dos lipídios séricos, conforme descrito na Figura 1, é necessária a utilização passo a passo de um conjunto de estratégias terapêuticas.

### Estratégias de tratamento

#### *Modificações no estilo de vida*

Além das modificações no estilo de vida recomendadas para a hipertensão e obesidade, os pacientes diabéticos dislipidêmicos devem fazer um controle mais intenso e rigoroso do consumo de álcool. O álcool pode determinar um aumento acentuado nos níveis de triglicerídios em pacientes predispostos. O uso concomitante de outros medicamentos deve também ser analisado. Não se recomenda o emprego de derivados estrogênicos por via oral (20).

#### *Controle glicêmico*

Níveis glicêmicos elevados usualmente estão associados a aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, especialmente, em pacientes com diabetes tipo 2. No entanto, a obtenção de um melhor controle metabólico não necessariamente reduz os níveis lipídicos aos desejáveis descritos na Figura 1. Para a obtenção do bom controle glicêmico deve-se levar em conta o tipo de agentes anti-hiperglicemiantes. A metformina apresenta a vantagem de determinar uma redução de 8 a 10% nos níveis de LDL-colesterol.

### *Tratamento medicamentoso*

O uso de medicamentos hipolipemiantes é necessário nos casos em que há persistência de níveis de lipídios séricos acima dos valores ideais 3 a 6 meses após a adoção efetiva de um plano alimentar adequado, de aumento da atividade física e da obtenção de um controle metabólico ótimo (21). A maioria dos pacientes diabéticos vai necessitar o uso de um medicamento.

#### *Estatinas*

O uso de estatinas em pacientes diabéticos com evento cardiovascular prévio reduz a mortalidade cardiovascular de 24 a 55%. Além do seu efeito redutor do colesterol total e LDL colesterol as estatinas também apresentam uma ação benéfica estabilizadora da placa aterosclerótica (20).

Entre as diversas estatinas existentes no mercado a atorvastatina parece ser a mais potente em termos de redução do colesterol total e dos níveis de triglicerídios.

#### *Derivados do ácido fibríco*

Embora os fibratos tenham um efeito modesto em reduzir os níveis de colesterol-LDL podem transformar as partículas densas em formas mais leves e menos aterogênicas. O uso da gemfibrozila reduziu em 24% a mortalidade cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em um grupo de pacientes diabéticos com evento cardiovascular prévio (22). A redução de mortalidade foi mais importante (35%) nos pacientes que apresentavam duas ou mais características da síndrome da resistência insulínica.

No estudo Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (23) realizado em 418 pacientes com diabetes tipo 2 e pequenas alterações do perfil lipídico características do diabetes e com pelo menos uma lesão de coronárias visível ao exame angiográfico o uso de fenofibrato (200 mg/dia) ocasionou uma redução dos níveis do colesterol total de 10%, dos triglicerídios de 30% e um aumento do HDL de 8%. Houve uma diminuição significativa da progressão das lesões das coronárias. Estes dados indicam que os fibratos são medicamentos úteis nos pacientes diabéticos melhorando o perfil lipídico e diminuindo a progressão de lesões estabelecidas e a mortalidade de pacientes com evento cardiovascular prévio.

Estão particularmente indicados nos indivíduos com níveis de triglicerídios >400 mg/dl ou associados às estatinas quando os triglicerídios séricos permanecerem ainda acima dos níveis ideais. A associação de estatinas e fibratos está mais associada à síndrome de rabdomiólise e portanto a sua presença deve ser avaliada periodicamente através da medida de enzimas musculares (creatina fosfoquinase e aldolase) (20).

BIBLIOGRAFIA

1. American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;2 (supp 1) : 80-82.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317: 703-713.
3. Arauz-Pacheco C, Parrot MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:134-147.
4. Joint National Commtee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289 –19:2560-2572.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in The Framingham Heart Study. *Lancet* 2001;358:1682-1686.
6. Kaplan NM. Management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Guidelines based on current evidence. *Ann Intern Med* 135:1079-1083, 2001.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355:253-259, 2000.
8. Estacio, RO, Schrier KW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998 82(9b):9R-14R.
9. Young JH, Klag MJ, Huntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function finding from the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;11:2776-2782.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular circulations in type 2 diabetes:UKPDS 39. *BMJ*. 1998;317:713-720.
11. Golstein S. Beta-blockers in hypertensive and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1996; 156-1267-1276.
12. Mogensen CE, Neldan S, Tikkanen I et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candersartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
13. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *NEJM* 2001; 341:861-869.
14. Bakris GL. A practical approach to achieving recommended blood pressure levels goals in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2001;161:2661-2667.
15. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *NEJM* 1997;337:396-407.
16. Yanovsky SZ, Yanovsky JA. Obesity. *NEJM* 2002; 346: 591-602.
17. Glazer G. Long-term pharmacotherapy of obesity 2000. A Review of efficacy and safety. *Arch Intern Med* 2001; 161:1814-1824.
18. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *NEJM* 2000;343: 1826-1832.
19. Inkney JH, Sjöstrom CD, Gale EAM. Should surgeons treat diabetes in severely obese people? *The Lancet* 2001;357:1357-1359.
20. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003 26 (supp 1):83-86.
21. Executive Summary of the Third Report of the National cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). *JAMA* 2001;285: 2486-2497.
22. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *The Lancet* 2001;357:905-910.
23. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in mem with low levels of high-density lipoprotein cholesterol : Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *NEJM* 1999;341:410-418.