

CONSENSO BRASILEIRO SOBRE DIABETES

Diagnóstico e Classificação

do Diabetes Mellitus

e

Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2

Versão Final e Definitiva

Recomendações da



Sociedade Brasileira de Diabetes

maio - 2000

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve avanços importantes no estabelecimento de critérios diagnósticos do diabetes mellitus (DM) e no conhecimento de novas estratégias de tratamento. Entretanto, muitas destas informações não estão ainda suficientemente consolidadas, dificultando ao médico clínico, que atende pacientes diabéticos, tomar decisões fundamentadas nos preceitos modernos da terapêutica. Atualmente, é desejável que cada tratamento seja fundamentado em estudos do tipo randomizado, controlado com desfechos bem definidos e com número suficiente de pacientes para responder às perguntas formuladas. A doença cardiovascular é a principal responsável pela redução da sobrevida de pacientes diabéticos, sendo a causa mais freqüente de mortalidade (1). Idealmente, a eficácia de um tratamento deve ser medida em termos de redução de mortalidade. Estudos que avaliam este desfecho envolvem um grande número de pacientes, são longos e dispendiosos. Em relação ao tratamento do DM tipo 2, o estudo mais importante nesta linha é o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) que analisou se o controle rigoroso da hiperglicemia (2,3) e da hipertensão arterial (4) era capaz de reduzir as complicações do DM e a mortalidade. No entanto, este estudo não respondeu a uma série de perguntas, sendo necessária uma análise complementar cuidadosa dos dados apresentados. Novos medicamentos foram introduzidos no mercado, porém o tempo e a ausência de estudos randomizados controlados ainda não permitiram que sua eficácia fosse suficientemente examinada. Estes atuam por diferentes mecanismos de ação no controle da hiperglicemia ou apresentam algum aspecto vantajoso sobre os demais em termos de menos efeitos colaterais ou efeitos benéficos adicionais à ação redutora da glicemia.

O aumento da mortalidade cardiovascular dos pacientes diabéticos está relacionada ao estado diabético *per se* e à agregação de vários fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, hipertensão arterial (HA) e dislipidemia entre outros. O esquema terapêutico do DM deve também levar em consideração a

presença destes fatores de risco. Estudo recente demonstrou que a adoção de diversas medidas de tratamento, dirigidas a vários fatores de risco cardiovascular, reduziu significativamente a evolução de complicações microangiopáticas (5).

A HA é cerca de duas vezes mais freqüente entre os indivíduos diabéticos quando comparados à população geral (6). Estão amplamente comprovados os benefícios do tratamento anti-hipertensivo, reduzindo a incidência e a mortalidade por doença cardiovascular, tanto na população geral como na diabética (4,7-10). O tratamento da HA sistólica isolada em pacientes com DM tipo 2 também diminuiu significativamente o risco de eventos cerebrovasculares (11).

A HA tem particularidades quando presente em um ou outro tipo de DM. No tipo 2, a HA faz parte do espectro da síndrome metabólica, estando presente em cerca de 50% dos pacientes no momento do diagnóstico do DM. Já no DM tipo 1, a HA manifesta-se tardiamente, associando-se ao aparecimento da microalbuminúria e torna-se mais intensa e freqüente à medida que progride para as fases de macroproteinúria e diminuição da função renal.

A dislipidemia é um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular em pacientes diabéticos, cuja influência é maior que os demais (12). As alterações lipídicas mais freqüentes na população diabética são a hipertrigliceridemia, HDL-colesterol (HDL-c) baixo e alterações qualitativas nas lipoproteínas, tais como a formação de partículas de LDL-colesterol (LDL-c) pequenas e densas. O LDL-c denso é mais freqüente na circulação quanto mais elevados forem os níveis de triglicérides, sendo mais aterogênico do que as demais partículas lipídicas que são maiores e menos densas.

O objetivo do presente trabalho é oferecer aos médicos clínicos e endocrinologistas que se dedicam ao atendimento dos pacientes diabéticos um guia sucinto dos novos aspectos diagnósticos e terapêuticos do DM, fundamentados nas melhores evidências disponíveis. Além disso, espera-se que

as recomendações propostas possam servir de base para a definição dos medicamentos essenciais a serem adquiridos pelo poder público.

2. CONCEITO

O DM é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As consequências do DM a longo prazo incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Com frequência os sintomas clássicos (perda inexplicada de peso, polidipsia e poliúria) estão ausentes, porém poderá existir hiperglicemia de grau suficiente para causar alterações funcionais ou patológicas por um longo período antes que o diagnóstico seja estabelecido. Antes do surgimento de hiperglicemia mantida, acompanhada do quadro clínico clássico do DM, a síndrome diabética passa por um estágio de distúrbio do metabolismo da glicose, caracterizado por valores glicêmicos situados entre a normalidade e a faixa diabética (13).

3. IMPORTÂNCIA

O DM é importante problema de saúde pública uma vez que é freqüente, está associado a complicações que comprometem a produtividade, qualidade de vida e sobrevivência dos indivíduos, além de envolver altos custos no seu tratamento e das suas complicações. Medidas de prevenção do DM assim como das complicações são eficazes em reduzir o impacto desfavorável sobre morbimortalidade destes pacientes. Tal impacto pode ser avaliado através de dados obtidos de fontes do Ministério da Saúde (14), levantamentos regionais (15,16) e de outras associações (17):

- Diabetes mellitus como o diagnóstico primário de internação hospitalar aparece como a sexta causa mais freqüente e contribui de forma significativa

- (30% a 50%) para outras causas como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatias, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial (14);
- Pacientes diabéticos representam cerca de 30% dos pacientes que internam em Unidades Coronarianas Intensivas com dor precordial;
 - Diabetes é a principal causa de amputações de membros inferiores (16);
 - É, também, a principal causa de cegueira adquirida;
 - Cerca de 26% dos pacientes que ingressam em programas de diálise são diabéticos (15).

4. CLASSIFICAÇÃO

A classificação atualmente recomendada (13,18,19), apresentada no Quadro 1, incorpora o conceito de estágios clínicos do DM, desde a normalidade, passando para a tolerância à glicose diminuída e/ou glicemia de jejum alterada, até o DM propriamente dito. A nova classificação baseia-se na etiologia do DM, eliminando os termos “diabetes mellitus insulino-dependente” (IDDM) e “não-insulino-dependente” (NIDDM) e esclarece que:

- O DM tipo 1 resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas e tem tendência a cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença auto-imune e aqueles nos quais a causa da destruição das células beta não é conhecida.
- O DM tipo 2 resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves.
- A categoria “outros tipos de DM” contém várias formas de DM, decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com uso de fármacos diabetogênicos.
- O DM gestacional é a diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Abrange os casos de DM e de tolerância à glicose diminuída detectados na gravidez.
- Os estágios do DM ocorrem em todos os tipos, sendo que no tipo 1 o período de tempo entre os estágios é mais curto.

Quadro 1: Classificação do diabetes mellitus
Tipo 1: destruição da célula beta, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza auto-imune ou idiopática.
Tipo 2: varia de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina, a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica.
<p>Outros tipos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> defeitos genéticos funcionais da célula beta defeitos genéticos na ação da insulina doenças do pâncreas exócrino endocrinopatias induzidos por fármacos e agentes químicos infecções formas incomuns de diabetes imuno-mediado outras síndromes genéticas geralmente associadas ao diabetes
Diabetes gestacional

5. ESTÁGIOS DA TOLERÂNCIA À GLICOSE E DIAGNÓSTICO

A evolução para a hiperglicemia mantida ocorrerá ao longo de um período de tempo variável, passando por estágios intermediários que recebem as denominações de “glicemia de jejum alterada” e “tolerância à glicose diminuída”, cujos critérios diagnósticos estão no Quadro 2. Qualquer dos estágios, pré-clínicos ou clínicos, podem caminhar em ambas as direções, progredindo para o estado diabético ou revertendo para a normalidade da tolerância à glicose.

Os procedimentos diagnósticos empregados são a medida da glicose no soro ou plasma após jejum de 8 a 12 horas e o teste padronizado de tolerância à glicose (TTG) após administração de 75 gramas de glicose anidra (ou dose equivalente, por exemplo, 82,5 g de Dextrosol) por via oral, com medidas de glicose no soro ou plasma nos tempos 0 e 120 minutos após a ingestão.

A determinação da glicose é feita preferencialmente no plasma, sendo o sangue coletado em tubo com fluoreto de sódio. Isso não sendo possível, a glicose deverá ser determinada logo após a coleta ou o tubo deverá ser mantido a 4°C por, no máximo, duas horas. A hemoglobina glicada e o uso de tiras reagentes de glicemia não são adequados para o diagnóstico do DM.

Os critérios diagnósticos contidos no Quadro 2, estão baseados nas novas recomendações e incluem valores de glicemia de jejum medidos no soro ou plasma, (18,19). Pela sua praticidade, a medida da glicose plasmática em jejum é o procedimento básico empregado para fazer o diagnóstico de DM. A realização do teste de sobrecarga de 75 gramas está indicada quando:

- glicose plasmática de jejum ≥ 110 mg/dl e < 126 mg/dl.
- glicose plasmática < 110 mg/dl e na presença de dois ou mais fatores de risco para DM nos indivíduos com idade ≥ 45 anos.

Quadro 2: Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.			
Categorias	Jejum*	2 h após 75g glicose	Casual**
Glicemia de jejum alterada	> 110 e < 126	< 140 (se realizada)	
Tolerância à glicose diminuída	< 126 e	≥ 140 e < 200	
Diabetes mellitus	≥ 126 ou	> 200 ou	≥ 200 (com sintomas clássicos)***

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica de no mínimo 8 horas.

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

*** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso.

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

5.1. Diagnóstico Precoce e Rastreamento

Não é recomendado rastreamento em massa, ou seja, na população em geral (13,18,19). Rastreamento seletivo é recomendado para:

- Indivíduos com 45 anos de idade ou mais a cada três a cinco anos, utilizando a glicose plasmática de jejum.
- Sugere-se rastreamento mais freqüente (um a três anos) ou mais precoce (antes dos 45 anos), ou então realizar o rastreamento com TTG com 75 g de glicose quando:
 - a.Há evidência de dois ou mais componentes da síndrome plurimetabólica (excesso de peso, HDL-c baixo, triglicérides elevados, HA e doença cardiovascular);
 - b.Além da idade \geq 45 anos, há presença adicional de dois ou mais fatores de risco (Quadro 3);
 - c.DM gestacional prévio.
- Sugere-se rastreamento anual ou mais freqüente nas seguintes condições:
 - a.Glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída (anual na suspeita de DM tipo 2 e mais freqüentemente na suspeita do DM tipo 1);
 - b.Presença de complicações compatíveis com DM;
 - c.Hipertensão arterial;
 - d.Doença coronariana.

Quadro 3: Fatores de risco para o diabetes mellitus

- Idade \geq 45 anos
- História familiar de DM (pais, filhos e irmãos)
- Excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
- Sedentarismo
- HDL-c baixo ou triglicérides elevados
- Hipertensão arterial
- Doença coronariana
- DM gestacional prévio
- Macrossomia ou história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal
- Uso de medicação hiperglicemiante (por exemplo, corticosteróides, tiazídicos, beta-bloqueadores)

5.2. Rastreamento e Diagnóstico do Diabetes Gestacional

O rastreamento do DM na gravidez é realizado na primeira consulta, aplicando os mesmos procedimentos e critérios diagnósticos empregados fora da gravidez. O

rastreamento do DM gestacional é realizado entre a 24^a e 28^a semanas da gravidez, podendo ser realizado em uma ou duas etapas:

- **Em duas etapas:** inicialmente é aplicado um teste de rastreamento incluindo glicemia de jejum ou glicemia de uma hora após ingestão de 50 gramas de glicose (jejum dispensado). Testes positivos: glicemia de jejum ≥ 85 mg/dl (21) ou glicemia uma hora após 50 g ≥ 140 mg/dl. Somente nos casos considerados positivos é aplicado o TTG com 75 g de glicose (18).
- **Em uma etapa:** é aplicado diretamente o TTG com 75 g.

Os critérios diagnósticos para o DM gestacional baseados no TTG com 75 g compreendem (13,19):

- glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e/ou
- glicemia duas horas após 75 g ≥ 140 mg/dl
- no rastreamento com o teste de 50 g de glicose, valores de glicose plasmática de uma hora muito elevados, como 185 mg/dl ou maiores, podem ser considerados diagnósticos de DM gestacional (20).

O estágio clínico denominado “glicemia de jejum alterada” (glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl) não foi incluído nos critérios diagnósticos do DM gestacional (19). No entanto, recomenda-se que, ao empregar a glicose plasmática de jejum como teste de rastreamento na gravidez, a detecção de uma glicemia compatível com esse estágio requer confirmação diagnóstica imediata através do TTG com 75 g.

6. TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

6.1. Princípios Gerais e Objetivos e do Tratamento

O tratamento do DM inclui as seguintes estratégias: educação, modificações do estilo de vida que incluem a suspensão do fumo, aumento da atividade física 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. O paciente deve ser continuamente

estimulado a adotar hábitos de vida saudáveis (manutenção de peso adequado, prática regular de exercício, suspensão do fumo e baixo consumo de bebidas alcoólicas). Mudança no estilo de vida é difícil de ser obtida, mas pode ocorrer se houver uma estimulação constante ao longo do acompanhamento, não apenas na primeira consulta. Isto é particularmente importante, por que o UKPDS demonstrou que após o aparecimento do DM há uma piora progressiva e inexorável do controle glicêmico, independente do emprego de agentes anti-hiperglicêmicos (2).

Quadro 4: Objetivos do tratamento do diabetes mellitus tipo 2	
Glicose plasmática (mg/dl) *	
jejum	110
2 horas pós-prandial	140
Glico-hemoglobina (%) *	Limite superior do método
Colesterol (mg/dl)	
Total	< 200
HDL	> 45
LDL	< 100
Triglicérides (mg/dl)	< 150
Pressão arterial (mm Hg)	
Sistólica	< 135
Diastólica	< 80
Índice de massa corporal (kg/m²)	20 - 25

* Quanto ao controle glicêmico, deve-se procurar atingir valores os mais próximos do normal. Como muitas vezes não é possível, aceita-se, nestes casos, valores de glicose plasmática em jejum até 126 mg/dl e de duas horas pós-prandial até 160 mg/dl e níveis de glico-hemoglobina até um ponto percentual acima do limite superior do método utilizado. Acima destes valores, é sempre necessário realizar intervenção para melhorar o controle metabólico.

6.2. Educação Alimentar

6.2.1. Princípios Gerais

A educação alimentar é um dos pontos fundamentais no tratamento do DM. Não é possível um bom controle metabólico sem uma alimentação adequada. Nos últimos anos houve consideráveis modificações nas recomendações nutricionais para indivíduos com DM. Planos alimentares baseados na avaliação nutricional do indivíduo e no estabelecimento de objetivos terapêuticos específicos, levando em

consideração aspectos nutricionais, médicos e psicossociais (23), substituíram as dietas com distribuição calórica padronizada dos macronutrientes (24). O objetivo geral da orientação nutricional é auxiliar o indivíduo a fazer mudanças em seus hábitos alimentares, favorecendo o melhor controle metabólico (25). 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 e/ou manutenção do peso corpóreo saudável, prevenir complicações agudas e crônicas do DM e promover a saúde através da nutrição adequada (24,25).

O plano alimentar deverá:

- Visar o controle metabólico (glicose e lípides plasmáticos) e pressórico e a prevenção de complicações;
- Ser nutricionalmente adequado. Recomenda-se ao indivíduo com DM a mesma alimentação saudável e equilibrada que todo indivíduo deveria seguir. Dietas restritivas, além de nutricionalmente inadequadas, são de difícil aderência;
- Ser individualizado (atender às necessidades de acordo com a idade, sexo, estado fisiológico, estado metabólico, atividade física, doenças intercorrentes, hábitos socioculturais, situação econômica, disponibilidade de alimentos, etc);
- Fornecer valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou manutenção do peso corpóreo desejável. Para obesos, a dieta deverá ser hipocalórica, com uma redução de 500 a 1000 kcal diárias, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5 a 1,0 kg por semana (26). Devem ser evitadas dietas com VCT inferior à taxa de metabolismo basal do indivíduo e, apenas em casos especiais e por tempo limitado, podem ser utilizadas dietas com VCT inferior a 1.000 calorias.

6.2.2. Composição do Plano Alimentar

Os carboidratos deverão representar em torno de 50 a 60% do VCT da dieta da maioria dos pacientes com DM. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde, por exemplo, a uma fatia de pão de forma ou meio pão francês ou uma escumadeira rasa de arroz ou macarrão ou uma batata média ou meia concha de feijão, o paciente deverá ingerir seis ou mais porções diárias de

alimentos ricos em carboidratos. Procura-se dar preferência aos carboidratos complexos (fontes de amido) e ricos em fibras. O total de porções diárias desse grupo de alimentos variará de acordo com o VCT da dieta prescrita e, portanto, com o índice de massa corporal (IMC), idade e nível de atividade física do indivíduo. Assim, mulheres com $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ e sedentárias poderão receber apenas seis porções ao dia. Homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções ao dia.

As gorduras deverão representar menos do que 30% do VCT da dieta. As gorduras saturadas deverão corresponder, no máximo, a 10% do VCT. Em termos práticos, isso significa que os alimentos gordurosos em geral, como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de côco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados ou temperados com excesso de óleo ou gordura deverão ser evitados. Em algumas situações, como na hipertrigliceridemia ou quando o HDL-c se apresenta abaixo do desejável, pode ser aconselhável aumentar a quantidade de gorduras monoinsaturadas (azeite, abacate, óleo de canola), reduzindo nesse caso a oferta de carboidratos (23).

O conteúdo protéico deve ser de 0,8 a 1,0 g/kg de peso desejado por dia. Em termos práticos, isso corresponde a duas porções pequenas de carne por dia, que podem ser substituídas com vantagem pelas leguminosas (feijão, lentilha, soja, ervilha ou grão de bico) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da carne, respeitando-se o limite de duas gemas por semana, em função do teor de colesterol. Excessos protéicos, especialmente de carnes vermelhas, devem ser evitados.

A alimentação deve ser rica em fibras, vitaminas e minerais para o que se recomenda o consumo diário de duas a quatro porções de frutas (sendo pelo menos uma rica em vitamina C) e de três a cinco porções de hortaliças (cruas e

cozidas). Recomenda-se, ainda, dar preferência, sempre que possível, aos alimentos integrais.

6.2.3. Recomendações Complementares

- O profissional deverá insistir nas vantagens do fracionamento dos alimentos, distribuídos em três refeições básicas e duas a três refeições intermediárias complementares, nelas incluída a refeição noturna (composta preferencialmente por alimentos como leite ou fontes de carboidratos complexos).
- Deve-se procurar manter constante, a cada dia, a quantidade de carboidratos ingerida, bem como sua distribuição nas diferentes refeições.
- Não é recomendável o uso habitual de bebidas alcóolicas. Contudo, estas podem ser consumidas moderadamente (uma a duas vezes por semana, no limite de dois copos de vinho ou uma lata de cerveja ou uma dose de 40 ml de uísque) desde que acompanhadas de algum alimento, já que o excesso de álcool pode produzir hipoglicemia. A bebida alcóolica deverá ser restringida a pacientes com hipotrigliceridemia, obesos (devido ao seu alto valor calórico) ou àqueles com mau controle metabólico.
- Os alimentos dietéticos podem ser recomendados considerando-se o seu conteúdo calórico e de nutrientes. Os refrigerantes e gelatinas dietéticas tem valor calórico próximo de zero. Alguns produtos dietéticos industrializados como chocolate, sorvetes, alimentos com glúten (pão, macarrão, biscoitos) não contribuem para o controle glicêmico, nem para a perda de peso. Seu uso não deve ser encorajado. Vale ressaltar a importância de se diferenciar alimentos “diet” (isentos de sacarose, quando destinados a indivíduos diabéticos, mas que podem ter valor calórico elevado, por seu teor de gorduras ou outros componentes) e “light” (de valor calórico reduzido, em relação aos alimentos convencionais). Em função dessas características, o uso de alimentos dietéticos, “diet” e “light” deve ser orientado pelo profissional (nutricionista ou médico), que se baseará no conhecimento da composição do produto para incluí-lo no plano alimentar proposto.
- Os adoçantes ou edulcorantes podem ser utilizados, considerando-se o seu valor calórico. O aspartame, ciclamato, sacarina, acesulfame K e sucralose são praticamente isentos de calorias. Já a frutose tem o mesmo valor calórico do açúcar. Os alegados efeitos danosos dos adoçantes artificiais não têm fundamentação científica. A Organização Mundial de Saúde recomenda seu uso dentro de limites seguros, em termos de quantidade e, do ponto de vista qualitativo, recomenda alternar os diferentes tipos.

6.3. Tratamento da Obesidade

Considerando a freqüente associação do excesso de peso nos pacientes diabéticos, o tratamento “agressivo” da obesidade é parte essencial do manejo dos pacientes diabéticos. Pequenas reduções de peso (5 a 10%) se associam a melhora significativa nos níveis pressóricos e nos índices de controle metabólico e reduzem a mortalidade relacionada ao DM (26,27).

O tratamento da obesidade deve iniciar com a prescrição de um plano alimentar hipocalórico e aumento da atividade física. No entanto, estas medidas usualmente não ocasionam perda de peso sustentada em muitos pacientes. Nestes casos pode se empregar medicamentos anti-obesidade. Na escolha do medicamento leva-se em conta os possíveis fatores causais da obesidade e os eventuais efeitos colaterais (28).

Os medicamentos anti-obesidade disponíveis são classificados como redutores do apetite, indutores de saciedade e redutores da absorção intestinal de gorduras. Uma breve descrição de cada um dos grupos é feita a seguir.

6.3.1. Noradrenérgicos

Os representantes deste grupo são: fenproporex, dietilpropiona (anfepramona) e mazindol. Reduzem o apetite através de um aumento da disponibilidade da noradrenalina nos receptores beta-adrenérgicos hipotalâmicos. Os efeitos adversos decorrem da estimulação do sistema nervoso central, tais como irritabilidade, insônia, ansiedade, euforia. O seu efeito adrenérgico pode provocar também boca seca, visão borrada, taquicardia e outras arritmias, hipertensão arterial, aumento da sudorese e constipação.

6.3.2. Serotoninérgicos

Os medicamentos fluoxetina e sertralina, embora não tenham um efeito específico em reduzir o peso, podem auxiliar no emagrecimento, particularmente em indivíduos deprimidos ou com compulsão alimentar. Atuam através da inibição da recaptação de serotonina nas terminações nervosas, favorecendo a saciedade. A perda de peso, em geral, é modesta, da ordem de dois a três quilos, sendo máxima após 12 a 16 semanas de tratamento, tendendo a ser progressivamente menor após este período.

6.3.3. Serotoninérgicos e Noradrenérgicos

A sibutramina é o único representante deste grupo. Seu efeito sacietógeno é decorrente do bloqueio da recaptação de noradrenalina e serotonina pelas terminações nervosas. Determinam uma perda de 5% do peso corporal em seis meses de tratamento, em mais de 90% dos pacientes. Podem ocasionar pequenos aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca. Os estudos em pacientes diabéticos são preliminares.

6.3.4. Inibidores da Absorção Intestinal de Gorduras

O orlistat inibe a lipase intestinal, diminuindo em 30% a absorção das gorduras ingeridas. Pode ocasionar uma perda de peso da ordem de 6% a 10% do peso inicial em 12 a 24 meses de tratamento. Os efeitos adversos se relacionam ao trato gastrointestinal e dependem da quantidade de gordura ingerida. Pode haver aumento no número de evacuações, evacuações oleosas, flatulência com eliminação de gotas de óleo ou fezes, urgência fecal e incontinência fecal. Não apresenta efeitos adversos cardiovasculares.

Existem poucos estudos que analisaram o efeito destes medicamentos em pacientes diabéticos. Os ensaios clínicos com os medicamentos noradrenérgicos

foram realizados na década de 70, eram de curta duração e não incluíam pacientes diabéticos. Um único ensaio clínico randomizado controlado utilizando orlistat em pacientes com DM tipo 2 foi publicado até o momento (29). Neste observou-se que o orlistat determinou uma diminuição de 6% do peso em 12 meses de tratamento, que foi associada à queda da glico-hemoglobina e dos níveis sanguíneos de glicose e colesterol.

A cirurgia bariátrica deve ser considerada para indivíduos com IMC superior a 40 kg/m² ou para aqueles com IMC entre 35 a 40 kg/m² e comorbidades que comprovadamente são minimizadas pela redução de peso (30).

6.4. Tratamento Medicamentoso da Hiperglicemia

Os medicamentos antidiabéticos devem ser empregados quando não se tiver atingido os níveis glicêmicos desejáveis após o uso das medidas dietéticas e do exercício. A natureza progressiva do DM, caracterizada pela piora gradual da glicemia de jejum ao longo do tempo, faz com que haja necessidade de aumentar a dose dos medicamentos e acrescentar outros no curso da doença. A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é comprovadamente útil.

6.4.1. Uso de Insulina

Alguns pacientes diabéticos tipo 2 irão necessitar de terapia insulínica logo após o diagnóstico e muitos ao longo do tratamento. Quando houver indicação para insulino terapia no diabetes gestacional e situações de uso transitório de insulina (como nas intercorrências médicas), a humana deve ser sempre utilizada. Nas demais situações, sempre que possível, deve ser dada preferência à insulina humana. O emprego da insulina está associado a aumento de peso e à presença de reações hipoglicêmicas. As principais indicações do uso de insulina estão descritas a seguir.

- No diagnóstico, quando os níveis de glicose plasmática estiverem muito elevados (270 a 300 mg/dl), especialmente se acompanhados de perda de peso, cetonúria e cetonemia. Alguns destes pacientes provavelmente não são do tipo 2, mas tipo 1 de início tardio e, portanto, são dependentes de insulina.
- Durante gravidez quando não houver normalização dos níveis glicêmicos com dieta.
- Quando os medicamentos orais não conseguirem manter os níveis glicêmicos dentro dos limites desejáveis.
- Durante o tratamento com outros medicamentos quando surgirem intercorrências tais como cirurgias, infecções e acidente vascular cerebral, nas quais os níveis glicêmicos elevados podem piorar o prognóstico.
- Em pacientes com infarto agudo do miocárdio e com níveis de glicose plasmática superiores a 200 mg/dl deve-se utilizar insulina por via endovenosa contínua e solução de glicose 5% com cloreto de potássio. O emprego destas medidas pode reduzir a mortalidade cardiovascular em 30% (31).

6.4.2. Medicamentos Antidiabéticos Orais

Os medicamentos antidiabéticos orais estão descritos no Quadro 5.

Quadro 5: Medicamentos antidiabéticos: mecanismo de ação e efeito clínico.				
Medicamento	Mecanismo De ação	Redução da glicemia de jejum (mg/dl)	Redução da glico-hemoglobina (%)	Efeito sobre o peso corporal
Sulfoniluréias Nateglinida* Repaglinida*	Aumento da secreção de insulina	60 – 70	1,5 – 2,0	Aumento
Metformina	Aumento da sensibilidade à insulina predominantemente no fígado	60 – 70	1,5 – 2,0	Diminuição
Acarbose*	Retardo da absorção de carboidratos	20 – 30	0,7 – 1,0	Sem efeito
Tiazolidinedionas	Aumento da sensibilidade à insulina no músculo	35 – 40	1,0 - 1,2	Aumento

* Atuam predominantemente na redução da glicemia pós-prandial. Podem reduzir a glicemia de jejum a médio e longo prazo.

A seguir será feito um breve relato do mecanismo de ação, eficácia, efeitos adversos dos medicamentos antidiabéticos para melhor fundamentar sua

escolha. As informações foram coletadas de revisões recentes publicadas em periódicos conceituados (32,33).

- **Sulfoniluréias**

Estimulam a secreção de insulina ligando-se a um receptor específico na célula β que determina fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, resultando em despolarização da célula. Diminuem a glicose plasmática da ordem de 60 a 70 mg/dl e da glico-hemoglobina de 1,5 a 2,0 pontos percentuais em pacientes com níveis de glicose plasmática acima de 200 mg/dl. Em cerca de 25% destes casos, especialmente aqueles com DM de início recente e valores de glicose entre 220 a 240 mg/dl, as sulfoniluréias poderão reduzir os níveis de glicose plasmática aos desejáveis. Mesmo atingindo o bom controle, anualmente cerca de 5 a 7% destes pacientes passarão a apresentar um controle glicêmico insatisfatório. Cerca de 60 a 75% dos pacientes apresentarão uma boa resposta às sulfoniluréias, mas não atingirão os níveis glicêmicos desejáveis, necessitando logo a adição de outro agente anti-diabético. Embora a falta de aderência ao esquema terapêutico e o ganho contínuo de peso possam ter um papel na falha secundária às sulfoniluréias, esta pode simplesmente ser decorrente da progressão da doença.

Esta categoria compreende diversos compostos: clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida e glimepirida. O efeito clínico das sulfoniluréias é semelhante. O UKPDS mostrou que a clorpropamida está associada a níveis pressóricos mais elevados e não determinou diminuição da incidência de retinopatia (2). Além disso, não demonstrou haver redução significativa de mortalidade cardiovascular do tratamento intensivo com sulfoniluréias (glibenclamida e clorpropamida) e insulina quando comparado ao tratamento convencional. Por outro lado, houve uma redução significativa da mortalidade cardiovascular nos pacientes obesos intensivamente tratados com metformina (3). Este assunto tem chamado a atenção de especialistas que sugerem que as sulfoniluréias utilizadas no UKPDS

possam apresentar algum efeito adverso cardiovascular, que diminuiria a vantagem da redução da glicose plasmática (34). Existem evidências de que sulfoniluréias mais modernas apresentariam potenciais vantagens decorrentes de um efeito anti-oxidante - gliclazida (35) - e menor interação cardiovascular - glimepirida (36), que poderiam resultar em efeito cardiovascular benéfico. No entanto, não há ensaios clínicos randomizados que demonstrem redução de mortalidade cardiovascular.

- **Metformina**

É um composto do grupo das biguanidas que aumenta a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos, principalmente no fígado. A redução da glicemia provocada pela metformina se deve especialmente à diminuição da produção hepática de glicose. A magnitude de queda da glicose plasmática em jejum e da glico-hemoglobina é semelhante à das sulfoniluréias. A metformina, quando associada a sulfoniluréias, determina um efeito hipoglicemiante aditivo. Não está associada a aumento de peso, podendo, inclusive, determinar uma diminuição de dois a três quilos durante os primeiros seis meses de tratamento. Reduz os níveis de triglicérides de 10 a 15% e do inibidor-1 do ativador do plasminogênio. No UKPDS (3) a metformina foi a única medicação que determinou uma diminuição significativa da incidência de complicações cardiovasculares em pacientes obesos, inclusive infarto do miocárdio e morte.

Os efeitos adversos mais frequentes são desconforto abdominal e diarreia, que são usualmente leves e transitórios. Menos de 5% dos pacientes não toleram a metformina. Acidose láctica é rara (cerca de três casos por 100.000 pacientes/ano), particularmente se respeitadas suas contra-indicações. A metformina é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal (creatinina > 1,5 mg/dl em homens e > 1,4 mg/dl em mulheres), insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática crônica (transaminases > 3 vezes o limite superior da normalidade) e uso abusivo de álcool. O medicamento deve ser interrompido

durante procedimentos cirúrgicos, radiográficos com uso de contraste e intercorrência médica grave.

- **Acarbose**

É um inibidor de α -glicosidases intestinais (maltase, isomaltase, sacarase, glicoamilase), retardando a absorção de carboidratos e, conseqüentemente, a entrada da glicose na circulação. Isto permite que a célula β com menor capacidade de produzir insulina tenha mais tempo para secretar insulina e metabolizar a glicose absorvida. A acarbose não causa má-absorção. Seu principal efeito ocorre sobre a glicemia pós-prandial (40 a 50 mg/dl), sem provocar hiperinsulinemia e, portanto, sem causar hipoglicemia. O efeito de redução da glicemia de jejum é da ordem de 25 a 30 mg/dl. Além disso, diminui de modo consistente a trigliceridemia pós-prandial em cerca de 20%. Este medicamento é particularmente útil em pacientes diabéticos que permanecem com hiperglicemia moderada (125 a 150 mg/dl) apesar da dieta e exercício, logo após o diagnóstico como monoterapia, ou naqueles com glicemia de jejum próxima dos valores aceitáveis, porém com glico-hemoglobina aumentada, ou ainda durante o tratamento com sulfoniluréias e/ou metformina. A acarbose não provoca aumento de peso, podendo diminuí-lo em doses elevadas. No tratamento conjunto com sulfoniluréia e/ou insulina, a acarbose atenua o ganho de peso que comumente ocorre. Os efeitos adversos mais freqüentes são gastrointestinais - meteorismo, desconforto abdominal, flatulência e diarreia em cerca de 30% dos pacientes - que diminuem com o uso continuado, não existindo efeitos sistêmicos indesejáveis. Iniciando o tratamento com doses baixas de 25 mg nas refeições, ajuda a tornar tais efeitos menos intensos. Constitue-se em opção terapêutica segura para idosos, já que não são descritas interações medicamentosas com outros fármacos freqüentemente empregados por esta população.

- **Repaglinida**

É um derivado do ácido benzóico que estimula a secreção de insulina na presença de glicose. Liga-se a receptores na célula β , diferentes dos receptores das sulfoniluréias. Não se sabe se o seu efeito hipoglicemiante é aditivo ao das sulfoniluréias. Sua ação é mais rápida e mais curta quando comparados a este grupo de agentes antidiabéticos; não se sabe se o seu efeito hipoglicemiante é aditivo ao da sulfoniluréia. A redução da glicose plasmática, particularmente da excursão pós-prandial, e da glico-hemoglobina é semelhante ao das sulfoniluréias de ação intermediária (glibenclamida e gliclazida). Tem efeito aditivo à metformina. A repaglinida é absorvida e eliminada rapidamente por metabolismo hepático. Por esta razão, deve ser administrada antes das refeições e parece determinar menos reações hipoglicêmicas do que as sulfoniluréias.

- **Nateglinida**

É um derivado da D-fenilalanina, que atua através do aumento da sensibilidade da célula beta à glicose plasmática. Liga-se a receptores na célula β , diferentes dos receptores das sulfoniluréias, produzindo despolarização da membrana, entrada de cálcio e exocitose de grânulos de insulina (efeito “insulinotrópico”). Sua absorção gastrointestinal se faz rapidamente, devendo, portanto, ser administrada minutos antes das refeições. Sua ação é mais rápida e de duração mais curta que o das sulfoniluréias. Reduz a excursão pós-prandial da glicemia, sem provocar hipoglicemias ou aumentar a exposição diária dos tecidos à insulina plasmática. A nateglinida sofre metabolização, mas o composto íntegro também é eliminado na urina. Pequenos ensaios clínicos duplo-cegos, placebo-controlados (fase II) têm revelado redução da glicemia e glico-hemoglobina em pacientes diabéticos tipo 2 com a nateglinida. Dados preliminares não apontam benefícios da sua associação com a glibenclamida. A literatura ainda carece de experiência consistente com este novo grupo de agentes antidiabéticos.

- **Tiazolidinedionas**

Esta classe de agentes engloba três compostos: troglitazona, rosiglitazona, e pioglitazona. 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. As tiazolidinedionas ligam-se a um receptor nuclear proliferador ativado dos peroxissomas γ , levando a um aumento da expressão dos transportadores de membrana de glicose (GLUT4). Quando usadas isoladamente diminuem a glicose plasmática de jejum em cerca de 50 mg/dl e a glicohemoglobina de 0,8 a 1,5 pontos percentuais. Aumentam os valores de HDL-c em 5 a 10% e de LDL-c em 10 a 15%. Um efeito adverso freqüente é um aumento de peso de dois a três quilos, especialmente se o medicamento for utilizado em associação à insulina ou às sulfoniluréias. Pode haver também leve edema em 5% dos casos. Até o momento não há casos comprovados de hepatotoxicidade com o uso de rosiglitazona e pioglitazona, ao contrário do ocorrido com a troglitazona, com a qual foi descrito tal efeito em cerca de 1:50.000 pacientes.

6.4.3. Algoritmo de Tratamento com Medicamentos Antidiabéticos

Nos pacientes nos quais a insulina não foi indicada e não se atingiu os níveis de controle desejáveis, através do plano alimentar e atividade física, deve-se iniciar com medicamentos orais: metformina, sulfoniluréias ou acarbose. A escolha do tipo de medicamento deve levar em consideração o nível da glicose plasmática e glicohemoglobina do paciente, a ação anti-hiperglicemiante do medicamento, o efeito sobre o peso, a idade, doenças concomitantes e as possíveis interações medicamentosas, reações adversas e contra-indicações. Se a glicemia de jejum estiver normal na vigência de hemoglobina glicosilada aumentada, que é indicativa de hiperglicemia pós-prandial, pode-se introduzir acarbose. Quando os níveis de jejum estiverem entre 110 e 140 mg/dl, pode-se iniciar o tratamento com

acarbose ou metformina, especialmente para pacientes com índice de massa corporal acima de 25 kg/m². Nas situações em que os níveis glicêmicos de jejum forem superiores a 140 mg/dl e inferiores a 270 mg/dl, pode-se utilizar metformina ou sulfoniluréias, levando em consideração o índice de massa corporal do paciente. Devido ao seu pequeno efeito redutor da glicemia de jejum, a acarbose isoladamente não é eficaz nesta situação. Estes agentes serão combinados entre si quando não se atingirem níveis glicêmicos desejáveis.

Se a monoterapia com um destes três medicamentos não atingir o nível desejado de controle glicêmico, adiciona-se um outro agente. A maioria dos pacientes com DM tipo 2 irá necessitar mais de um medicamento para atingir níveis desejáveis de controle da glicemia. Além disso, por ser o DM uma doença progressiva, a maioria dos pacientes mesmo com uma boa resposta inicial a um agente, irá posteriormente necessitar de um segundo ou terceiro medicamento. O acréscimo do segundo medicamento deve ser feito precocemente, cerca de quatro a oito semanas após o primeiro ter sido iniciado. A combinação mais estudada é de sulfoniluréia + metformina. No entanto, os resultados do UKPDS (3) mostraram que o acréscimo de metformina após o uso de sulfoniluréia foi associado a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular. Esses achados podem ter sido apenas coincidentes, mas resultados observacionais preliminares confirmaram este achado. O acréscimo de acarbose à combinação de metformina + sulfoniluréia mostrou ter efeitos aditivos e ser eficaz no UKPDS (37).

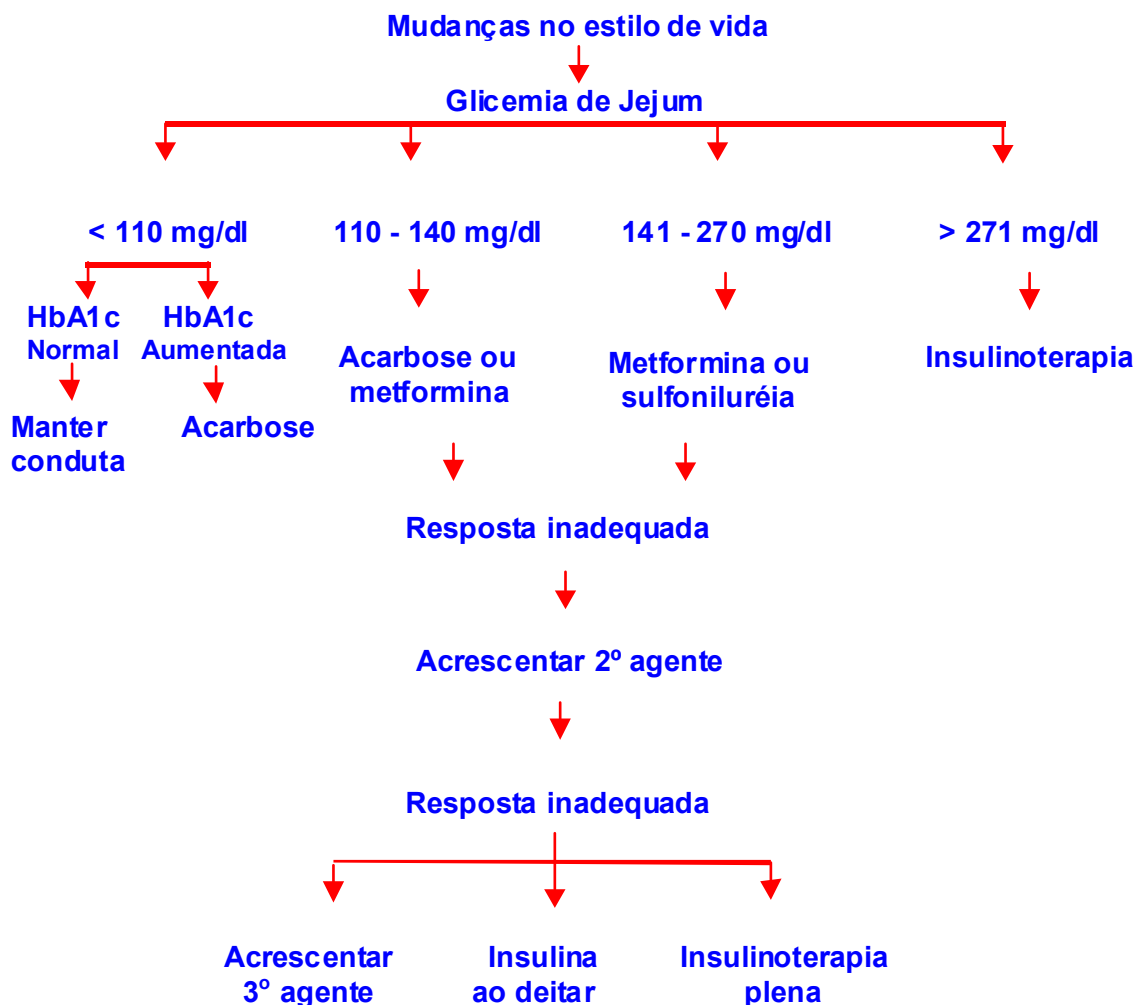
No caso do tratamento com dois medicamentos não ter atingido os níveis desejados de controle glicêmico, pode-se utilizar três opções:

- 1) Adicionar um terceiro agente oral da lista inicial. A única combinação de três agentes orais estudada é a de sulfoniluréia + metformina + acarbose.
- 2) Adição de insulina de ação intermediária ao deitar, ou pré-mistura 70/30 no jantar, mantendo-se dois agentes orais. A combinação que parece ser mais eficaz é a de insulina com metformina, pois não levou ao aumento de peso (38). Comportamento semelhante é observado com a associação de acarbose à insulino-terapia.
- 3) Suspende os medicamentos orais e utilizar apenas insulina. Este esquema freqüentemente exige combinação de insulina de efeito intermediário ou lento

com insulinas de efeito rápido ou ultra-rápido, em doses múltiplas, e algumas vezes muito elevadas. Usualmente, este tratamento se acompanha de aumento de peso.

Embora os medicamentos repaglinida, nateglinida e as tiazolidinedionas apresentem efeitos significativos em reduzir os níveis elevados de glicose plasmática, ainda não foram suficientemente analisados em estudos randomizados controlados, de longa duração. Além disso, os participantes do grupo que elaborou estas recomendações não tem experiência suficiente para recomendar o seu uso em uma etapa específica do algoritmo. O emprego destes medicamentos, poderá ser feito ao longo do tratamento de acordo com a orientação do médico.

DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NO DIABETES TIPO 2



6.4.4. Acompanhamento

Os pacientes estáveis e com controle satisfatório podem ser avaliados pela equipe multidisciplinar a cada três ou quatro meses. Nestas avaliações deve se realizar sempre a medida do peso, da pressão arterial e o exame dos pés. Laboratorialmente, realiza-se medida da glicose plasmática e da glicohemoglobina. Recomenda-se avaliação do perfil lipídico anualmente. A pesquisa das complicações crônicas é feita conforme as recomendações do **Consenso sobre Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas da SBD** (39).

Pacientes instáveis e com controle inadequado devem ser avaliados mais freqüentemente, de acordo com a necessidade.

6.4.5. Automonitoramento

Para atingir o bom controle glicêmico é necessário que os pacientes realizem avaliações periódicas dos seus níveis glicêmicos. O automonitoramento do controle glicêmico é uma parte fundamental do tratamento. A medida da glicose no sangue capilar é o teste de referência. No entanto, algumas vezes, razões de ordem psicológica, econômica ou social dificultam ou impedem a realização desta técnica. Nestes casos, a medida da glicosúria, especialmente no período pós-prandial, pode representar um método alternativo de monitoramento domiciliar para pacientes com DM tipo 2 (40). Convém lembrar que os testes de glicose urinária são métodos indiretos de avaliação do controle glicêmico e que o teste negativo não permite a distinção entre uma hipoglicemia, euglicemia ou uma hiperglicemia leve a moderada. Os resultados dos testes de glicemia (ou glicosúria) devem ser revisados periodicamente com a equipe multidisciplinar e os pacientes devem ser orientados sobre os objetivos do tratamento e as providências a serem tomadas quando os níveis de controle metabólico forem constantemente insatisfatórios.

A freqüência do monitoramento depende do grau de controle, dos medicamentos anti-hiperglicêmicos utilizados e de situações específicas. Assim, pacientes em

uso apenas de insulina, ou durante a gestação ou intercorrências clínicas devem realizar medidas freqüentes da glicose capilar, pelo menos quatro vezes por dia (antes das refeições e ao deitar).

A medida da glicose capilar deve ser realizada sempre que houver suspeita clínica de hipoglicemia. Muitos pacientes atribuem alguns sintomas inespecíficos como fome, mal estar, nervosismo a presença de hipoglicemia e ingerem alimentos doces e calóricos. Por isso, todo sintoma sugestivo de hipoglicemia deve ser cuidadosamente avaliado.

Em pacientes usuários de dose noturna de insulina e agentes orais durante o dia, ou apenas medicamentos orais, medidas de glicemia capilar antes do café e antes do jantar são suficiente.

A medida que os níveis glicêmicos permanecem estáveis, avaliações da glicose capilar podem ser realizadas apenas uma vez por dia, em diferentes horários, inclusive após as refeições. A medida da glicose capilar após as refeições é particularmente útil em casos em que os níveis de glico-hemoglobina forem discrepantes das medidas da glicose capilar.

6.5. Tratamento da Hipertensão Arterial

6.5.1. Medida da Pressão Arterial no Diabetes Mellitus

A medida da pressão arterial no paciente diabético deve ser realizada após um repouso mínimo de cinco minutos e nas três posições, supina, sentada e um minuto após assumir a posição ortostática. Essa recomendação decorre da possível presença de neuropatia autonômica, devendo ser seguida independente do paciente estar ou não em uso de medicação anti-hipertensiva. A suspeita de HA deve ser confirmada em três ocasiões, seguindo as normas do **III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial** de 1998 (41). Este considera como valores normais na população geral aqueles até 130/85 mm Hg. O Quadro 6 mostra a classificação da HA adotada pela SBD (42).

Quadro 6: Classificação da hipertensão arterial (adultos ≥ 18 anos; na ausência de anti-hipertensivos).			
Pressão Arterial (mm Hg)			
Categoria	Sistólica		Diastólica
Ideal	< 120	e	< 80
Normal	< 130	e	< 85
Normal-alta	130 - 139	ou	85 – 89
Hipertensão			
• Estágio 1	140 - 159	ou	90 – 99
• Estágio 2	160 - 179	ou	100 – 109
• Estágio 3	≥ 180	ou	≥ 110

6.5.2 Tratamento Anti-Hipertensivo no Diabetes Mellitus

6.5.2.1. Mudanças do Estilo de Vida

O tratamento anti-hipertensivo deve ressaltar a importância na mudança no estilo de vida, que inclui as seguintes medidas:

- redução do peso corporal
- redução da ingestão de sódio
- exercício físico regular

A correção de outros fatores de risco cardiovascular é mandatória, como é o caso do tratamento de dislipidemia, freqüente entre os pacientes diabéticos, e abandono do tabagismo.

6.5.2.2. Medidas Farmacológicas

No tratamento anti-hipertensivo inicial do paciente diabético já deve ser utilizado agente farmacológico associado à mudança de estilo de vida (43). O tratamento farmacológico do indivíduo hipertenso com DM tem como prioridade reduzir os níveis pressóricos com o objetivo de minimizar o risco cardiovascular (4).

Qualquer classe de agentes anti-hipertensivos poderá ser incluído no esquema anti-hipertensivo, desde que considerados seus efeitos deletérios sobre o metabolismo glico-lipídico e complicações crônicas diabéticas concomitantes e seus potenciais benefícios em situações especiais (44).

Algumas peculiaridades dos principais agentes anti-hipertensivos utilizados no paciente diabético estão abaixo relacionadas.

- **Diuréticos**

Estes agentes (juntamente com os beta-bloqueadores) foram utilizados nos grandes ensaios clínicos que comprovam a redução de morbimortalidade cardiovascular em pacientes hipertensos. Além disso, em pacientes idosos com DM e HA sistólica, a monoterapia com diuréticos reduz mortalidade cardiovascular (45). Existem evidências de que em negros hipertensos os diuréticos têm eficácia aumentada e, assim como em brancos, diminuem a morbimortalidade cardiovascular (41).

Os diuréticos continuam a ser utilizados em indivíduos diabéticos por apresentarem as vantagens da eficácia como monoterapia com pouca perda de resposta e o baixo custo. No entanto, podem afetar a homeostase glicêmica. É fundamental utilizar tiazídicos em doses baixas (12,5 a 25 mg/dia), o que minimiza seus efeitos adversos e monitorar os níveis sanguíneos de potássio e de glicose. Algumas evidências sugerem que a indapamida não alteraria o metabolismo glicídico e lipídico, tendo, desse modo, especial indicação para o paciente diabético (46). A furosemida deve ser reservada para quadros onde é necessária eliminação de sódio e água, como na síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca e insuficiência renal com creatinina superior a 2,5 mg/dl, quando a resposta aos tiazídicos é inadequada.

- **Beta-bloqueadores**

São eficazes como monoterapia, de baixo custo e particularmente úteis na prevenção secundária de infarto do miocárdio e de arritmias, além de se associar a regressão de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE).

Apesar da possível deterioração do controle glicêmico e o perfil lipídico do plasma, o UKPDS demonstrou que o atenolol reduziu o risco de doença macro e microvascular no paciente diabético, sendo igualmente efetivo em comparação com o captopril (4). Importante lembrar, além das suas clássicas contra-indicações - ressaltando-se a insuficiência arterial periférica - que no paciente diabético os beta-bloqueadores podem mascarar e prolongar a hipoglicemia. Os cardiosseletivos, em doses moderadas, devem ser preferidos.

- **Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)**

Estes agentes são bem tolerados, eficazes como monoterapia, sem prejudicar a sensibilidade à insulina e o perfil lipídico do plasma e associam-se à redução da HVE e proteção renal, tanto em pacientes com DM tipo 1 (47) quanto tipo 2 (48). São indicados no pós-infarto do miocárdio e na insuficiência cardíaca. Apesar do UKPDS não ter demonstrado superioridade dos inibidores da ECA sobre os beta-bloqueadores no que se refere ao risco de complicações diabéticas (4), dados do *Captopril Prevention Project* (CAPPP) foram favoráveis aos primeiros. O CAPPP demonstrou que indivíduos hipertensos em uso de captopril apresentaram menor risco de desenvolver DM e que em pacientes hipertensos diabéticos o captopril foi mais efetivo em prevenir infarto do miocárdio quando comparado a diuréticos e beta-bloqueadores (10). Além disso, recentemente o *Heart Outcome Evaluation Study* (49) demonstrou que o uso de ramipril reduziu as mortes de causa cardiovascular, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral em um grupo de

pacientes de risco elevado (idade acima de 55 anos, com doença vascular ou diabetes e outro risco cardiovascular).

Os inibidores da ECA são de custo elevado, provocam hipercalemia, particularmente em indivíduos com diminuição de função renal, sendo a tosse seu principal efeito colateral. Não devem ser usados em indivíduos com estenose bilateral de artéria renal, creatinina acima de 3,0 mg/dl (42) e na gestação. Deve-se enfatizar o uso de métodos anti-concepcionais eficazes nas mulheres em idade fértil. A neuropatia autonômica pode ser acompanhada de hipoaldosteronismo hiporreninêmico com elevação do potássio sérico, que poderá limitar o uso de inibidores da ECA.

- **Antagonistas do receptor da angiotensina**

Esta nova classe de agentes anti-hipertensivos são eficazes e bem tolerados em indivíduos diabéticos, não apresentando efeitos deletérios sobre o metabolismo glico-lipídico, nem tosse. Estão em andamento os estudos que avaliam os efeitos destes agentes a pacientes diabéticos, no que se refere à morbimortalidade.

- **Antagonistas de canais de cálcio**

Estes agentes, além de eficazes como monoterapia, possuem as vantagens de não alterar o perfil lipídico do plasma, nem a sensibilidade periférica à insulina e podem reverter HVE. A associação de antagonistas de canais de cálcio com beta-bloqueadores pode ser deletéria devido à possibilidade de causar bloqueio átrio-ventricular.

A segurança do uso de antagonistas de canais de cálcio no tratamento da HA é ainda controversa. A suspeita de aumento no risco de re-infarto ou morte com os antagonistas de curta duração (nifedipina) não foi posteriormente comprovada com aqueles de longa ação. Dados recentes, obtidos em indivíduos diabéticos com HA sistêmica (7) ou com HA sistólica (11), mostram redução na incidência de

eventos cardiovasculares com felodipina e nitrendipina, respectivamente. Dois pequenos estudos não-definitivos (8,9) mostraram efeitos menos favoráveis dos antagonistas de canais de cálcio quando comparados com os inibidores da ECA sobre a doença coronariana. Tais resultados podem decorrer ou de efeitos benéficos dos inibidores da ECA, ou deletérios dos antagonistas de canais de cálcio. Maiores evidências são necessárias para se demonstrar a superioridade de uma dessas classes sobre a outra na redução de risco cardiovascular.

- **Simpatolíticos de ação central**

São menos utilizados na atualidade devido à existência de melhores opções para a terapêutica inicial da HA no DM. A principal indicação da metildopa ocorre na gestante diabética. Ainda, mostra-se eficaz na reversão de HVE. A metildopa e a clonidina têm baixa eficácia como monoterapia e efeitos colaterais tais como hipotensão postural e disfunção sexual, já freqüentes em indivíduos com neuropatia autonômica diabética, limitam ainda mais seu uso. Não existe experiência com a moxonidina, modulador dos receptores imidazolidínicos, na população diabética hipertensa.

- **Alfa-bloqueadores**

Os alfa-bloqueadores (prazosin e doxazosin) têm em comum com os simpatolíticos a baixa eficácia como monoterapia e os efeitos adversos, mas a vantagem de não interferir na sensibilidade periférica à insulina e perfil lipídico do plasma.

- **Vasodilatadores diretos**

A hidralazina e o minoxidil atuam diretamente na parede vascular. Em conseqüência da vasodilatação arterial promovem retenção hídrica e taquicardia reflexa, o que contra-indica seu uso como monoterapia, devendo ser utilizados associados a diuréticos e/ou beta-bloqueadores.

Em resumo, no que se refere ao tratamento anti-hipertensivo no DM, não existe um único agente ou esquema ideal que só traga benefícios à população diabética hipertensa. Para cada indivíduo deve-se levar em consideração uma série de fatores, incluindo o econômico, para escolha do esquema mais adequado. Frequentemente, os indivíduos diabéticos hipertensos necessitarão de dois ou mais agentes para obter um bom controle pressórico (4). Na associação de classes de agentes anti-hipertensivos devem ser utilizados agentes com diferentes mecanismos de ação (43). No caso de falha da monoterapia, preferencialmente deve ser introduzido diurético como segundo agente.

6.5.3. Quando Iniciar o Tratamento Anti-hipertensivo e seus Alvos

No paciente já em uso de medicação anti-hipertensiva, é importante verificar se o(s) agente(s) em uso pode(m) estar contribuindo para o aparecimento ou agravamento da intolerância à glicose.

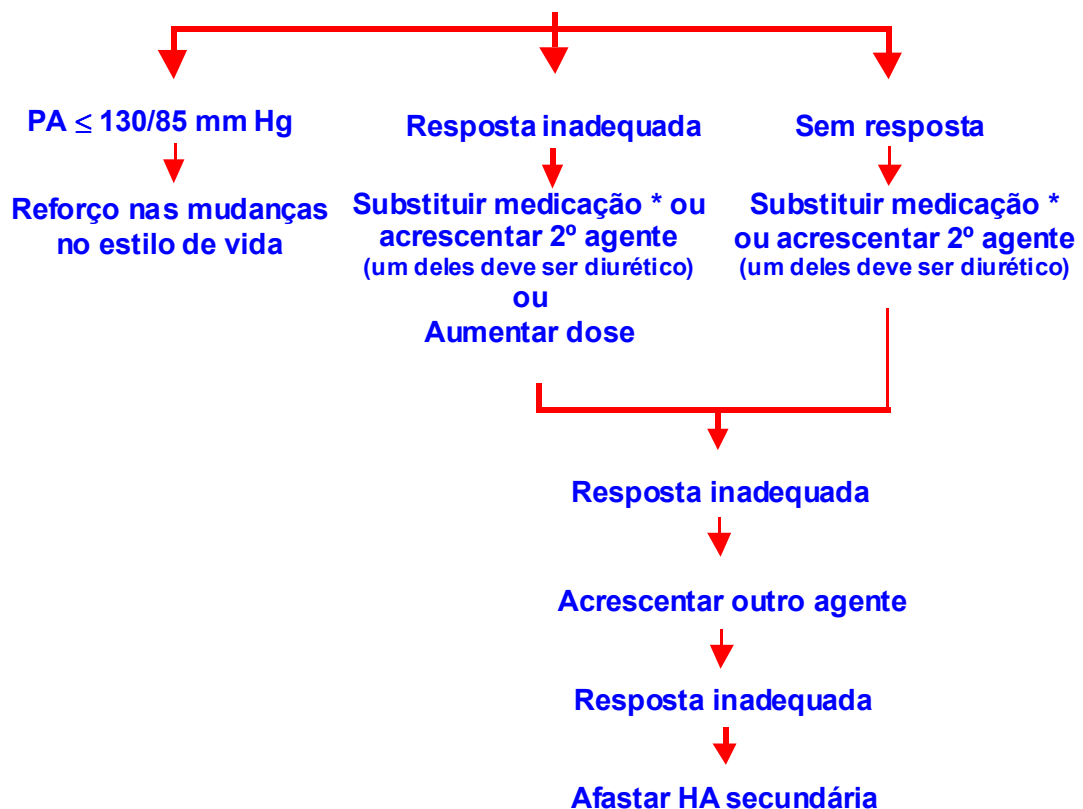
Níveis pressóricos sistólicos > 135 e diastólicos > 85 mm Hg já merecem tratamento (42). As recomendações da *American Diabetes Association* (50,51) e *National Hypertension Blood Pressure Program* (52) estabeleceram como pressão arterial “alvo” em indivíduos diabéticos ≥ 18 anos de idade valores inferiores a 130/85 mm Hg. Tais valores estão de acordo com os resultados do HOT (Hypertension Optimal Treatment), estudo que teve como objetivo descobrir o melhor nível pressórico para reduzir morbimortalidade em pacientes hipertensos (7). Neste estudo, níveis diastólicos inferiores a 80 mm Hg se associaram às maiores reduções na incidência de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos. Portanto, a pressão arterial do paciente hipertenso com DM, medida na posição sentada, deve ser reduzida para níveis < 130/85 mm Hg. Na presença de neuropatia autonômica pode ocorrer níveis pressóricos elevados na posição supina, acompanhados de hipotensão com o ortostatismo, o que dificulta o tratamento anti-hipertensivo. Na impossibilidade do auxílio da monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas para o controle pressórico, deve-se

considerar a pressão arterial ortostática para o ajuste da medicação anti-hipertensiva. Para indivíduos com HA sistólica isolada com níveis ≥ 180 mm Hg, o objetivo inicial é pressão sistólica < 160 mm Hg; também níveis sistólicos iniciais entre 160-179 mm Hg merecem tratamento, recomendando-se uma redução gradativa (51).

O fluxograma abaixo orienta para se atingir as metas de controle pressórico no indivíduo diabético.

Diretrizes para o tratamento da Hipertensão Arterial no Diabetes

**Mudanças estilo de vida +
Iniciar diuréticos em baixas doses ou beta-bloqueadores ou inibidores da ECA**



** antagonistas de canais de cálcio de longa duração podem ser opção terapêutica nesta fase*

6.6. Tratamento da Dislipidemia

6.6.1. Princípios Gerais

O tratamento da dislipidemia é extremamente importante em pacientes diabéticos, devido a elevada prevalência de doença coronariana. Embora não especificamente endereçados à população diabética, três estudos epidemiológicos mostraram que a correção do perfil lipídico reduz significativamente a mortalidade cardiovascular em subgrupos de pacientes diabéticos (53,54,56).

Além disso, pacientes diabéticos sem infarto do miocárdio prévio têm o mesmo risco de apresentarem um evento cardiovascular do que os pacientes não-diabéticos com diagnóstico anterior de infarto (57). Portanto, deve-se adotar para os pacientes diabéticos, mesmo sem presença documentada de cardiopatia isquêmica, os mesmos critérios utilizados para a prevenção secundária de pacientes não-diabéticos (Quadro 4).

O colesterol total e os triglicérides são medidos diretamente no soro por técnicas apropriadas, idealmente após 12 horas de jejum. O valor do LDL-c é calculado através da fórmula de Friedwald:

$$\text{LDL-c} = \text{Colesterol total} - \text{HDL-c} - \text{Triglicérides}/5.$$

Esta fórmula só é válida quando os níveis de triglicérides forem menores que 400 mg/dl. Uma forma de contornar este inconveniente técnico é simplesmente usar como fator de risco o "Colesterol não HDL", isto é, Colesterol total - HDL-c, que deve ser inferior a 155 mg/dl. Porém, embora o "Colesterol não HDL-c" venha sendo empregado em vários estudos epidemiológicos prospectivos, não o foi nos trabalhos populacionais mencionados acima que envolveram pacientes diabéticos.

6.6.2. Plano Alimentar para Pacientes Diabéticos com Dislipidemia

O tratamento nutricional é fundamental para o controle do DM e das alterações lipídicas associadas. Inicialmente, o paciente com DM e dislipidemia deve receber as mesmas orientações gerais descritas anteriormente. Caso não sejam atingidos os valores desejáveis de lípidos séricos, recomenda-se utilizar uma dieta mais restrita em lipídios, (gordura saturada < 7% do VCT, ingestão de colesterol < 200 mg/dia) de acordo com o "Passo 2" da dieta do *National Cholesterol Education Program - NCEP* (55) De uma maneira geral, recomenda-se que os pacientes restrinjam os seguintes alimentos: leite integral, queijos em geral, sorvetes, salsichas, linguiças, hambúrgueres, carnes vermelhas, presunto, bolhos, bolachas e ovos. Devem dar preferência a queijos magros (fresco, *cottage*, ricota), leite e iogurte desnatados, carnes de frango sem pele e peixe. Entretanto, é importante lembrar, que a aderência a dietas deste tipo muito restritivas em gordura saturada pode ser pequena. Portanto, restrições mais drásticas na ingestão de gordura total, particularmente sob a forma saturada, raramente é justificada, tendo em vista que a resposta às medicações é muito mais eficiente do que à dieta.

Especial atenção deve ser dada a pacientes com hipertrigliceridemia grave (triglicérides > 700 mg/dl), quando a ingestão de gorduras deve ser mais restritiva a menos de 10% a 20% do VCT.

O estímulo ao aumento da atividade física é importante, pois, além de favorecer a perda ponderal e aumentar a sensibilidade à insulina, potencializa os efeitos da dieta no perfil lipídico, diminuindo os níveis de triglicérides e elevando o de HDL-c.

Deve ser lembrado que alguns medicamentos utilizados para o controle da glicemia, podem interferir no perfil lipídico, assim como alguns agentes anti-hipertensivos.

A insulina tem sempre um efeito corretor da dislipidemia, especialmente diminuindo a trigliceridemia e aumentando o HDL-c; as sulfoniluréias e a metformina melhoram o perfil lipídico, em função do controle glicêmico. A acarbose pode melhorar a hipertrigliceridemia. Tanto a metformina como a acarbose têm a vantagem adicional de não favorecer o ganho de peso; a troglitazona e a rosiglitazona, diminuem os níveis de triglicérides, mas podem causar elevação de 10% a 15% dos níveis de LDL-c e da lipoproteína (a), o que parece não ocorrer com a pioglitazona.

Beta-bloqueadores e diuréticos tiazídicos podem elevar a colesterolemia e mais acentuadamente a trigliceridemia (45,46), embora isto não ocorra em todos os pacientes. O uso destas medicações não está contra-indicado desde que se façam medidas repetidas dos lípidos séricos após seu início.

Estas medidas iniciais devem ser implementada de forma individualizada, visando:

- atingir o peso desejável pela restrição calórica total, combinada ao aumento da atividade física.
- normalização do nível glicêmico.

Recomenda-se aguardar por cerca de dois a três meses o efeito destas medidas no perfil lipídico, embora não haja trabalhos especificamente endereçados à definição deste tempo de espera. A correção da hipertrigliceridemia, usualmente, ocorre em poucos dias. Atingidos os dois objetivos acima e persistindo as alterações lipídicas, recomenda-se empregar medicamentos hipolipemiantes (59).

Em determinadas situações clínicas não se aguarda o efeito da dieta, instituindo-se simultaneamente o tratamento medicamentoso, mesmo que seu emprego possa ser apenas transitório:

- Triglicérides > 700 mg/dl, pelo risco de pancreatite aguda.
- Aumento isolado de LDL-c (> 200 mg/dl) em duas medidas consecutivas.
- Na presença de doença cardiovascular.

6.6.3. Tratamento Medicamentoso

São considerados agentes de primeira escolha as estatinas e os fibratos. As estatinas (ou vastatinas), como sinvastatina e pravastatina, se mostraram eficientes em estudos de prevenção secundária da doença cardiovascular, diminuindo a significativamente a mortalidade (54,55). Um fibrato (genfibrozila) demonstrou eficácia em estudos de prevenção primária da doença cardiovascular, porém o efeito sobre a mortalidade em geral foi duvidoso (53). Recentemente, um ensaio clínico randomizado com 1.200 mg de genfibrozila em pacientes com doença coronariana e HDL-c baixo (< 40 mg/dl) demonstrou que houve uma redução de 24% no risco de morte e novos eventos cardiovasculares (60).

Na avaliação da relação custo-benefício das medicações deve-se comparar os agentes existentes no mercado usando como critério o custo para que se obtenha redução de 1% da colesterolemia ou da trigliceridemia.

A farmacoterapia para dislipidemia é formalmente contra-indicada durante a gravidez.

- **Inibidores da Atividade da Enzima HMG CoA – redutase (estatinas ou vastatinas)**

As estatinas reduzem a síntese do colesterol por inibição competitiva com a enzima *redutase da hidroximetilglutaril coenzima A* (HMG CoA-redutase), que exerce um papel chave no controle da síntese do colesterol. Em geral são mais potentes que os fibratos na redução do LDL-c em pacientes com hipercolesterolemia isolada. As estatinas existentes no mercado nacional, a dose e o efeito nos lipídios séricos encontram-se relacionados no Quadro 7.

Quadro 7: Estatinas				
Fármaco	Dose inicial (mg/dia)	Dose máxima (mg/d)	Queda (%) esperada do LDL-c	Queda (%) esperada da trigliceridemia
Atorvastatina	10	80	40 a 55	30
Sinvastatina	10	40	30 a 40	15
Pravastatina	20	40	25 a 33	10
Lovastatina	20	80	25 a 40	10
Cerivastatina	0,2	0,8	22 a 44	13
Fluvastatina	20	40	18 a 25	10

- **Derivados do ácido fibríco**

Os representantes desta classe são: clofibrato, genfibrozila, bezafibrato, fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato. Estes medicamentos diminuem a produção hepática de VLDL e ativam a enzima lipase-lipoprotéica (LLP) localizada no leito capilar do tecido adiposo e muscular. Esta enzima participa da hidrólise dos triglicérides circulantes, atuando na conversão de VLDL em LDL. Por estas razões, reduzem o VLDL-c, ou seja, os triglicérides, e em menor escala, o LDL-c e aumentam o HDL-c.

São os agentes mais eficazes na redução da trigliceridemia.

Na presença de combinação de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia os fibratos ou as estatinas podem ser usados, a depender do parâmetro lipídico predominante. Há, ainda, a possibilidade da associação das estatinas e dos fibratos nos casos refratários à monoterapia.

- **Resinas seqüestradoras de ácidos biliares, ácido nicotínico e ácidos graxos ômega 3**

Fármacos tais como seqüestradores de ácidos biliares (colestiramina) e ácido nicotínico são considerados de segunda escolha pelo fato de não terem sido investigados em estudos prospectivos randomizados controlados em pacientes diabéticos e por serem menos tolerados.

As resinas seqüestradoras de ácidos biliares bloqueiam a reabsorção de ácidos biliares excretados pelo fígado para o intestino, assim interrompendo sua circulação êntero-hepática. Como conseqüência, aumentam o número de receptores hepáticos para LDL, o que lhes confere potente ação redutora do LDL-c. Não apresentam efeito sobre as HDL, mas podem elevar moderadamente os níveis de VLDL, ou seja, a trigliceridemia. A sua utilização deve ser mais cautelosa em pacientes portadores de DM com neuropatia autonômica e em idosos, devido ao retardo do esvaziamento gástrico.

O ácido nicotínico é redutor dos triglicérides e do colesterol, possivelmente por diminuir a ação de lipases hormônio-sensíveis. Porém, tem o inconveniente de elevar a glicemia devido ao aumento da resistência à insulina. Este problema não ocorre com o acipimox, derivado do ácido nicotínico, porém seu efeito redutor dos lípidos é menor.

Os ácidos graxos ômega 3 (derivados do óleo de peixe), embora apresentem pequena ação redutora dos triglicérides e da atividade plaquetária, elevam a glicemia e a relação custo-benefício não é compensadora frente a outros fármacos comprovadamente eficazes.

- **Associação de Fármacos**

Deve ser utilizada sempre que, isoladamente, o efeito desejado com a dose máxima recomendada não foi obtido. Entretanto, é importante considerar a possibilidade de somatória dos efeitos colaterais, devendo-se monitorá-los adequadamente.

- **Tratamento de Reposição Hormonal**

Em mulheres com elevação isolada de LDL-c a terapia de reposição hormonal pode reduzir sua concentração sanguínea. Por outro lado, a utilização de estrógenos via oral pode agravar a hipertrigliceridemia. Neste caso, recomenda-se a utilização de hormônio por via transcutânea, devendo-se monitorar os níveis de triglicérides em dois a quatro semanas. O uso de estrógenos deve ser cauteloso em pacientes com hipertrigliceridemia, notadamente quando acima de 700 mg/dl. A trigliceridemia deve ser monitorada já nos primeiros dias e em pelo menos três ocasiões no decorrer das semanas subseqüentes.

6.6.4. Acompanhamento

Após a introdução das medidas terapêuticas, o perfil lipídico deve ser avaliado a intervalos mensais em pacientes com doença cardiovascular até se obter os níveis desejados de lipídios. Em pacientes sem doença cardíaca, esta avaliação pode ser realizada a cada três a seis meses.

Uma vez atingidos os níveis desejados de lipídios séricos, recomenda-se analisar o perfil lipídico a cada 6 a 12 meses.

6.7. Uso de Aspirina

Nos pacientes diabéticos com complicação vascular recomenda-se o uso continuado de dose baixa de aspirina (75 a 325 mg/dia). Esta conduta tem respaldo em meta-análises de estudos que envolveram pacientes hipercolesterolêmicos não-diabéticos e em pacientes hipertensos (7). Estes estudos mostraram um efeito protetor cardiovascular da aspirina superior ao obtido com as estatinas. Além disso, observou-se que o benefício absoluto da aspirina foi maior em pacientes diabéticos do que nos não-diabéticos (63,64).

Recomenda-se que a aspirina seja usada como estratégia de prevenção primária em mulheres e homens diabéticos quando apresentarem pelo menos um dos seguintes fatores: tabagismo, hipertensão, obesidade, micro e macroproteinúria, como também história familiar de coronariopatia (63).

Em pacientes diabéticos hipertensos o uso de aspirina pode aumentar a incidência de acidente vascular cerebral hemorrágico não fatal (63). A terapia com aspirina, contrariamente aos resultados iniciais, não está associada a aumento de risco para hemorragia retiniana ou vítrea.

Participantes do Consenso:

Adolpho Milech, Adriana Costa e Forti, Alfredo Halpern, Ana Teresa Santomauro, Antonio Carlos Lerário, Antonio Roberto Chacra, Antonio Rodrigues Ferreira, Anita Sachz Feuz, Augusto Pimazoni Netto, Bernardo Léo Wajchenberg, Denise Giacomo da Motta, Éder Quintão, Edgar D'Ávila Niclewicz, João Modesto Filho, Jorge Luiz Gross, José Egídio Paulo de Oliveira, Laércio Joel Franco, Laerte Damaceno, Laurenice Pereira Lima, Leão Zagury, Maria Inês Schmidt, Maria Isabel Carneiro Travi, Maria Teresa Zanella, Marília de Brito Gomes, Marisa Helena César Coral, Mirela Jobim de Azevedo, Tânia Martinez, Nelson Rassi, Reine Marie Chaves Fonseca, Ruy Lyra da Silva Filho, Sandra Roberta Gouvêa Ferreira, Sérgio Atala Dib, Simão Augusto Lottenberg, Thomaz Cruz.

7. REFERÊNCIAS

1. Panzram G. Mortality and survival in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 123-131, 1987.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317: 703-12, 1998.
5. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353: 617-622, 1999.
6. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 11: 309-17, 1993.
7. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351: 1755-62, 1998.
8. Tatti P, Pahor M, Byington R et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomised trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21: 597-602, 1998.
9. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WH et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension (ABCD). *N Engl J Med* 338: 645-52, 1998.
10. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 353: 611-6, 1999.
11. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 340: 677- 84, 1999.

12. Lehto S, Rönnemaa T, Haffner SM, Pyörälä, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 46: 1354-1359, 1997.
13. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999.
14. Silvestre JA. Hospitalizações SUS 1997. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso. Ministério da Saúde. 1997.
15. Bruno R. Pacientes diabéticos em diálise: características clínicas, sobrevida e fatores prognósticos. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas : Endocrinologia, 1999.
16. Spichler ERS, Spichler D., Martins CSF, et al. Diabetic lower extremities amputation – Rio de Janeiro, BR. *Diabetologia* 41(A279) : 90-96, 1998.
17. American Diabetes Association. *Vital Statistics*. 1999.
18. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183 1997.
19. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 15: 539-53, 1998.
20. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 159 (Suppl): S1-S29, 1998.
21. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L et al. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21: 1246-9, 1998.
22. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621, 1999.
23. Muls E. Nutrition recommendations for the person with diabetes. *Clinical Nutrition* 17 (suppl 2) : 18-25, 1998.
24. Franz MJ, Horton ES, Bantle JP, Beebe CA, Brunzel JD, Coulston AM, Henry RR, Woogwerf FJ, Stacpoole PW. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 17: 490-518, 1994.
25. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Principles for People with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 22 (suppl 1): 42-45, 1999.
26. Scheen AJ, Lefèbvre, PJ. Management of the obese diabetic patient. *Diabetes Reviews* 7 (2) : 77-93, 1999.

27. Willianson DF, Pamuk E, Thun M. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 141: 1128-141, 1995.
28. Coutinho WF. Consenso Latino-Americano de Obesidade: Até onde já chegamos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 43: 21-67, 1999.
29. Hollander PA, Elbein S, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 21: 1288-1294, 1998.
30. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55: 615S-619S, 1992.
31. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 314: 1512-5, 1997.
32. Bailey CJ, and Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 334: 574-9, 1996.
33. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 131: 281-303, 1999.
34. Berger M, Mühlhauser I. Diabetes care and patient-oriented outcomes. *JAMA* 281: 1676-8, 1999.
35. Desfaits AC, Serri O and Renier G. Normalization of plasma lipid peroxides, monocyte adhesion, and tumor necrosis factor- α production in NIDDM patients after gliclazide treatment. *Diabetes Care* 21: 487-93, 1998.
36. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type 2 diabetes and preconditioning in cardiovascular disease: time for reconsideration. *Circulation* 94: 2297-301, 1996.
37. Holman RR, Cull CA, Turner RC, UKPDS. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 22: 960-4, 1999.
38. Yki Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R and Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 130: 389-96, 1999.
39. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Detecção e Tratamento das Complicações Crônicas do Diabetes Mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 43: 7-13, 1999.
40. Berger M, Jörgens V, Flatten G. Health care for persons with non-insulin dependent diabetes mellitus. The German experience. *Ann Intern Med* 124 (1 pt 2):153-5, 1996.
41. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *HiperAtivo* 6: 67-106, 1998.

42. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-45, 1997.
43. Guidelines Subcommittee of the WHO. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 17: 151-83, 1999.
44. Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al for the Steering and Expert Committees. 1998 Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetes in Canada. *Can Med Assoc J* 159 (8 Suppl): S1-S29, 1998.
45. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA et al for the Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group (SHEP). Effect of a diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276: 1886-92, 1996.
46. Weidmann P, de Courten M, Ferrari P. Effects of diuretics on plasma lipid profile. *Eur Heart J* 13 (suppl.G): 61-67, 1992.
47. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456, 1993.
48. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156: 286-9, 1996.
49. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 342:145-53, 2000.
50. American Diabetes Association: Treatment of hypertension in diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 19 (suppl.1): S107-S110, 1996.
51. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 22 (suppl.1): S66-S69, 1999.
52. National High Blood Pressure Education Program Work Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 23: 145-58, 1994.
53. Koskinen P, Mänttari M, Manninen V et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 15: 820-5, 1992.
54. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20: 614-20, 1997.
55. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 209:3015-23, 1993.

56. Goldberg MD, Margot JM, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup Analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 98: 2513-19, 1998.
57. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*: 229-34, 1998.
58. The Expert Panel: Second report of the expert panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1329, 1994.
59. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21: 160-78, 1998.
60. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 341: 410-8, 1999.
61. Eisenberg S, Gavish D, Oschry Y, Fainaru M, Deckelbaum RJ. Abnormalities in very low, low and high density lipoproteins in hypertriglyceridemia. Reversal toward normal with bezafibrate treatment. *J Clin Invest* 74: 470-82, 1984.
62. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 82: 67U-73U, 1998.
63. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Use of aspirin. *Diabetes Care* 22 (suppl.1): S66-S69, 1999.
64. Harpaz D. Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. *Am J Med* 105: 494-9, 1998.

ANEXO 1

Informações posológicas sobre os principais Fármacos utilizados no tratamento do Diabetes e de patologias associadas

AGENTES ANTIDIABÉTICOS DISPONÍVEIS NO BRASIL

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA (mg)		NÚMERO DE TOMADAS/DIA
	Mínima	Máxima	
SULFONILURÉIAS			
Clorpropamida	125	500	1
Glibenclamida	2,5	20	2
Glipizida	5	20	2
Gliclazida	80	320	2
Glimepirida	1	8	1
BIGUANIDAS			
Metformina	1000	2550	2
INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE			
Acarbose	150	300	3
METIGLINIDA			
Repaglinida	1	4	3
THIAZOLIDINEDIONAS			
Rosiglitazona	2	8	1

AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS DISPONÍVEIS NO BRASIL (40)

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA (mg)		NÚMERO DE TOMADAS/DIA
	Mínima	Máxima	
DIURÉTICOS			
Tiazídicos			
Clortalidona	12,5	25	1
Hidroclortiazida	12,5	50	1
Indapamida	2,5	5	1
De alça			
Bumetamida	0,5	**	1-2
Furosemida	20	**	1-2
Piretamida	6	12	1
Poupadores de potássio			
Amilorida	2,5	5	1
Espironolactona	50	100	1-3
Triantereno	50	150	1
INIBIDORES ADRENÉRGICOS			
Ação central			
Alfametildopa	250	1500	2-3
Clonidina	0,1	0,6	2-3
Guanabenz	4	12	2-3
Monoxidina	0,2	0,4	1
Alfa-1-bloqueadores			
Doxazosina	2	4	2-3
Prazosina	1	10	2-3
Beta-bloqueadores			
Atenolol	25	100	1-2
Bisoprolol	2,5	10	1
Metoprolol	50	200	1-2
Nadolol	20	80	1-2
Propranolol	40	240	2-3
Pindolol (com ASI)	5	20	1-3
VASODILADORES DIRETOS			
Hidralazina	50	200	2-3
Minoxidil	2,5	40	2-3

AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS DISPONÍVEIS NO BRASIL (CONTINUAÇÃO)

Medicamentos	POSOLOGIA (mg)		NÚMERO DE TOMADAS/DIA
	Mínima	Máxima	
ANTAGONISTAS DE CANAIS DE CÁLCIO (canal L)			
Fenilalquilaminas			
Verapamil Coer*	120	360	1
Verapamil Retard*	120	480	1-2
Benzotiazepinas			
Diltiazem SR* ou CD* 120	360	1-2	
Diidropiridinas			
Amlodipina	2,5	10	1
Felodipina	5	20	1
Isradipina	2,5	10	2
Lacidipina	4	8	1-2
Nifedipina Oros*	20	60	1
Nifedipina Retard*	20	40	2
Nisoldipina	10	30	1
Nitrendipina	20	40	2-3
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA			
Benazepril	5	20	1-2
Captopril	25	150	2-3
Cilazapril	2,5	5	1-2
Enalapril	5	40	1-2
Fosinopril	10	20	1-2
Lisinopril	5	20	1-2
Perindopril	2,5	5	1-2
Ramipril	2,5	10	1-2
Trandolapril	2	4	1
ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA			
Candesartan	4	16	1
Eprosartan	400	800	1
Ibesartan	75	300	1
Losartan	50	100	1
Valsartan	80	160	1

* Retard, SR, CD, Coer, Oros - referem-se a preparações farmacêuticas de liberação lenta, ação prolongada. ** Variável - de acordo com a indicação clínica

ASI - atividade simpatomimética intrínseca

AGENTES ANTI-OBESIDADE DISPONÍVEIS NO BRASIL

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA (mg)		NÚMERO DE TOMADAS/DIA
	Mínima	Máxima	
NORADRENÉRGICOS			
Fenproporex	25	50	1 a 2
Anfepramona	40	120	1 a 2
Mazindol	1	3	1 a 2
SEROTONINÉRGICOS			
Fluoxetina	20	60	1
Sertralina	50	150	1
NORADRENÉRGICOS + SEROTONINÉRGICOS			
Sibutramina	10	20	1
INIBIDOR DA ABSORÇÃO DE GORDURAS			
Orlistat	--	360	3

AGENTES HIPOLIPEMIANTES DISPONÍVEIS NO BRASIL

MEDICAMENTOS	POSOLOGIA (mg)		NÚMERO DE TOMADAS/DIA
	Mínima	Máxima	
ESTATINAS			
Lovastatina	20	80	1
Pravastatina	20	40	1
Sinvastatina	10	80	1
Fluvastatina	20	40	1
Cerivastatina	0,2	0,8	1
Atorvastatina	10	80	1
FIBRATOS			
Genfibrozilaa		1200	2
Clofibrato	1,5	8	2 a 4
Bezafibrate		400	2
Etofibrate	500	1	
Fenofibrato		250	1
RESINAS SEQÜESTRADORAS DE ÁCIDOS BILIARES			
Colestiramina	12 g	32 g	3 a 4
INIBIDORES DA MOBILIZAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS			
Ácido nicotínico	250 a 500	3000	2 a 3
Acipimox	250		

ANEXO 2

Denominações genéricas e comerciais de Alguns fármacos utilizados no tratamento do Diabetes e de patologias associadas

ANTIDIABÉTICOS ORAIS		
Grupo das sulfoniluréias		
DENOMINAÇÃO GENÉRICA	DENOMINAÇÃO COMERCIAL	LABORATÓRIO
Clorpropamida	Diabinese	Pfizer
	Similares	Vários
Glibenclamida	Daonil	Aventis
	Euglucon	Asta Médica
	Lisaglucon	Farmasa
	Similares	Vários
Glipizida	Minidiab	Searle
Glicazida	Diamicron	Servier
Glimepirida	Amaryl	Aventis
Grupo das biguanidas		
Metformina	Dimefor	Lilly
	Glifage	Merck
	Gluciformim	Biobrás
	Similar	Neo-Química
Grupo dos inibidores da alfa-glicosidase		
Acarbose	Glucobay	Bayer
Grupo das metiglinidas		
Repaglinida	Novonorm	Novo Nordisk
	Prandin	Medley
Nateglinida	Starlix	Novartis
Grupo das glitazonas		
Rosiglitazona	Avandia	Smithkline Beecham
Pioglitazona	Actos	Abbott

AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS		
CLASSE DOS DIURÉTICOS		
Grupo dos diuréticos tiazídicos		
DENOMINAÇÃO GENÉRICA	DENOMINAÇÃO COMERCIAL	LABORATÓRIO
Clortalidona	Higroton	Novartis
	Clortalil	Legrand
	Similar	Teuto Brasileiro
Hidroclorotiazida	Clorana	Sanofi Synthelabo
	Similares	Vários
	Combinações	Várias
Indapamida	Natrilix S.R.	Servier
Grupo dos diuréticos de alça		
Bumetanida	Burinax	Sintofarma
Furosemida	Lasix	Aventis
	Similares	Vários
Pretanida	Arelix	Aventis
Grupo dos diuréticos poupadores de potássio		
Amilorida (Associações)	Moduretic	Prodrome
	Diupress	Eurofarma
	Diurisa	Eurofarma
	Similares	Vários
Espironolactona	Aldactone	Searle
Triantereno (Associações)	Diurana	Sanofi Synthelabo
	Iguassina	Zambon
CLASSE DOS INIBIDORES ADRENÉRGICOS		
Grupo dos inibidores de ação central		
DENOMINAÇÃO GENÉRICA	DENOMINAÇÃO COMERCIAL	LABORATÓRIO
Alfametildopa	Aldomet	Prodome
	Similares	Vários
Clonidina	Atensina	Boehringer Ingelheim
	Similares	Vários
Guanabenzol	Lisapress	Libbs
Moxonidina	Cynt	Lilly

Grupo dos alfa-1 bloqueadores		
Doxazosina	Carduran	Pfizer
	Unoprost	Apsen
	Zoflux	Libbs
Prazosina	Minipress SR	Pfizer
Grupo dos betabloqueadores		
Atenolol	Atenol	Zêneca
	Angipress	Biosintética
	Neotenol	Biobrás
	Plenacor	Merck Bagó
Bisoprolol	Biconcor	Merck
Metoprolol	Lopressor	Novartis
	Seloken	AstraZêneca
	Seloken Duriles	AstraZêneca
Nadolol	Corgard	Bristol-Myers Squibb
Propanolol	Inderal	AstraZêneca
Propanolol	Similares	Vários
Pindolol	Visken	Novartis
CLASSE DOS VASODILADORES DIRETOS		
Hidralazina	Apresolina	Novartis
Minoxidil	Loniten	Pharmacia & Upjohn
CLASSE DOS ANTAGONISTAS DE CANAIS DE CÁLCIO (Canal L)		
Grupo das fenilalquilaminas		
Verapamil	Dilacoron	Knoll
	Cronovera	Searle
	Similares	Vários
Grupo das benzotiazepinas		
Diltiazem	Cardizem	Boehringer Ingelheim
	Balcor	Baldacci
	Angiolong	Farmalab Chiesi
	Diltizem	Searle

Grupo das diidropiridinas		
Amlodipina	Norvasc	Pfizer
	Cordarex	Biosintética
	Cordipina	Farmasa
	Similares	Vários
Felodipina	Splendil	AstraZeneca
Isradipina	Lomir	Novartis
Lacidipina	Lacipil	Glaxo Wellcome
	Midotens	Boehringer Ingelheim
Nifedipina	Adalat	Bayer
	Cardalin	Sintofarma
Nifedipina	Dilaflex	Medley
	Oxcord	Biosintética
	Similares	Vários
Nisoldipina	Syscor	AstraZeneca
Nitrendipina	Nitrencord	Biosintética
	Caltren	Libbs
CLASSE DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA		
Benazepril	Lotensin	Novartis
Captopril	Capoten	Bristol-Myers Squibb
	Similares	Vários
Cilazapril	Vascase	Roche
Enalapril	Renitec	Merck Sharp & Dohme
	Neolapril	Biobrás
	Eupressin	Biosintética
	Atens	Farmasa
Fosinopril	Monopril	Bristol-Myers Squibb
Lisinopril	Zestril	AstraZeneca
	Prinvil	Prodome
Perindopril	Coversyl	Servier
Ramipril	Triatec	Aventis
Trandolapril	Gopten	Knoll
	Odrik	Asta Medica

CLASSE DOS ANTAGONISTAS DA ANGIOTENSINA		
Candesartana	Blopress	Abbott
	Atacand	AstraZeneca
Ibesartana	Ávapro	BMS
Losartana	Redupress	Aché
	Cozaar	Merck Sharp & Dohme
Valsartana	Diovan	Novartis

AGENTES ANTI OBESIDADE		
Grupo dos noradrenérgicos		
Anfepramona	Hipofagin S	Sigma Pharma
	Inibex S	Medley
	Dualid S	Asta Medica
Mazindol	Fagolipo	Libbs
	Absten S	Medley
Fenproporex	- o -	- o -
Grupo dos serotoninérgicos		
Fluoxetina	Prozac	Eli Lilly
	Eufor 20	Farmasa
	Psiquial Comprimidos	Merck
	Similares	Vários
Sertralina	Zoloft	Pfizer
	Tolrest	Biosintética
	Sercerin	Farmasa
Grupo dos noradrenérgicos + serotoninérgicos		
Sibutramina	Plenty	Medley
	Reductil	Knoll
Grupo dos inibidores da absorção de gorduras		
Orlistat	Xenical	Roche

AGENTES HIPOLIPENIANTES		
Grupo das estatinas		
Lovastatina	Mevacor	Merck Sharp & Dohme
	Reducol	Prodome
	Neolipid	Biobrás
Pravastatina	Pravacol	Bristol-Myers Squibb
Sinvastatina	Zocor	Merk Sharp & Dohme
	Lovacor	Farmasa
Fluvastatina	Lescol	Novartis
Cerivastatina	Lipobay	Bayer
Atorvastatina	Citalor	Pfizer
	Lipitor	Parke-Davis
Grupo dos fibratos		
Genfibrozilaa	Lopid	Aché
Clofibrato	Lipofacton	Akzo Organon
Bezafibrato	Cedur	Asta Medica
Etofibrato	Tricerol	Searle
Fenofibrato	Lipanon	Allergan
	Lipidil	Allergan
Grupo das resinas seqüestradoras de ácidos biliares		
Colestiramina	- o -	- o -
Grupo dos inibidores da mobilização de ácidos graxos		
Ácido nicotínico	Nicopaverina	Enila
	GABA	Nikkho
Acipimox	Olbetam	Searle

ANEXO 3

RELAÇÃO DAS INSULINAS HUMANAS E ANIMAIS DISPONÍVEIS NO BRASIL

Insulinas Humanas	AVENTIS	BIOBRÁS	LILLY	NOVO NORDISK
Ação Ultra-Rápida (Ur)	❖	❖	Humalog	❖
Ação Rápida (R)	Insuman R	Biohulin R	Humulin R	Novolin R
Ação Intermediária:				
Nph (N)	Insuman N	Biohulin N	Humulin N	Novolin N
Lenta (L)	❖	Biohulin L	Humulin L	Novolin L
Ação Prolongada (U)	❖	Biohulin U	❖	Novolin U
Pré-Misturas (N+R)				
90/10	❖	Biohulin 90/10	Humulin 90/10	Novolin 90/10
85/15	Insuman Comb 85/15	❖	❖	❖
80/20	❖	Biohulin 80/20	Humulin 80/20	Novolin 80/20
75/25	Insuman Comb 75/25	❖	❖	❖
70/30	❖	Biohulin 70/30	Humulin 70/30	Novolin 70/30
Pré-Misturas (N+Ur)				
75/25	❖	❖	Humalog Mix 25	❖

(*) Inclui produtos já disponíveis e aqueles já registrados no Ministério da Saúde e com lançamento previsto para o primeiro semestre de 2.000

Insulinas Animais	AVENTIS	BIOBRÁS	LILLY	NOVO NORDISK
Ação Rápida (R)	❖	Neosulin R (suína) Monolin R (suína) Iolin R (mista)	Insulina Mista Purificada "R"	Actrapid (suína)
Ação Intermediária:				
Nph (N)	❖	Neosulin N (suína) Monolin N (suína) Iolin N (mista)	Insulina Mista Purificada "N"	Protaphane (suína)
Lenta (L)	❖	Neosulin L (suína)	❖	Monotard (suína)

Perfil médio de ação das insulinas humanas e animais*

INSULINAS HUMANAS	PERFIL DE AÇÃO (HORAS)			
	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO EFETIVA	DURAÇÃO MÁXIMA
Ultra-rápida (UR)	<0,25	0,5-1,5	3-4	4-6
Rápida (R)	0,5-1,0	2-3	3-6	6-8
NPH (N)	2-4	6-10	10-16	14-18
Lenta (L)	2-4	6-12	12-18	16-20
Ultralenta (U)	6-10	10-16	18-20	20-24

INSULINAS ANIMAIS	PERFIL DE AÇÃO (HORAS)			
	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO EFETIVA	DURAÇÃO MÁXIMA
Rápida (R)	0,5-2,0	3-4	4-6	6-10
NPH (N)	4-6	8-14	16-20	20-24
Lenta (L)	4-6	8-14	16-20	20-24
Ultralenta (U)	8-14	Mínimo	24-36	24-36

(*) Fonte: Medical management of type 1 diabetes - 3rd edition - 1998 - American Diabetes Association