Projeto Diretrizes*

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

APRESENTAÇÃO 66
GRAUS DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA 68
NÍVEL DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA POR TIPO DE ESTUDO 68
CONCEITUAÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO 70
DIAGNÓSTICO CLÍNICO E AVALIAÇÃO LABORATORIAL 71
PREVENÇÃO PRIMÁRIA 72
TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO DA SÍNDROME METABÓLICA 72
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL 76
- Meta de redução da pressão arterial 76
- Tratamento farmacológico 77
- Escolha do medicamento anti-hipertensivo 77
- Esquema terapêutico 80

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO *DIABETES MELLITUS* 81
- Escolha do medicamento 82
- Combinação terapêutica 84

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DISLIPIDEMIA 84
- Metas lipídicas na síndrome metabólica 85
- Tratamento medicamentoso 86
- Recomendações importantes quanto ao tratamento hipolipemiante 89

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E CIRÚRGICO DA OBESIDADE 89
- Tratamento farmacológico 89
- Tratamento cirúrgico 90
- Tipos de cirurgias recomendadas 91
- Benefícios e efetividade da cirurgia bariátrica 91

ABORDAGEM TERAPÊUTICA CONJUNTA NA SÍNDROME METABÓLICA 92
- Tratamento não-medicamentoso 94
- Tratamento medicamentoso 95

** O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

A Revista da AMRIGS, ciente da importância das Diretrizes como instrumento de apoio à boa prática médica, decidiu, com a anuência da AMB e das Sociedades Médicas envolvidas, publicá-las periodicamente em suas páginas, ampliando assim a abrangência do projeto no nosso Estado.

APRESENTAÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina, devendo ser destacada a sua importância do ponto de vista epidemiológico, responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular estimada em 2,5 vezes.

Conscientes da importância do assunto, os Presidentes da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e da Associação Brasileira para o Estudo sobre a Obesidade (ABESO) juntaram esforços para elaborar a **I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica**.

Estabeleceu-se que o documento final deveria expressar a opinião conjunta dos especialistas das diversas áreas envolvidas e que o nível de evidência científica adotado seria aquele recomendado pelo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (maio 2001), incorporado pela Associação Médica Brasileira (AMB) e pelo Conselho Federal de Medicina (CFM).

Foi então criada uma Comissão Organizadora constituída por representantes das cinco Sociedades envolvidas, que definiu as estratégias políticas, científicas, logísticas e de apoio financeiro que permitissem a consecução do objetivo final.

Os grupos de trabalho encarregados de elaborar os tópicos científicos foram compostos por representantes das cinco áreas, sempre com um coordenador, um coordenador adjunto e diferentes profissionais da área da saúde, num total aproximado de dez membros para cada grupo. Foram criados nove grupos, sendo oito dedicados a temas pontuais da SM e um dedicado especificamente à abordagem conjunta da síndrome metabólica.

A cidade do Rio de Janeiro foi escolhida como sede do evento, que ocorreu no período de12 a 14 de agosto de 2004.

A síndrome metabólica ainda carece de uma definição bem estabelecida, mas há uma indicação consensual de que o aumento da pressão arterial, os distúrbios do metabolismo dos glicídios e lipídios e o excesso de peso estão, de forma definitiva, associados ao aumento da morbi-mortalidade cardiovascular, fato observado não só nos países desenvolvidos mas também, e de uma forma preocupante, nos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos.

Portanto, a oportunidade de se ter em documento único uma abordagem conjunta desses fatores de risco, de modo que possa ser utilizado não só por especialistas das áreas, mas também pelo conjunto de profissionais da área da saúde, é uma iniciativa pioneira no nosso meio, e esperamos que ele alcance esse objetivo.

Finalmente, gostaríamos de agradecer a todos os colegas que participaram da realização deste documento; de uma maneira especial aos Presidentes das Sociedades, que pessoalmente ou através das suas lideranças estiveram presentes durante todo o evento.

A Comissão Organizadora

Projeto Diretrizes
Sociedade Brasileira de Cardiologia

REALIZAÇÃO

Sociedade Brasileira de Hipertensão
Presidente: Ayrton Pires Brandão

Sociedade Brasileira de Cardiologia
Presidente: Antonio Felipe Simão

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
Presidente: Valéria Cunha Campos Guimarães

Sociedade Brasileira de Diabetes
Presidente: Leão Zagury

Associação Brasileira para Estudos da Obesidade
Presidente: Giusepe Repetto

COORDENAÇÃO GERAL
Ayrton Pires Brandão

COMISSÃO DE REDAÇÃO
Ayrton Pires Brandão
Andréa Araujo Brandão
Armando da Rocha Nogueira
Henrique Suplicy
Jorge Ilha Guimarães
José Egídio Paulo de Oliveira

COMISSÃO ORGANIZADORA
Amélio Godoy-Matos
Andréa Araujo Brandão
Armando da Rocha Nogueira
Ayrton Pires Brandão
Cesar Cardoso de Oliveira
José Egídio Paulo de Oliveira
Jucinéia Oliveira
Leão Zagury
Lúcia Maria Carraro
Vivian Ellinger

Graus de recomendação e força de evidência

A	Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência
B	Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência
C	Relatos de casos (estudos não-controlados)
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

Nível de evidência científica por tipo de estudo
***Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (maio 2001)**
Projeto Diretrizes AMB-CFM

Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento/prevenção – etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/ prevalência de sintomas
A	1A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes desde o início da doença. Critério prognóstico validado em diversas populações	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos nível 1 Critério diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte, desde o início da doença, com perda <20% Critério prognóstico validado em uma única população	Coorte validada, com bom padrão de referência Critério diagnóstico testado em um único centro clínico	Estudo de coorte (contemporânea ou prospectiva) com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão sistemática (com homogeneidade)	Revisão sistemática (com homogeneidade) de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não-tratados de grupo-controle de ensaio clínico randomizado	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível > 2	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível ≥ 2B
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica Seguimento de pacientes não-tratados de grupo-controle de ensaio clínico randomizado. Critério prognóstico derivado ou validado somente em amostras fragmentadas	Coorte exploratória com bom padrão de referência Critério diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica (coorte retrospectiva) ou com seguimento de casos comprometidos (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (*outcomes research*) Estudo ecológico	Observação de evoluções clínicas (*outcomes research*)		Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos caso-controle		Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos diagnósticos de nível ≥ 3B	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de nível > 3B
	3B	Estudo caso-controle		Seleção não-consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não-consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo caso-controle; ou padrão de referência pobre ou não-independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialista sem avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Projeto Diretrizes
Sociedade Brasileira de Cardiologia

GRUPOS DE TRABALHO

GRUPO 1

Coordenador:
Armando da Rocha Nogueira

Coordenador Adjunto:
Kátia Verguetti Bloch

Participantes:
- Heno Lopes
- Laércio Joel Franco
- Leila Araújo
- Maria Claudia Irigoen
- Robson Souza Santos
- Sandra Costa Fuchs
- Walmir Coutinho

GRUPO 2

Coordenador:
Márcio C. Mancini

Coordenador Adjunto:
Maria Edna de Melo

Participantes:
- Cláudio Gil Soares de Araújo
- Dante Marcelo A. Giorgi
- Luis Carlos Bodanese
- Perseu Seixas de Carvalho
- Sérgio Dib
- Valéria Cunha Campos Guimarães
- Elisardo Vasquez

GRUPO 3

Coordenador:
Adriana Costa Forti

Coordenador Adjunto:
Luciana Bahia

Participantes:
- Amélio Godoy-Matos
- Antonio Carlos Palandri Chagas
- Luiz Aparecido Bortoloto
- Marília Brito Gomes
- Mario Fritsch Neves
- Tania Martinez

GRUPO 4

Coordenador:
Carlos Eduardo Negrão

Coordenador Adjunto:
Luciana Diniz Nagem Janot Matos

Participantes:
- Altamiro Reis da Costa
- Ana Claudia Ramalho
- Ângela Maria P. Pierin
- Gil Fernando Salles
- Jorge Ilha Guimarães
- Josephina Bressan Monteiro

GRUPO 5

Coordenador:
Antonio Felipe Sanjulianni

Coordenador Adjunto:
Oswaldo Kohlmann Junior

Participantes:
- Gustavo Caldas
- José Francisco Kerr Saraiva
- José Péricles Esteves
- Marco Antonio Mota Gomes
- Maria Tereza Zanella
- Milton César Foss
- Thomas Cruz

GRUPO 6

Coordenador:
José Egídio Paulo de Oliveira

Coordenador Adjunto:
Antonio Carlos Lerário

Participantes:
- Antonio Carlos Pires
- Carlos Alberto Machado
- Daniel Gianela Neto
- Lílian Soares da Costa
- Roberto Pozzan
- Roberto de Sá Cunha
- Wille Oigman

GRUPO 7

Coordenador:
Raul D. Santos

Coordenador Adjunto:
Maria Eliane Campos Magalhães

Participantes:
- Armênio Costa Guimarães
- Edgar Pessoa de Mello Filho
- Francisco Bandeira
- Francisco H. Fonseca
- Josivan Gomes de Lima
- Roselee Pozzan
- Vivian Ellinger

GRUPO 8

Coordenador:
Henrique Suplicy

Coordenador Adjunto:
Rosana Bento Radominski

Participantes:
- Alfredo Halpern
- Cesar Cardoso de Oliveira
- Hilton de Castro Chaves
- Istênio Fernandes Pascoal
- José Ribamar Sabóia de Azevedo
- Jucinéia de Oliveira
- Lúcia Maria Carraro
- Maria Eda Kowalsky

GRUPO 9

Coordenador:
Ayrton Pires Brandão

Coordenador Adjunto:
Paulo César Veiga Jardim

Participantes:
- Andréa Araujo Brandão
- Antonio Roberto Chacra
- Artur Beltrame Ribeiro
- Emílio H. Morigushi
- Flávio Dani Fuchs
- Nelson Rassi
- Protásio Lemos da Luz

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA

CONCEITUAÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. É importante destacar a associação da SM com a doença cardiovascular, aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vez e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes[1-5] **(B, 2A)**.

Não foram encontrados estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira. No entanto, estudos em diferentes populações, como a mexicana, a norte-americana e a asiática, revelam prevalências elevadas da SM, dependendo do critério utilizado e das características da população estudada, variando as taxas de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres[2,4,6,7].

O estudo da SM tem sido dificultado pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes, com repercussões na prática clínica e nas políticas de saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS)[8] e o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) formularam definições para a SM[9].

A definição da OMS preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose, o que dificulta a sua utilização. A definição do NCEP-ATP III foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de resistência à insulina, facilitando a sua utilização.

Segundo o NCEP-ATP III, a SM representa a combinação de pelo menos três componentes dos apresentados no Quadro 1 **(B, 2B)**. Pela sua simplicidade e praticidade, é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM).

A I-DBSM recomenda que para os componentes pressão arterial e triglicerídeos, o uso de medicação anti-hipertensiva ou de hipolipemiantes, assim como diagnóstico prévio de diabetes, preencham os critérios específicos.

A circunferência abdominal, medida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, por ser o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e de aferição mais simples e reprodutível, é a medida recomendada[10-12] **(B, 2B)**.

O ponto de corte estabelecido para a circunferência abdominal, 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, tem sido questionado por não se adequar a populações de diferentes etnias. Em alguns estudos, níveis mais baixos – 94 cm para homens e 80 cm para mulheres, têm sido considerados mais apropriados[4,7,13]. Recomenda-se para mulheres com circunferência de cintura abdominal entre 80-88 cm e homens entre 94-102 cm uma monitorização mais freqüente dos fatores de risco para doenças coronarianas **(C, 4)**.

Em face da recomendação da American Diabetes Association 14, o ponto de corte proposto para o diagnóstico de glicemia de jejum alterada passou de 110mg/dL para 100mg/dL, o que futuramente poderá influir no critério diagnóstico da SM.

Projeto Diretrizes
Sociedade Brasileira de Cardiologia

Apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão freqüentemente a ela associadas, tais como: síndrome de ovários policísticos, *acanthosis nigricans*, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial e hiperuricemia[15].

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E AVALIAÇÃO LABORATORIAL

São objetivos da investigação clínica e laboratorial: confirmar o diagnóstico da síndrome metabólica (SM) de acordo com os critérios do NCEP-ATP III[9] e identificar fatores de risco cardiovascular associados[16]. Para tanto, realiza-se:

1. História clínica – idade, tabagismo, prática de atividade física, história pregressa de hipertensão, diabetes, diabetes gestacional, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, síndrome de ovários policísticos (SOP), doença hepática gordurosa não-alcoólica, hiperuricemia, história familiar de hipertensão, diabetes e doença cardiovascular, uso de medicamentos hiperglicemiantes (corticosteróides, betabloqueadores, diuréticos).

2. Exame físico necessário para diagnóstico da SM[17]:

- Medida da circunferência abdominal (Quadro 1).

A medida da circunferência abdominal é tomada na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior[13].

- Níveis de pressão arterial (Quadro 1). Devem-se aferir no mínimo duas medidas da pressão por consulta, na posição sentada, após cinco minutos de repouso[18,19].

Além desses dois dados obrigatórios, deverá estar descrito no exame físico destes pacientes:

- Peso e estatura. Devem ser utilizados para o cálculo do índice de massa corporal através da fórmula: IMC = Peso/Altura^2.
- Exame da pele para pesquisa de acantose *nigricans*. Examinar pescoço e dobras cutâneas.
- Exame cardiovascular.

3. Exames laboratoriais necessários para o diagnóstico da SM:

- Glicemia de jejum (Quadro 1). A SM, definida pelos critérios do NECP-ATP III, recomenda para o diagnóstico das alterações da tolerância à glicose apenas a avaliação laboratorial de jejum, não exigindo teste de tolerância oral à glicose (TOTG) nem métodos acurados de avaliação da insulino-resistência (*clamp* euglicêmico, HOMA-IR).
- Dosagem do HDL-colesterol e dos triglicerídeos (Quadro 1).

Quadro 1 – Componentes da síndrome metabólica segundo o NCEP-ATP III

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥150 mg/dL
HDL colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	≥130 mmHg ou ≥85 mmHg
Glicemia de jejum	≥110 mg/dL
A presença de *Diabetes mellitus* não exclui o diagnóstico de SM.	

Outros exames laboratoriais adicionais poderão ser realizados para melhor avaliação do risco cardiovascular global, tais como: colesterol total, LDL-colesterol, creatinina, ácido úrico, microalbuminúria[20], proteína C-reativa[21] **(B, 2B)**, TOTG (glicemia de jejum e após duas horas da ingestão de 75g de dextrosol), eletrocardiograma. A presença de LDL aumentado não faz parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, porém, freqüentemente, os pacientes portadores de resistência à insulina e síndrome metabólica apresentam aumento da fração pequena e densa do LDL-colesterol, que tem um potencial aterosclerótico maior[22] **(C, 4)**.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, os fatores de risco mais importantes para a morbi-mortalidade relacionada às doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) são: hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo[23]. Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação e à atividade física e três deles têm grande impacto no aparecimento da síndrome metabólica (SM).

A predisposição genética[24], a alimentação inadequada[25] e a inatividade física[26] estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM, cuja prevenção primária é um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde. Destaca-se o aumento da prevalência da obesidade em todo o Brasil e uma tendência especialmente preocupante do problema em crianças em idade escolar, em adolescentes e nos estratos de mais baixa renda[27]. A adoção precoce por toda a população de estilos de vida relacionados à manutenção da saúde, como dieta adequada e prática regular de atividade física, preferencialmente desde a infância, é componente básico da prevenção da SM.

A alimentação adequada deve:

- permitir a manutenção do balanço energético e do peso saudável[28] **(B, 2B)**;
- reduzir a ingestão de calorias sob a forma de gorduras[29], mudar o consumo de gorduras saturadas para gorduras insaturadas[29], reduzir o consumo de gorduras trans (hidrogenada)[30] **(A, 1B)**;
- aumentar a ingestão de frutas, hortaliças, leguminosas[31] e cereais integrais[32] **(A, 1B)**;
- reduzir a ingestão de açúcar livre[33] **(B, 2C)**;
- reduzir a ingestão de sal (sódio) sob todas as formas[34,35] **(A, 1B)**.

A atividade física é determinante do gasto de calorias e fundamental para o balanço energético e controle do peso. A atividade física regular ou o exercício físico diminuem o risco relacionado a cada componente da SM[36,37] e trazem benefícios substanciais também para outras doenças (câncer de cólon e câncer de mama).

Baixo condicionamento cardiorrespiratório, pouca força muscular e sedentarismo aumentam a prevalência da SM em três a quatro vezes[38,39]. O exercício físico reduz a pressão arterial[37], eleva o HDL-colesterol[40] e melhora o controle glicêmico[41]. Com duração mínima de 30 minutos, preferencialmente diário, incluindo exercícios aeróbicos e de fortalecimento muscular, o exercício físico previne a SM em uma relação dose-efeito apropriada para o grupo etário[42] **(B, 2C)**.

A melhora de hábitos de vida deve contemplar a redução do tempo de lazer passivo (televisão, jogos eletrônicos, atividades em computadores, etc.)[43] **(C, 4)**.

O tabagismo deve ser agressivamente combatido e eliminado, pois eleva o risco cardiovascular[23] **(A, 1A)**.

Programas educativos que abordem as medidas preventivas em escolas, clubes, empresas e comunidades podem contribuir para a prevenção da SM[44] **(B, 2C)**.

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO DA SÍNDROME METABÓLICA

A realização de um plano alimentar para a redução de peso, associado a exercício físico são considerados terapias de primeira escolha para o tratamento de pacientes com síndrome metabólica[9] **(A, 1A)**.

Está comprovado que essa associação provoca a redução expressiva da circunferência abdominal e a gordura visceral[45,46], melhora significativamente a sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose[47,48], podendo prevenir e retardar o aparecimento de diabetes tipo 2[41,49]. Há ainda, com essas duas intervenções, uma redução expressiva da pressão arterial[50,51] e nos níveis de triglicérides, com aumento do HDL-colesterol[52].

Esses recentes resultados em pacientes com síndrome metabólica fundamentam as condutas referentes ao plano alimentar e ao exercício físico como tratamento não-medicamentoso da SM, que serão apresentadas a seguir.

Plano alimentar

A adoção de um plano alimentar saudável é fundamental no tratamento da síndrome metabólica. Ele deve ser individualizado e prever uma redução de peso sustentável de 5% a 10% de peso corporal inicial. O primeiro passo é estabelecer as necessidades do indivíduo a partir da avaliação nutricional, incluindo a determinação do índice de massa corporal, circunferência abdominal e, quando possível, a composição corporal. Além disso, a determinação do perfil metabólico é muito importante na terapia nutricional da síndrome metabólica.

O plano alimentar deve fornecer um valor calórico total (VCT) compatível com a obtenção e/ou manutenção de peso corporal desejável. Para obesos, a dieta deve ser hipocalórica, com uma redução de 500kcal a 1000kcal do gasto energético total (GET) diário previsto ou da anamnese alimentar, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5kg a 1kg/semana. Um método prático para o cálculo do GET é utilizar 20kcal a 25kcal/kg peso atual/dia[53] **(A, 1A)**. Não utilizar dietas inferiores a 800kcal, pois não são efetivas para a redução de peso[54] **(D, 5)**. As recomendações de ingestão de calorias e macronutrientes estão sumarizadas no Quadro 2.

Carboidratos

A adoção do modelo dietético DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) associado a uma intervenção no estilo de vida pode aumentar a sensibilidade à insulina. Para os carboidratos, é recomendado o uso de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas[56-58] **(A, 1A)**. O açúcar de mesa ou produtos contendo açúcar (fonte de frutose) podem eventualmente ser ingeridos no contexto de um plano alimentar saudável[54,59] **(D, 5)**. Embora dietas com baixo índice glicêmico possam reduzir a glicemia pós-prandial e o perfil lipídico, a capacidade dos indivíduos para manter essas dietas em longo prazo não está bem estabelecida. Não são encontradas evidências suficientes para recomendar o uso de alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar[60-62] **(B, 2C)**.

Fibras

É recomendado o consumo de fibras em 20g a 30g/dia sob a forma de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, pois fornecem minerais, vitaminas e outros nutrientes essenciais para uma dieta saudável. Embora altas quantidades de fibras (50g/dia) mostrem efeitos benéficos sobre o controle glicêmico e lipídico, não é conhecido se a palatabilidade e os efeitos gastrintestinais colaterais dessa quantidade de fibras seriam aceitáveis pela população[56-58,62] **(A, 1A)**.

Gorduras

A ingestão de gordura é inversamente associada à sensibilidade insulínica, não somente pela relação positiva com o peso corporal, mas também pela qualidade da oferta de ácidos graxos[9] **(A, 1A)**. Em algumas situações, como na hipertrigliceridemia ou quando o HDL-colesterol for inferior

Quadro 2 – Composição do plano alimentar recomendado para a síndrome metabólica

Calorias e macronutrientes	Ingestão recomendada
Calorias totais para reduzir o peso em 5% a 10% e prevenir recuperação.	
CARBOIDRATOS	**50% – 60% das calorias totais**
O total de porções diárias desse grupo de alimentos varia de acordo com o VCT do plano alimentar prescrito. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde a uma fatia de pão de forma, ou meio pão-francês, ou uma escumadeira rasa de arroz ou de macarrão, ou uma batata média, ou meia concha de feijão; por exemplo, mulheres com IMC > 27 kg/m^2 e sedentárias poderão receber apenas seis porções/dia, enquanto homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções/dia.	
FIBRAS	**20g – 30g/dia**
Selecionar alimentos integrais ou minimamente processados com baixo índice glicêmico.	
GORDURA TOTAL	**25% – 35% das calorias totais**
Devem ser evitados alimentos gordurosos em geral, como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de coco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados e temperados com excesso de óleo ou gordura.	
ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS (AGS)	**< 10% das calorias totais**
Incluem os ácidos graxos saturados (C8-C16) e os ácidos graxos trans. Recomendar até 7% se LDL-colesterol for > 100mg/dL.	
ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS (AGPI)	**até 10% das calorias totais**
Incluem os ácidos graxos ômega-3, os quais são encontrados em peixes como salmão, sardinha, cavala e arenque.	
ÁCIDOS GRAXOS MONOINSATURADOS (AGMI)	**20% das calorias totais**
O azeite de oliva possui 77% de AGMI e seu consumo é predominante na dieta mediterrânea.	
COLESTEROL	**< 300 mg/dia**
Alguns indivíduos com LDL-colesterol >100 mg/dL podem se beneficiar com uma ingestão diária de colesterol de 200mg/dia[9,55] **(A, 1A)**.	
PROTEÍNA	**0,8g a 1,0g/kg peso atual/dia ou 15%**
Corresponde a duas porções pequenas de carne magra/dia, que podem ser substituídas pelas leguminosas (soja, grão-de-bico, feijões, lentilha, etc.) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. O consumo de peixes deve ser incentivado por sua riqueza em ácidos graxos n-3. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da carne, respeitando-se o limite de duas gemas/semana, em função do teor de colesterol. Excessos proteicos devem ser evitados.	

ao desejável, pode ser aconselhável aumentar a quantidade de gordura monoinsaturada, reduzindo neste caso a oferta de carboidratos. Essa substituição deve acontecer, pois o aumento dos ácidos graxos monoinsaturados de forma aditiva ao plano alimentar pode promover o aumento de peso. O uso de gordura em cotas inferiores a 15% do VCT pode diminuir o HDL-colesterol e aumentar os níveis plasmáticos de glicose, insulina e triglicerídeos[63] **(B, 2C)**.

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 podem ser benéficos na síndrome metabólica[55,64] **(A, 1A)**, em especial no tratamento da hipertrigliceridemia grave em pessoas com diabetes tipo 2[65,66] **(A, 1B)**. Duas ou três porções de peixe/semana devem ser recomendadas[67] **(B, 2C)**.

Os ácidos graxos trans aumentam o LDL-colesterol e triglicerídeos e reduzem a fração do HDL-colesterol. A maior contribuição desses ácidos graxos na dieta origina-se do consumo de óleos e gorduras hidrogenadas, margarinas duras e *shortenings* (gorduras industriais presentes em sorvetes, chocolates, produtos de padaria, salgadinhos tipo *chips*, molhos para saladas, maionese, cremes para sobremesas e óleos para fritura industrial) e, em menor quantidade, produtos lácteos e carnes bovinas e caprinas. Seu consumo deve ser reduzido[67] **(A, 1B)**.

Proteína

Recomenda-se uma ingestão diária de proteínas de 0,8g a 1g/kg de peso atual ou 15% do VCT. Embora dietas hiperproteicas e baixa em carboidratos possam promover a redução de

peso e melhorar a glicemia a curto prazo, não está bem estabelecida a sua efetividade em longo prazo[68-70] **(B, 2C)**.

Vitaminas e minerais

O plano alimentar deve prover a recomendação para o consumo diário de duas a quatro porções de frutas, sendo pelo menos uma rica em vitamina C (frutas cítricas) e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. Recomenda-se, sempre que possível, dar preferência aos alimentos integrais.

Sal de cozinha

Deve ser limitado a 6g/dia. Devem ser evitados os alimentos processados, como embutidos, conservas, enlatados, defumados e salgados de pacotes tipo *snacks*. Ao contrário, temperos naturais como salsa, cebolinha e ervas aromáticas são recomendados, em vez de condimentos industrializados[59] **(A, 1A)**.

Recomendações alimentares complementares

A adoção do modelo dietético DASH e da dieta mediterrânea, que preconizam o uso de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, laticínios com baixo teor de gordura total, gordura saturada e trans e colesterol, alta quantidade de gordura monoinsaturada (azeite de oliva) e ácidos graxos ômega-3, e fornecem altas quantidades de potássio, magnésio e cálcio, pode ser uma opção terapêutica na síndrome metabólica quando associada a uma intervenção no estilo de vida[56,71,72] **(A, 1A)**.

O plano alimentar deve ser fracionado em cinco refeições, sendo três principais e dois lanches. Quanto à forma de preparo dos alimentos, preferir os grelhados, assados, cozidos no vapor ou até mesmo crus. Os alimentos *diet* e *light* podem ser indicados no contexto do plano alimentar e não utilizados de forma exclusiva. Devem-se respeitar as preferências individuais e o poder aquisitivo do paciente e da família **(D, 5)**.

Exercício

As recomendações de exercício físico para a atuação nos fatores de risco associados à SM encontram-se no Quadro 3.

Recomendações adicionais

Recomenda-se, além da implementação de um plano alimentar adequado e da realização de exercício físico, a inclusão de outros itens, tais como controle das situações estressantes, cessação do fumo e controle na ingestão de bebida alcoólica. Para o consumo de bebidas alcoólicas, o limite máximo recomendado é de 30g de etanol ao dia para o sexo masculino e metade para as mulheres[18,19] **(A, 1A)**.

Evidências mostram que acima desses limites há elevação nos níveis da pressão arterial, além de influenciar na carga calórica total. Na síndrome metabólica, para as mulheres e para os pacientes com elevação dos níveis de triglicérides e do peso corporal, esses valores devem ser reduzidos à metade.

A síndrome metabólica compreende, na sua definição, doenças crônicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia, que, isoladamente, apresentam controle pouco satisfatório, devido à baixa adesão ao tratamento[74,75].

Quadro 3 – Recomendações de exercício físico na síndrome metabólica

Recomendações gerais para o paciente com SM:

Realização de pelo menos 30 minutos de atividade física leve a moderada de forma contínua ou acumulada na maioria dos dias de semana, incluindo mudanças no seu cotidiano. Por exemplo, subir escada, usar menos o carro para a sua locomoção, ou mesmo tornar as suas atividades de lazer mais ativas[19] **(D, 5)**.

Recomendação Individualizada:

• **Tipo:** Exercício aeróbio, como, por exemplo, caminhada, ciclismo, corrida, natação, dança, entre outros[52] **(A, 1A)**
• **Freqüência:** 3 a 5 vezes/semana[52] **(A, 1A)**
• **Duração:** 30 – 60min contínuos[52] **(A, 1A)**
• **Intensidade:** moderada[52] **(A, 1A)**, calculada de duas formas:
  - **Forma simplificada:** conseguir falar durante o exercício[19] **(D, 5)**
  - **Forma mais controlada:** 50% – 70% da FC de reserva ou 50% – 65% do VO 2 pico **(A, 1A)**
    Para cálculo da FC de reserva, usar a seguinte fórmula:
    FC treino = (FC máxima – FC repouso) x % recomendada da FC reserva + FC repouso
    FC reserva = FC máxima – FC repouso
    FC máxima = FC medida no teste ergométrico ou calculada por 220 – idade
    FC repouso = FC medida após cinco minutos de repouso deitado
• **Exercícios resistidos:** exercícios com peso até 50% da força máxima podem ser realizados em associação com os exercícios aeróbios **(D, 5)**.
• **Cuidados para a realização de exercício:** pacientes acima de 35 anos com SM – uma avaliação clínica e ergométrica (teste de esforço) é recomendada, antes do início das atividades físicas **(D, 5)**. Participantes de programa de exercício físico individualizado – o teste ergométrico ou ergoespirométrico é obrigatório **(D, 5)**.

Esforços devem ser conjugados no sentido de otimizar recursos e estratégias, com participação ativa do paciente e manutenção da sua qualidade de vida, visando a minimizar ou evitar essa problemática tão freqüente.

A atuação integrada dos membros da equipe de saúde: médico, nutricionista, professor de educação física, enfermeiro, psicólogo, assistente social, farmacêutico, visando à assistência ao paciente, é o grande passo para conquistas futuras[76] **(D, 5)**.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

O tratamento medicamentoso da hipertensão arterial na síndrome metabólica tem como objetivo reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular e renal, além de prevenir o agravamento metabólico. Esses benefícios podem ser alcançados em pacientes tratados com diuréticos[77-79], inibidores adrenérgicos[77,78,80,81], inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA)[81-86], antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II (BRA)[87,88], antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos[82,86,89-91]. Entretanto, ao término de grande parte dos estudos que avaliaram o controle da pressão arterial (PA), a maioria dos pacientes utilizou associação dos hipotensores[92,93] **(A, 1A)**.

Sendo a síndrome metabólica constituída de inúmeros fatores de risco cardiovascular, deve-se considerar o tratamento farmacológico da hipertensão arterial nela presente a partir de 140/90mmHg ou 130/85mmHg na presença de *diabetes mellitus*[19,93-96] **(A, 1A)**.

META DE REDUÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Redução da pressão arterial para cifras inferiores a 130mmHg/85mmHg pode ser útil em pacientes com elevado risco cardiovascular[94-96]. Nos pacientes diabéticos, recomendam-se reduções da pressão arterial para níveis inferiores a 130/80mmHg[18,19] e para os pacientes com proteinúria maior que 1g/24h, cifras inferiores a 120/75mmHg deverá ser a meta[19,95-99] **(A, 1A)**.

Para os pacientes portadores de doença cardiovascular estabelecida e com idade superior a 50 anos, recomenda-se atingir essa meta em menos de seis meses. Para isso, pode ser utilizada a maioria dos hipotensores, não havendo diferenças entre eles em relação aos benefícios cardiovasculares[79,84,85,87,100-103] **(A, 1A)**.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Nos Quadros 4 e 5 encontram-se, respectivamente, os princípios gerais a serem seguidos para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial na SM e, sintetizados, os principais anti-hipertensivos utilizados no Brasil[19].

ESCOLHA DO MEDICAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO

Diuréticos

São eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo sido comprovada a sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular, inclusive em pacientes com diabetes[77-79,87,95,102] **(A, 1A)**. Em função dos múltiplos mecanismos que induzem à retenção de sódio nos pacientes portadores da SM, freqüentemente torna-se necessário o uso de diuréticos para se obter a meta de redução da pressão arterial.

Como anti-hipertensivos, recomendam-se os diuréticos tiazídicos e similares em baixas doses. As doses altas de diuréticos não implicam necessariamente benefício hipotensor adicional, mas certamente potencializam efeitos colaterais tais como a hipocalemia e desajustes metabólicos glicídicos e lipídicos.

Considerando-se que a monoterapia anti-hipertensiva dificilmente promoverá o controle da pressão arterial dos pacientes com síndrome metabólica e que a maioria dos hipertensos necessitará de associações medicamentosas[101,102], sugere-se que esse hipotensor seja associado a drogas que bloqueiam o sistema renina-angiotensina e minimizam a hipocalemia.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

São eficazes no tratamento da hipertensão arterial. Também reduzem a morbidade e a mortalidade cardiovascular dos pacientes hipertensos[82,83,85] com síndrome metabólica e elevado risco para doença aterosclerótica[84]; dos pacientes com doenças cardiovasculares[84,104,105] e ainda retardam o declínio da função renal em pacientes com nefropatia diabética[106-109] **(A, 1A)**.

Quadro 4 – Princípios gerais do tratamento farmacológico da hipertensão arterial

- Ser eficaz por via oral.
- Ser bem tolerado pelo paciente.
- Permitir a administração do menor número possível de tomadas diárias, com preferência para aqueles com posologia de dose única diária.
- Iniciar o tratamento com as menores doses efetivas preconizadas para cada situação clínica, podendo ser aumentadas gradativamente (considerar que quanto maior a dose, maiores são as probabilidades de surgirem efeitos indesejáveis).
- Considerar o uso combinado de medicamentos anti-hipertensivos.
- Respeitar um período mínimo de 4 semanas, salvo em situações especiais, para proceder ao aumento da dose, à substituição da monoterapia ou à mudança da associação de fármacos.
- Instruir o paciente sobre a doença, sobre a necessidade do tratamento continuado, sobre os efeitos colaterais dos medicamentos utilizados e sobre o planejamento e os objetivos terapêuticos.
- Considerar as condições socioeconômicas do paciente.

Quadro 5 – Agentes anti-hipertensivos disponíveis no Brasil

Medicamentos			Posologia (mg)		Número de tomadas/dia
			Mínima	Máxima	
Diuréticos	Tiazídicos	Clortalidona	12,5	25	1
		Hidroclorotiazida	12,5	50	1
		Indapamida	2,5	5	1
		Indapamida SR	1,5	3	1
	De alça	Bumetamida	0,5	**	1-2
		Furosemida	20	**	1-2
		Piretanida	6	12	1
	Poupadores de potássio	Amilorida (em associação)	2,5	5	1
		Espironolactona	50	100	1-3
		Triantereno (em associação)	50	150	1
Inibidores adrenérgicos	Ação central	Alfametildopa	250	1.500	2-3
		Clonidina	0,1	0,6	2-3
		Guanabenzo	4	12	2-3
		Moxonidina	0,2	0,4	1
		Rilmenidina	1	2	1
	Alfa-1 bloqueadores	Doxazosina (urodinâmica)	2	4	2-3
		Prazosina	1	10	2-3
		Trimazosina (urodinâmica)	2	10	2-3
	Betabloqueadores	Atenolol	25	100	1-2
		Bisoprolol	2,5	10	1-2
		Metoprolol	50	200	1-2
		Nadolol	20	80	1-2
		Propranolol	40	240	2-3
		Pindolol (com ASI)	2	20	1-3
Vasodilatadores diretos	Hidralazina		50	200	2-3
	Minoxidil		2,5	40	2-3
Antagonistas dos canais de cálcio	Fenilalquilaminas	Verapamil Coer*	120	360	1
		Verapamil Retard*	120	480	1-2
	Benzotiazepinas	Diltiazem SR* ou CD*1	20	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*	30	60	1
		Nifedipina Retard*	20	40	1-2
		Nisoldipina	10	30	1
		Nitrendipina	20	40	2-3
		Lercanidipina	10	20	1
		Manidipina	10	20	1
Inibidores da enzima conversora da angiotensina		Benazepril	5	20	1-2
		Captopril	25	150	2-3
		Cilazapril	2,5	5	1-2
		Delapril	5	30	1-2
		Enalapril	5	40	1-2
		Fosinopril	10	20	1-2
		Lisinopril	5	20	1-2
		Quinapril	10	20	1
		Perindopril	4	8	1
		Ramipril	2,5	10	1-2
		Trandolapril	2	4	1
Antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II		Candesartana	8	16	1
		Irbesartana	150	300	1
		Losartana	50	100	1
		Olmesartana	20	40	1
		Telmisartana	40	80	1
		Valsartana	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

Em pacientes diabéticos, alguns estudos mostraram que esses agentes foram superiores em prevenir eventos cardiovasculares quando comparados aos bloqueadores de canais de cálcio[110] e diuréticos/betabloqueadores[83]. Entretanto, o estudo ALLHAT[102] não registrou diferenças nos resultados cardiovasculares encontrados entre os pacientes diabéticos tipo 2 que utilizaram diuréticos ou antagonistas de canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora da angiotensina **(A, 1B)**.

Esses hipotensores não possuem efeitos deletérios ao metabolismo lipídico e glicídico, e alguns estudos[83,84] mostraram redução na incidência de novos casos de *diabetes mellitus* tipo 2 **(A, 1A)**.

Antagonistas do receptor AT_1 da angiotensina II

São eficazes no tratamento do paciente hipertenso. São reconhecidamente nefro e cardioprotetores nos pacientes diabéticos do tipo 2 com nefropatia estabelecida[97,98] **(A, 1A)**.

Em pacientes hipertensos portadores de elevado risco cardiovascular, um estudo[87] que utilizou um antagonista do receptor AT_1 da angiotensina II demonstrou que esse agente foi superior ao betabloqueador na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular. Mais ainda, estudos recentes[87,111] demonstraram que o tratamento com BRAs se acompanhou de menor incidência de novos casos de diabetes **(A, 1A)**.

Antagonistas dos canais de cálcio

Esses hipotensores são bastante eficazes em reduzir a pressão arterial e não provocam alterações no metabolismo lipídico e no de carboidratos[112,113]. Isso se aplica tanto aos diidropiridínicos quanto aos não-diidropiridínicos, embora seus efeitos em longo prazo em relação à progressão da nefropatia diabética ainda não tenham sido determinados.

Fundamentadas por um conjunto de evidências[89,96,102,111], essas drogas, pela sua potente ação hipotensora, proporcionam proteção cardiovascular semelhante às outras drogas anti-hipertensivas. Lembrar que esse grupo de fármacos tem menor capacidade de prevenir insuficiência cardíaca comparado aos diuréticos e IECA[114] **(A, 1A)**.

Betabloqueadores

São eficazes no tratamento da hipertensão arterial, tendo também sido comprovada a sua eficácia na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular[77,78,80,81]. Estão especialmente indicados como a primeira opção para o tratamento da hipertensão arterial associada à doença coronariana[18,115] **(A, 1A)**.

Do ponto de vista metabólico, podem induzir ao aumento de peso[95,112,116], à intolerância à glicose[117,118] e aumentar o risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2[119,120], hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol[121] e ainda menor capacidade para a realização de exercícios físicos **(B, 2A)**.

Os betabloqueadores são formalmente contra-indicados em pacientes com asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica e bloqueio atrioventricular de 2º e 3º graus. Devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença vascular de extremidades.

Inibidores adrenérgicos

A síndrome metabólica usualmente se acompanha de hiperatividade simpática e os inibidores adrenérgicos podem auxiliar na obtenção da meta de reduzir a pressão arterial nesses pacientes.

Os simpaticolíticos de ação central (alfa-metildopa, clonidina, moxonidina, rilmenidina) têm efeitos metabólicos neutros, porém seus efeitos colaterais limitam seu uso clínico, ficando reservados como auxiliares para os pacientes que não respondem adequadamente aos demais hipotensores. A experiência favorável para o binômio materno-fetal recomenda a alfa-metildopa como medicamento de escolha para o tratamento da hipertensão durante a gravidez **(B, 2C)**.

Os bloqueadores alfa-1 apresentam baixa eficácia como monoterapia, devendo ser utilizados em associação com outros anti-hipertensivos. Apresentam a vantagem de propiciar melhora da sensibilidade insulínica[122,123]. No entanto, o estudo ALLHAT[102], comparando um alfabloqueador, a doxazosina, com o diurético clortalidona, mostrou uma maior ocorrência de eventos cardiovasculares, especialmente a insuficiência cardíaca congestiva, no grupo que usou a doxazosina. Isso reforça a recomendação de que os bloqueadores alfa-1 não são drogas de primeira linha para o tratamento de hipertensão arterial sistêmica na SM **(B, 2C)**.

Associação de hipotensores

A associação de anti-hipertensivos deve obedecer à premissa de não se associar fármacos com mecanismos similares de ação. Essa associação pode ser feita mediante o emprego de hipotensores em separado ou combinados em doses fixas.

As seguintes associações de classes distintas de anti-hipertensivos são atualmente reconhecidas como eficazes: betabloqueadores e diuréticos; IECA e diuréticos; BRA e diuréticos; antagonistas dos canais de cálcio e betabloqueadores; antagonistas dos canais de cálcio e IECA[19]. Para os casos de hipertensão resistente à dupla terapia, podem-se associar três ou mais medicamentos. Nessa situação, o uso de diuréticos é fundamental **(B, 2C)**.

ESQUEMA TERAPÊUTICO

O esquema terapêutico nos pacientes hipertensos com SM está centrado na meta da redução da pressão arterial em curto prazo de tempo (de três a seis meses), utilizando-se a monoterapia ou a associação de fármacos, como sugerido na Figura 1.

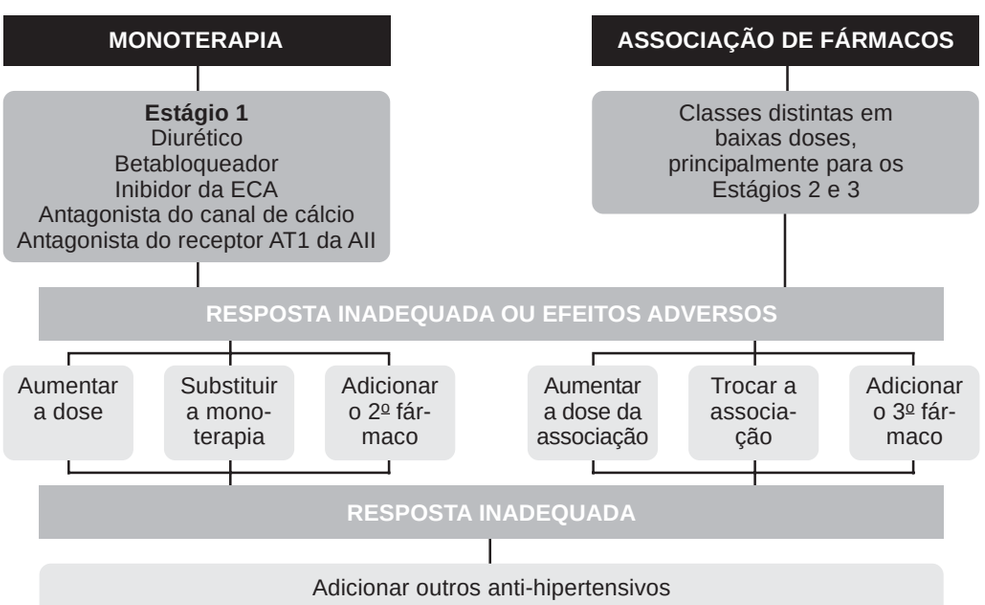


Figura 1 – Fluxograma para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial.

Considerando-se que 75% dos pacientes necessitam da associação de hipotensores, sugere-se este esquema desde o início do tratamento. Já para os pacientes com *Diabetes mellitus* e SM, sugere-se a utilização de bloqueadores do sistema renina-angiotensina como parte do esquema terapêutico.

Diante de lesão renal com proteinúria acima de 1g/dia, devem-se reduzir os níveis tensionais a cifras inferiores a 120mmHg/75mmHg, sendo que o esquema terapêutico deve incluir compulsoriamente um bloqueador do sistema renina-angiotensina **(A, 1A)**.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DO *DIABETES MELLITUS*

Quando os pacientes com hiperglicemia não respondem ou deixam de responder adequadamente às medidas não-medicamentosas, devem ser inseridos um ou mais agentes antidiabéticos, com a finalidade de controlar a glicemia e promover a queda da hemoglobina glicada **(B, 2A)**.

Os valores de glicemia para o diagnóstico de *Diabetes mellitus* (DM)[124] estão apresentados no Quadro 6. O diagnóstico de DM deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a não ser que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM. A tolerância diminuída à glicose pode ser identificada no jejum e também após sobrecarga com 75g de glicose[124].

Estudos epidemiológicos sustentam a hipótese de uma relação direta e independente entre os níveis sangüíneos de glicose e a doença cardiovascular[125-147] **(A, 1A)**. A ausência de um limiar glicêmico em diabéticos e a persistência dessa relação em não-diabéticos sugerem que a glicemia é uma variável contínua de risco, da mesma forma que outros fatores de risco cardiovascular[125-155] (Quadro 7). Sendo assim, o tratamento deve objetivar a normoglicemia e a sua manutenção em longo prazo. É importante ressaltar que não se tem um estudo comprobatório sobre a redução da mortalidade na síndrome metabólica com a utilização dos agentes antidia-

Quadro 6 – Valores de glicose plasmática em mg/dL preconizados para o diagnóstico de *diabetes mellitus* e seus estágios pré-clínicos[124,143,145-147]

Categoria	Jejum*	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia normal	< 110	< 140	< 200
Tolerância diminuída à glicose	> 110 e < 126	≥140 e < 200	
Diabetes mellitus	≥126	≥200	≥200 (com sintomas clássicos***)

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas.
** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição.
*** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e polifagia.

Quadro 7 – Início do tratamento: graus de recomendação e níveis de evidência de prevenção do risco cardiovascular e progressão para o *diabetes mellitus* segundo o valor da glicemia[125-155]

Nível de hiperglicemia	Graus de recomendação e níveis de evidência de prevenção cardiovascular	Graus de recomendação e níveis de evidência para progressão de DM
Jejum ≥126mg/dL	B, 2A	A, 1A
Intolerante ao jejum (> 110mg/dL e < 126mg/dL)	B, 2B	A, 1A
Intolerante pós-sobrecarga de glicose (> 140mg/dL e < 200mg/dL)	B, 2A	A, 1A

béticos existentes. Esses medicamentos estão indicados no tratamento da hiperglicemia quando os valores encontrados no jejum e/ou pós-sobrecarga estiverem acima dos requeridos para o diagnóstico do *diabetes mellitus*[124,145-147].

Antidiabéticos orais

Antidiabéticos orais são substâncias que têm a finalidade de baixar e manter a glicemia normal (Jejum <110mg/dL e pós-sobrecarga <140mg/dL)[146]. Sob esse conceito amplo, de acordo com o mecanismo de ação principal, os antidiabéticos orais podem ser separados em medicamentos que: reduzem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores da alfa-glicosidases), diminuem a produção hepática de glicose (biguanidas), aumentam a sua utilização periférica (glitazonas) e incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfoniluréias e glinidas). No entanto, com finalidade prática, os antidiabéticos orais podem ser classificados em duas categorias: os que não aumentam a secreção de insulina – anti-hiperglicemiantes e os que aumentam a secreção de insulina – hipoglicemiantes.

- **Medicamentos que não aumentam a secreção de insulina:** Estes medicamentos, quando usados em monoterapia, em geral não estão relacionados com o aparecimento de hipoglicemia e, portanto, podem ser utilizados com segurança desde o início da enfermidade. Fazem parte deste grupo: a metformina (biguanida), a rosiglitazona e a pioglitazona (tiazolidinedionas ou glitazonas) e a acarbose (inibidor da alfa-glicosidase). A metformina tem sua maior ação anti-hiperglicemiante na diminuição da produção hepática de glicose, com uma ação sensibilizadora periférica menor, baixando a A1c em 1,5% – 2%[124,144-148,161,166]. As glitazonas atuam mais na insulino-resistência periférica no músculo, célula adiposa e hepatócito, reduzindo a A1c em 1% – 1,5%, enquanto que a acarbose reduz a velocidade de absorção intestinal de glicose, portanto agindo mais na glicemia pós-prandial, com redução de 0,7% – 1% na A1c[124,145-147,161,165,167-169].
- **Medicamentos que aumentam a oferta de insulina:** São os secretagogos de insulina. Compreendem as sulfoniluréias, que desenvolvem uma ação hipoglicemiante mais prolongada (clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida e glimepirida), que promovem queda de 1,5% a 2% na A1c, e as metglitinidas ou glinidas, com menor tempo de ação, cobrindo principalmente o período pós-prandial, com redução de A1c de 1% com a nateglinida e de 1,5% a 2% com a repaglinida[124,145-147,148-151,158,159].

ESCOLHA DO MEDICAMENTO

A escolha do medicamento vai depender dos valores das glicemias no jejum e pós-prandial da hemoglobina glicada, do peso, da idade, de complicações e doenças associadas. Ainda, as possíveis interações com outros medicamentos, reações adversas e as contra-indicações deverão ser analisadas. Com glicemia inferior a 150mg/dL, estão indicados os medicamentos que não promovam aumento na secreção de insulina, principalmente se o paciente for obeso[124,145-147] **(D, 5)**. Quando a glicemia de jejum for superior a 150mg/dL, mas inferior a 270mg/dL, a indicação da monoterapia antidiabética oral dependerá do predomínio entre insulino-resistência ou insulino-deficiência[124,145-147] **(D, 5)**.

Na maioria das vezes, é verificado, no início clínico do diabetes, a presença de obesidade, hipertrigliceridemia, HDL colesterol baixo, hipertensão arterial, entre outros estigmas observados na síndrome metabólica. Eles indicam a presença de resistência à insulina e, neste caso, são mais apropriadas as drogas anti-hiperglicemiantes, que irão melhorar a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico, evitando ganho ponderal excessivo[124,144-148] **(A, 1A)** (Quadro 8). Já a associação perda de peso e hiperglicemia, revela a deficiência de insulina. Nessa circunstância, os medicamentos secretagogos devem ser os mais indicados (sulfoniluréias ou glinidas)[124,145-147,150,151] **(D, 5)**.

Quadro 8 – Tratamento medicamentoso do *diabetes mellitus*[124,144-156,158,159,161,165-169]

Medicamentos	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum	Redução da A1c (%)	Contra-indicação	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
SULFONILURÉIAS (Posologia mg) – **1 a 2 tomadas/dia**						
Clorpropamida (125 a 500) Glibenclamida (2,5 a 20) Glipizida (2,5 a 20) Gliclazida (40 a 320) Gliclazida MR (30 a 120) Glimepirida (1 a 8)	Aumento da secreção de insulina	60-70mg/dL	1,5 – 2,0	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (Clorpropamida favorece o aumento da pressão arterial e não protege contra retinopatia)	
METIGLINIDAS (Posologia mg) – **3 tomadas/dia**						
Repaglinida (0,5 a 16) Nateglinida (120 a 360)	Aumento da secreção de insulina	20-30mg/dL	0,7 – 1,0	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio-intimal carotídeo (Repaglinida)
BIGUANIDAS (Posologia mg) – **2 tomadas/dia**						
Metformina (1.000 a 2.550)	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60-70mg/dL	1,5 – 2,0	Gravidez, insuficiência renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarréia	Diminuição de eventos cardiovasculares. Pre-venção de DM2 Mellhora do perfil lipídico Diminuição do peso
INIBIDORES DA a-GLICOSIDASE (Posologia mg) – **3 tomadas/dia**						
Acarbose (50 a 300)	Retardo da absorção de carboidratos	20-30mg/dL	0,7 – 1,0	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarréia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médiointimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
GLITAZONAS (Posologia mg) – **1 tomada/dia**						
Rosiglitazona (2 a 8) Pioglitazona (15 a 45)	Aumento da sensibilidade à insulina no músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35-40mg/dL	1,0 – 1,2	Insuficiência cardíaca classe III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Edema, anemia e ganho ponderal	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio-intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática

Para aqueles pacientes com glicose de jejum normal ou próximo do normal, mas com hemoglobina glicada acima do normal, está indicado o uso de drogas que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas)[124,145-147,149,152-156] **(A, 1A)**.

Com os anos de doença, ocorre redução na capacidade secretória de insulina pela célula beta e a monoterapia pode falhar na manutenção do bom controle metabólico[124,147,150,151,157-160]. Assim há necessidade de combinar medicamentos orais com mecanismos de ação diferentes e, algumas vezes, há que acrescentar uma terceira droga oral. Nesse momento, é importante a análise do custo-benefício do tratamento, já que a introdução de insulina pode ser também eficaz, e com menor custo. Na combinação terapêutica é importante conhecer o poder redutor glicêmico adicional da segunda ou terceira droga oral utilizadas.

Por outro lado, o paciente pode comparecer na primeira consulta, no princípio do diabetes, quando predomina a insulino-resistência ou então com muitos anos de evolução da enfermidade, quando a principal característica é a insulinopenia. A melhor terapia vai depender muito da capacidade secretória do seu pâncreas. Na fase 1, período inicial do DM tipo 2, caracterizado por obesidade com insulino-resistência, a melhor indicação são os medicamentos que não aumentam a secreção de insulina.

Na fase 2, com diminuição de secreção de insulina, é correta a indicação de um secretagogo, que pode entrar ou em combinação ou em monoterapia. Na fase 3, com a progressão da perda de secreção da insulina, é necessário associar aos agentes orais uma injeção de insulina de depósito, antes de o paciente dormir. Por fim, na fase 4, quando predomina a insulinopenia, o paciente deve receber pelo menos duas aplicações de insulina de depósito, NPH ou lenta: uma antes do desjejum e a outra antes do jantar ou ao dormir, isoladas ou combinadas com uma insulina rápida ou ultra-rápida[157,160]. Nessa fase 4, um agente oral sensibilizador combinado no tratamento pode reduzir as doses de insulina e auxiliar na melhora do controle metabólico[161] (Figura 2).

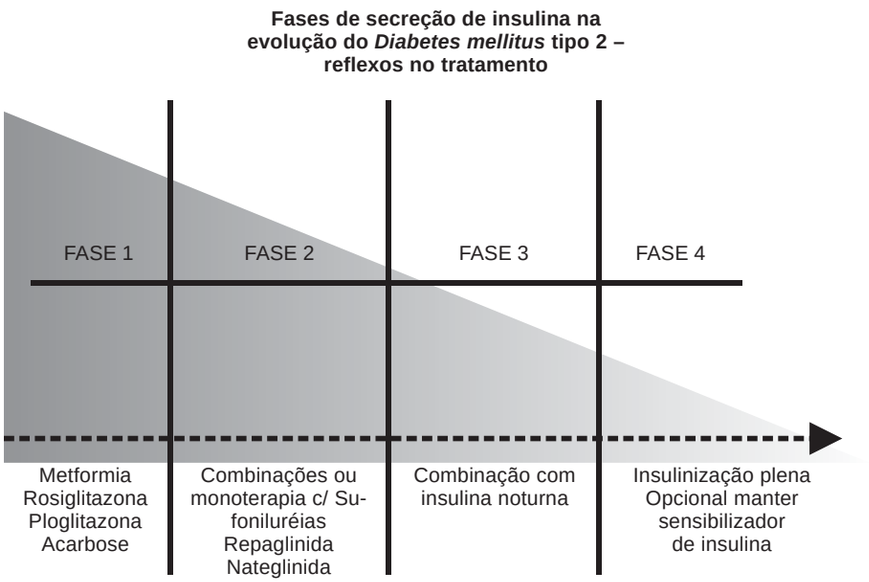


Figura 2 – Fases da terapia medicamentosa no DM 147.

COMBINAÇÃO TERAPÊUTICA

Combinando dois ou mais agentes antidiabéticos orais com mecanismos de ação diferentes obtém-se uma queda adicional na glicemia, com melhora do controle metabólico confirmado pela dosagem de A1c. Vários esquemas de combinações foram propostos e são utilizados 145 (Quadro 9).

Quando a combinação terapêutica com medicamentos orais falha na obtenção do bom controle, está indicada a introdução de insulina de depósito (NPH ou Glargina) antes de o paciente dormir, ainda em combinação com medicamentos orais[124,145-147,157-160,162-164] **(A, 1A)**. A dose de insulina noturna deve ser ajustada de acordo com a glicemia de jejum, que deverá ser mantida entre 100mg/dL – 120mg/dL. Essa medida promove melhora no controle glicêmico com menor ganho ponderal[157-160,162-164]. Estudo comparativo de combinação entre insulina e antidiabéticos orais demonstrou que a associação de insulina noturna e metformina diurna causou o menor ganho ponderal e produziu o melhor controle metabólico com menor incidência de hipoglicemia 157.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DISLIPIDEMIA

Na síndrome metabólica (SM), a dislipidemia caracteriza-se pela presença de níveis baixos de HDL-colesterol e níveis elevados de triglicérides 170,171. Embora a elevação do LDL-colesterol não seja considerada como um dos critérios diagnósticos da SM, os portadores dessa síndrome apresentam alteração da densidade e do tamanho das partículas dessa lipoproteína, predominando o padrão tipo B (LDL pequena e densa)[172]. Essa associação é denominada de dislipidemia aterogênica.

Quadro 9 – Esquema de combinação de drogas hipoglicemiantes

- Sulfoniluréias e metformina*; com queda adicional na A1c de 1,7%
- Sulfoniluréias e acarbose*; com queda adicional na A1c de 0,9%
- Metformina e acarbose**; com queda adicional na A1c de 1,7%
- Sulfoniluréia, metformina e acarbose
- Sulfoniluréias e glitazonas*; com queda adicional na A1c de 1,3% – 1,4%
- Metformina e glitazonas*; com queda adicional na A1c de 0,8% – 1,2%
- Glinidas e metformina*; com queda adicional na A1c de 1% – 1,1%
- Insulina noturna e sulfoniluréias diurna*; com queda adicional na A1c de 0,5% – 1,8%
- Insulina noturna e metformina diurna**; com queda adicional na A1c de 1,7% – 2,5%
- Insulina noturna e acarbose diurna**; com queda adicional na A1c de 0,4% – 0,5%
- Insulina noturna e sulfoniluréia com metformina ou acarbose diurna
- Insulina noturna e glitazonas diurnas*; com queda adicional na A1c de 1% – 1,3%

* Aprovadas pelo FDA-USA 145; ** Com suporte de publicações revisadas[145]

Diversos estudos demonstram que os portadores de SM apresentam um risco elevado de doença cardiovascular (DCV) quando comparados àqueles sem SM; o risco individual de eventos dependerá da presença e da intensidade dos diversos componentes dessa síndrome e da associação com outros fatores de risco[170,171].

Estudos prospectivos mostram que o risco de DCV pode aumentar substancialmente dependendo do sexo, da idade e da presença de outros fatores de risco, tais como diabetes tipo 2, doença aterosclerótica prévia, níveis elevados de LDL-colesterol, tabagismo e história familiar de doença coronariana precoce[16,172-176]. A abordagem dos indivíduos portadores de SM tem como objetivo a prevenção dos eventos cardiovasculares, representados principalmente pela doença arterial coronariana e pelo acidente vascular encefálico. Em relação à dislipidemia, as metas lipídicas a serem alcançadas com o tratamento deverão levar em consideração o risco individual de cada paciente e o custo-benefício do tratamento[173].

METAS LIPÍDICAS NA SÍNDROME METABÓLICA

As metas lipídicas a serem atingidas com o tratamento do paciente portador da SM estão apresentadas no Quadro 10. Convém enfatizar que apesar de os níveis de LDL-colesterol não constituírem um dos critérios diagnósticos dessa síndrome, as evidências de estudos clínicos controlados apontam para a necessidade da redução do LDL-colesterol como meta primária a ser alcançada com o tratamento, concomitantemente com a correção dos níveis do HDL-colesterol e dos triglicérides[16,173-175].

Quadro 10 – Metas lipídicas propostas para a prevenção da doença aterosclerótica

	Baixo risco	Médio risco	Alto risco	Risco muito alto
LDL-C (mg/dL)	< 160*	< 130 (< 100)**	< 100	< 70**
HDL-C (mg/dL)	> 40	> 40	> 40 (> 45 se DM)	> 40 (> 45 se DM)
TG (mg/dL)	< 150	< 150	< 150	< 150

* Valor tolerado (recomenda-se LDL-C <130mg/dL no grupo de baixo risco de acordo com as III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.

** Valor opcional baseado na atualização do ATP III.

DM = *Diabetes mellitus*.

Graus de recomendação e níveis de evidência:

- Valores recomendados de LDL-colesterol: **(A, 1A)**.
- Valores recomendados de triglicérides e HDL-colesterol: **(B, 1B)**.
- Valores opcionais de LDL-colesterol: **(B, 1B)**[176,177].

Nos pacientes com concentração de triglicérides 200mg/dL, é importante calcular o colesterol não-HDL (CT – HDL). Esse parâmetro reflete o colesterol carregado pelas lipoproteínas aterogênicas, englobando a LDL, a VLDL e seus remanescentes. Os valores a serem atingidos são 30mg/dL acima da meta do LDL-colesterol para cada nível de risco **(D, 5)**. Exemplo: paciente de alto risco, meta de LDL-colesterol <100 mg/dL corresponde a uma meta de colesterol não-HDL <130 mg/dL.

Importante enfatizar que nos portadores de *diabetes mellitus*, deve ser obtido o controle glicêmico antes de se atuar sobre os valores de triglicérides e HDL-colesterol.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Estatinas ou vastatinas

As estatinas devem ser consideradas como medicamentos de primeira escolha no tratamento da dislipidemia da síndrome metabólica, devido à existência de maiores evidências relacionando-as à redução da morbi-mortalidade cardiovascular[173,174] **(A,1A)**. Agem inibindo a HMG-CoA-redutase, reduzindo a síntese de colesterol e aumentando a expressão hepática dos receptores da LDL e, conseqüentemente, a captação dessa lipoproteína e das VLDL pelo hepatócito. Além disso, bloqueiam a síntese hepática de triglicérides. Essa ação resulta em diminuição do colesterol total, do LDL-colesterol (18% – 55%) e dos triglicérides (7% – 30%) e aumento no HDL-colesterol (5% – 10%), com potências diferenciadas entre as várias estatinas. As apresentações e as doses recomendadas estão sintetizadas no Quadro 11.

A maioria das estatinas é metabolizada no fígado, devendo-se evitar a sua associação com drogas que atuem no citocromo P450, como ciclosporinas, antibióticos macrolídeos, antifúngicos imidazólicos inibidores de proteases, fluoxetina, paroxetina, etc. A presença de doença hepática aguda ou crônica é uma contra-indicação absoluta ao uso dessas drogas.

Nas dislipidemias mistas, com triglicérides abaixo de 500mg/dL, as estatinas devem ser utilizadas em doses acima de 20mg **(B, 2B)**, uma vez que a sua potência em reduzir a trigliceridemia não é tão expressiva. Assim, havendo hipertrigliceridemia importante (acima de 500mg/dL), os fibratos ou a niacina (ácido nicotínico) deverão ser preferidos. Quando apesar do uso dos fibratos ou niacina as metas de LDL-colesterol não forem alcançadas, pode-se utilizar a associação de fibratos e estatinas, ou estatinas e niacina, como será discutido a seguir.

Quadro 11 – Doses das vastatinas e efeitos no perfil lipídico

Fármacos	Doses (mg/dia)	Redução % média do LDL-C com a dose inicial	Redução % média do LDL-C na dose máxima	Elevação no HDL-C (%)*	Diminuição nos triglicérides (%)**
Lovastatina	20 – 80	27	42	5 – 10	10 – 30
Pravastatina	20 – 80	27	36	3 – 5	8 – 13
Fluvastatina	40 – 80	26	38	6 – 9	19
Sinvastatina	10 – 80	27	48	5 – 7	12 – 18
Atorvastatina	10 – 80	36	55	2 – 6	20 – 28
Rosuvastatina	10 – 40	42	55	7 – 9	20 – 26

**Pool* de várias dosagens; ** Efeito dependente da potência da vastatina em diminuir o LDL-C, da dose utilizada e do valor inicial dos triglicérides.
Quanto maior a potência em diminuir o LDL-C, maior será o efeito em reduzir os triglicérides.

Fibratos

São medicamentos derivados do ácido fíbrico que agem como agonistas do PPAR-alfa, modulando genes que aumentam a expressão da lipase lipoproteica, apolipoproteína AI e AII e reduzindo a apolipoproteína CIII. Como resultado, há uma redução da triglicerideмia (20% – 50%) e elevação do HDL-colesterol (10% – 20%)173, podendo também reduzir os níveis de LDL, principalmente a fração pequena e densa. A redução na triglicerideмia é maior do que aquela alcançada com as estatinas, situando-se entre 20% e 50%. Por esse motivo, são as drogas de escolha em pacientes com SM e com triglicérides 500mg/dL. Sua ação, aumentando o HDL-colesterol, também é maior que a das estatinas, principalmente se houver hipertrigliceridemia grave (10% – 20%). A presença de doença hepática grave e insuficiência renal são contra-indicações. As doses e os efeitos no perfil lipídico dos fibratos encontram-se no Quadro 12.

O estudo VA-HIT[178] mostrou que o uso de um fibrato, no caso a genfibrozila, associou-se à diminuição de 22% no risco de recorrência de eventos cardiovasculares numa população de homens com infarto prévio com HDL-colesterol médio de 32mg/dL (critério de inclusão < 40mg/dL), LDL-colesterol de 112mg/dL (critério de inclusão <140mg/dL) e triglicérides de 160mg/dL (critério de inclusão <300mg/dL). Desses pacientes, 25% eram diabéticos e 70% apresentavam pelo menos dois critérios de SM. Os benefícios ocorreram mesmo sem ter havido mudança significativa dos níveis de LDL-colesterol. Dessa forma, o tratamento com fibratos pode ser uma opção às estatinas para o paciente de prevenção secundária portador de SM, que apresente níveis baixos de LDL-colesterol e HDL-colesterol[179] **(B, 2B)**.

Ácido nicotínico (niacina)

É uma vitamina solúvel com ação não totalmente conhecida. Reduz os níveis de triglicérides (20% – 50%) e de LDL-colesterol (5% – 25%). É uma das drogas hipolipemiantes que mais aumenta o HDL-colesterol (15% – 35%). Atualmente encontram-se três formulações do ácido nicotínico: liberação imediata, intermediária ou prolongada e lenta. Calor e rubor facial são os efeitos colaterais mais freqüentes das formas de liberação rápida, podendo ser reduzidos com o uso de aspirina uma hora antes da ingestão, ou pelo uso da forma de liberação intermediária. A administração noturna do medicamento também melhora a tolerabilidade. Hiperglicemia, hiperuricemia/gota e hepatotoxicidade são menos freqüentes com a apresentação de liberação intermediária e na dosagem de até 2g/dia. A presença de doença hepática crônica e gota grave são contra-indicações absolutas. A hiperuricemia e o diabetes não contra-indicam o uso do medicamento[179], sendo que as alterações da glicemia são discretas com a formulação de liberação intermediária. As formulações e o modo de uso da niacina encontram-se no Quadro 13.

Quadro 12 – Doses dos fibratos e alterações lipídicas (% médias)*

Fármacos	Dosagem mg/dia	↓TG (%)	↑HDL-C (%)	↓LDL-C (%)
Bezafibrato	400 – 600	30 – 60	5 – 20	15
Bezafibrato retard	400	30 – 60	5 – 20	15
Gemfibrosila	900 – 1.200	30 – 60	5 – 20	10
Gemfibrosila retard	900	30 – 60	5 – 20	10
Etofibrato	500	30 – 60	5 – 20	15
Fenofibrato	250	30 – 60	5 – 20	24 – 31
Fenofibrato micronizado	200	30 – 60	5 – 20	24 – 31
Ciprofibrato	100	30 – 60	5 – 20	24 – 31

* Efeito dependente da dose utilizada e do valor basal inicial dos triglicérides

Quadro 13 – Apresentação, posologia e alterações médias (%) no perfil lipídico do ácido nicotínico (niacina), ácidos graxos ômega –3 e ezetimiba

Fármacos	Apresentação	Dosagem	↓LDL-C (%)	↓TG (%)	↑HDL-C (%)
Niacina de liberação intermediária ou prolongada[1,2,3]	Comprimidos de 250, 375*, 500, 750* e 1.000 mg	1.000 – 200 mg/dia	20 – 30	20 – 50	15 – 35
Ômega 3	Comprimidos de 1 g	4 – 8 g/dia	0/+6[4]	10 – 30	0 – 20
Ezetimiba	Comprimidos de 10 mg	10 mg/dia	18	5	1

[1] Há dois esquemas de titulação da niacina:
1. Recomenda-se iniciar com 500 mg durante um mês, dobrando-se para 1 g por mais um mês, em seguida aumentar para 1.500 mg por mais quatro semanas e finalmente atingir a dose de 2 g/dia.
2. Iniciar com 375 mg, aumentando-se para 500 mg na segunda semana, para 750 mg na terceira semana e 1 g na quarta semana. Após um mês, recomenda-se elevar a dose para 1.500 mg e posteriormente para 2 g. A ingestão deve ser noturna para minimizar o efeito do "flushing ". O " flushing" pode ser diminuído pela ingestão de aspirina ou antiinflamatórios não-hormonais 30 minutos antes. A niacina cristalina não está disponível no Brasil; as doses máximas são de 3 g – 4 g/dia e devem ser administradas três vezes ao dia.
* Dose ainda não disponível no Brasil em novembro de 2004.

Ezetimiba

É um inibidor seletivo da absorção de colesterol que age na borda em escova do intestino delgado[180]. Reduz o LDL-colesterol em cerca de 18%, os triglicérides em 5% e causa aumento discreto no HDL-colesterol (1%). Sua principal indicação é para pacientes intolerantes ao uso de estatinas, ou em associação a estas. O uso da ezetimiba potencializa de forma importante o efeito das estatinas em reduzir o LDL-colesterol, contudo ainda não há estudos de desfechos clínicos com esse medicamento. A posologia sugerida é de 10mg/dia.

Ácidos graxos ômega-3

Agem reduzindo a trigliceridemia por diminuir a produção das VLDL no fígado, de modo que podem ser utilizados como terapia coadjuvante nas hipertrigliceridemias. A posologia varia de 4g a 8g/dia[173].

Associações

A utilização da associação de fármacos hipolipemiantes deve ser reservada para os casos de resposta inadequada, tanto com o uso isolado de fibratos como das estatinas. No caso das hipertrigliceridemias com triglicérides >500mg/dL, deve-se iniciar com as doses usuais do fibrato e avaliar os valores de LDL-colesterol após 30 – 40 dias de tratamento; se as metas não forem atingidas, podem ser associadas às estatinas nas doses iniciais (geralmente 10mg) e titular a dose desse medicamento, quando necessário, para se atingir a meta de LDL-colesterol. Caso não se atinja a meta após 30 dias da associação, deve-se aumentar a dose da estatina para 20mg e aguardar mais 30 dias, e assim por diante. As evidências indicam que o risco de miopatia com essa associação (estatinas e fibratos) é maior quando se utiliza a genfibrosila, devendo a mesma ser evitada. Além disso, a associação deve ser feita com muito cuidado em idosos e em portadores de insuficiência renal.

Em casos de hipertrigliceridemia de difícil controle, podem ser associados os ácidos graxos ômega-3, em dose maior ou igual a 4g/dia aos fibratos. Nos casos de hipertrigliceridemias graves refratárias, uma terceira droga pode ser associada, no caso a niacina. Nos casos de HDL-colesterol baixo e/ou triglicérides moderadamente elevados em indivíduos que atingiram as metas de LDL-colesterol com o uso de estatinas, pode-se associar a niacina.

RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES QUANTO AO TRATAMENTO HIPOLIPEMIANTE

- Uma vez iniciado o tratamento farmacológico com estatinas, esse deverá ser mantido, com raras exceções, de forma permanente. Os benefícios do uso das estatinas serão tanto maiores quanto mais prolongado for o tratamento[173,174] **(A, 1A)**.
- Dosagens de CK devem ser realizadas em um, três e seis meses após o uso das estatinas e fibratos. Caso os pacientes estejam estáveis, podem ser repetidas a cada seis meses[173] **(D, 5)**.
- Dosagens de CK devem ser realizadas antes da utilização da associação das estatinas com os fibratos e em um e três meses após[173] **(D, 5)**.
- Se houver elevação acima de dez vezes o limite superior da normalidade ou em presença de mialgia, mesmo com CK normal, deve-se suspender a medicação ou a associação[173] **(D, 5)**.
- Caso haja elevação das aminotransferases acima de três vezes o limite superior do normal, a medicação também deverá ser suspensa[173] **(D, 5)**.
- Deve-se atentar para a possibilidade da presença de hipotireoidismo em portadores de dislipidemias mistas em indivíduos acima de 50 anos, principalmente mulheres. O uso de hipolipemiantes nesses casos associa-se ao risco elevado de miopatia. Deve-se inicialmente controlar o TSH e reavaliar a necessidade de tratamento hipolipemiante, que poderá ser realizado com segurança.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E CIRÚRGICO DA OBESIDADE

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Recomenda-se o uso de medicamentos nos indivíduos portadores de síndrome metabólica com obesidade (IMC ≥ 30kg/m^2) ou com excesso de peso (IMC entre 25kg/m^2 e 30kg/m^2) desde que acompanhado de comorbidades e que não tenham perdido 1% do peso inicial por mês, após um a três meses de tratamento não-medicamentoso **(D, 5)**.

Há, atualmente, cinco medicamentos registrados no Brasil para o tratamento da obesidade: dietilpropiona (anfepramona), femproporex, mazindol, sibutramina e orlistat (Quadro 14).

A sibutramina foi testada em vários estudos. Um estudo bem controlado, com duração de dois anos, demonstrou que esse medicamento é eficaz na perda de peso, com melhora dos parâmetros metabólicos, boa tolerabilidade e segurança[181] **(B, 2B)**. A dose preconizada varia de 10mg a 20mg por dia. Efeitos colaterais: boca seca, constipação intestinal, insônia, irritabilidade e cefaléia. Aumentos médios de pressão arterial sistólica e diastólica e de freqüência cardíaca também têm sido relatados[182]. Recomenda-se controle rigoroso da pressão arterial e da freqüência cardíaca e ajuste da medicação anti-hipertensiva, quando necessário.

Quadro 14 – Tratamento farmacológico da obesidade

Medicamentos	Classe	Posologia	Tomadas	Efeito colateral
FEMPROPOREX		25 – 50 mg	1 – 2	Irritabilidade, insônia, ansiedade, euforia,
ANFEPRAMONA	Noradrenérgicos*	40 – 120 mg	1 – 2	boca seca, turvação visual, arritmias,
MAZINDOL		1 – 3 mg	1 – 2	hipertensão, constipação
SIBUTRAMINA	Noradrenérgico + serotoninérgico	10 – 20 mg	1	Aumento da PA e da FC
ORLISTAT	Inibidor da absorção da gordura intestinal	360 mg	3 (às refeições)	Aumento de evacuações; urgência e incontinência fecal; flatulência

* Contra-indicados em diabéticos com arritmia ou insuficiência cardíaca.

Estudos realizados em duplo-cego, comparando orlistat e placebo, em pacientes obesos, com ou sem fatores de risco definidos, como diabetes, hipertensão e dislipidemia, revelaram maior perda de peso, manutenção do peso perdido e mudanças favoráveis nos fatores de risco cardiovascular relacionados à obesidade, no grupo que usou orlistat 120mg, 3 vezes ao dia[183]. Um estudo de longo prazo, realizado com pacientes obesos, mostrou que, após quatro anos, houve redução da incidência de *diabetes mellitus* tipo 2 no grupo orlistat, quando comparado com placebo[184] **(B, 2B)**. A dose recomendada é de 120mg, 2 a 3 vezes ao dia, nas principais refeições, dependendo da ingestão de gorduras no café da manhã. Efeitos colaterais: gastrintestinais (esteatorréia, *flatus* com evacuação, etc.), secundários ao mecanismo de ação da droga.

Os estudos com dietilpropiona e mazindol demonstram que esses medicamentos são eficazes na perda de peso; entretanto, esses estudos são na maioria antigos (30 ou mais anos) e de curto prazo[185] **(C, 4)**. São encontrados poucos estudos clínicos publicados com o femproporex[186] **(C, 4)**. As doses recomendadas são: dietilpropiona 50mg a 100mg, femproporex 25mg a 50mg e mazindol 1mg a 3mg. Efeitos colaterais: sintomas leves a moderados de estimulação do sistema nervoso central (insônia, nervosismo, euforia) e do sistema cardiovascular (taquicardia e, ocasionalmente, elevação da pressão arterial). Devido à ausência de estudos de longa duração (mais de um ano), não há evidência da eficácia e segurança do uso desses medicamentos a longo prazo.

Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (fluoxetina, sertralina), usados para o tratamento de depressão, podem proporcionar efeito de perda de peso[187] **(C, 4)**, embora não estejam aprovados para o tratamento da obesidade. A fluoxetina demonstrou um efeito transitório de perda de peso, presente principalmente nos seis primeiros meses de uso, após o qual pode ocorrer recuperação do peso perdido. A dose empregada de fluoxetina é de 20mg a 60mg e a de sertralina, 50mg a 150mg por dia. Efeitos colaterais: ansiedade, insônia, sonolência, diminuição da libido, tremores e alteração da memória.

Não são encontrados estudos sobre a associação de drogas; entretanto, por não ter ação central, o orlistat poderia ser associado a qualquer um dos outros medicamentos. Não se devem associar os catecolaminérgicos entre si ou com a sibutramina.

As duas medicações de primeira escolha no tratamento da obesidade associada à síndrome metabólica são a sibutramina e o orlistat.

Há atualmente no Brasil mais de 6.000 farmácias com autorização para a manipulação de psicotrópicos, nem todas com um controle de qualidade adequado. Ao lado disso, a Resolução do Conselho Federal de Medicina de nº 1.477, de 11/07/1997, "*veda aos médicos a prescrição simultânea de drogas do tipo anfetaminas com um ou mais dos seguintes fármacos: benzodiazepínicos, diuréticos, hormônios e laxantes, com a finalidade de emagrecimento*".

Na maior parte das vezes, os médicos que utilizam fórmulas no tratamento da obesidade prescrevem drogas anorexígenas em doses acima das preconizadas, e não obedecem à Resolução do CFM. Como no Brasil são encontrados vários anorexígenos e em várias dosagens, recomenda-se que não se utilizem formulações magistrais no tratamento da obesidade **(D, 5)**.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico da obesidade tem como objetivo diminuir a entrada de alimentos no tubo digestivo (cirurgia restritiva), diminuir a sua absorção (cirurgia disabsortiva) ou ambos (cirurgia mista).

Os critérios para a realização das cirurgias bariátricas foram definidos em março de 1991, pelo *US National Institute of Health Consensus Development Conference Panel*[188] **(B, 2A)**.

- A cirurgia deve ser considerada para o paciente obeso mórbido (IMC >40kg/m^2), ou obeso com IMC >35 kg/m^2, desde que apresente comorbidades clínicas importantes, e somente após ter sido submetido a tratamento clínico adequado, mas sem resultados.
- O paciente só deverá ser operado se estiver bem informado sobre o tratamento, motivado e se apresentar risco operatório aceitável.
- O paciente deve ser selecionado para a cirurgia, após cuidadosa avaliação por equipe multidisciplinar especializada e composta por endocrinologistas ou clínicos, intensivistas, cirurgiões, psiquiatras ou psicólogos e nutricionistas.

- A operação deve ser feita por um cirurgião experiente no procedimento e que trabalhe com equipe e em local com suporte adequado para todos os tipos de problemas e necessidades que possam ocorrer.
- Após a operação, deve haver acompanhamento médico de longo prazo.
- As mulheres férteis devem ser alertadas de que só poderão engravidar depois da cirurgia quando estiverem com o peso estabilizado e com o seu estado metabólico e nutricional normalizado[189] **(B, 2C)**.

Em condições especiais, a cirurgia pode ser considerada em adolescentes[190] **(C, 4)**, em crianças[191] **(C, 4)**, em idosos[192] **(C, 4)** e em pacientes com complicações graves da síndrome metabólica e IMC <35kg/m^2.

TIPOS DE CIRURGIAS RECOMENDADAS

1. Cirurgias restritivas

- Banda gástrica ajustável

Uma banda de silicone, colocada por via laparoscópica, envolve o estômago, criando acima dela uma bolsa gástrica com capacidade de 30ml a 50ml. A banda tem um reservatório inflável, que pode ser ajustado mediante a colocação ou retirada de solução salina, por um dispositivo colocado profundamente na parede abdominal.

- Gastroplastia vertical com banda

Nesta técnica, introduzida por Mason em 1982, é realizada uma sutura mecânica do estômago, criando uma bolsa gástrica com capacidade máxima de 30ml e que se esvazia no estômago remanescente por meio de um orifício com um diâmetro entre 8mm e 15mm, reforçado por uma banda de material sintético.

2. Cirurgias disabsortivas

- Derivação bileopancreática, Switch duodenal ou Scopinaro.

Consiste em gastrectomia subtotal, deixando um coto gástrico com capacidade de 200ml a 500ml, sendo a reconstrução gastrintestinal feita pela técnica de Y de Roux. O segmento utilizado para manter o trânsito alimentar corresponde aos últimos 2,5m do intestino delgado, e o conteúdo biliopancreático que drena do coto duodenal encontra o bolo alimentar por uma anastomose feita nos últimos 50cm do íleo terminal.

3. Cirurgias mistas

- Desvio gástrico com Y de Roux, com ou sem anel de estreitamento (Fobi, Capella ou *bypass* gástrico), com segmento intestinal variável de acordo com o IMC e a critério do cirurgião. Nesta cirurgia é realizada secção do estômago proximal com grampeadores lineares cortantes, de forma a construir uma pequena câmara vertical junto à cárdia. Essa câmara gástrica de aproximadamente 10ml a 20ml de volume é anastomosada a um segmento proximal do jejuno (derivação gastrojejunal em Y de Roux), deixando o restante do estômago e o duodeno fora do trânsito alimentar. Inúmeras variantes têm sido propostas, sendo as principais as técnicas de Capella, Fobi e Wittgrove.

BENEFÍCIOS E EFETIVIDADE DA CIRURGIA BARIÁTRICA

As cirurgias bariátricas implicam perda de peso que varia de 20% a 70% do excesso de peso. É o método mais eficaz e duradouro para a perda de peso, com melhora nítida dos componentes da síndrome metabólica.

O estudo longitudinal, prospectivo, controlado, não-randomizado, mais consistente até o momento, é o SOS (*Swedish Obese Subjects*), que comparou obesos submetidos a tratamento cirúrgico com obesos submetidos a tratamento clínico, demonstrando maior diminuição e manutenção do peso perdido, com melhora dos parâmetros metabólicos nos obesos submetidos à cirurgia[193] **(B, 2A)**.

O sucesso e a efetividade da cirurgia bariátrica é definido por um IMC <35kg/m^2 ou por uma perda maior que 50% do excesso de peso pré-operatório[194].

Riscos e complicações das cirurgias bariátricas

A mortalidade do desvio gástrico com Y de Roux varia entre 0,5% e 1,5% e as complicações do pós-operatório são de aproximadamente 10%[195]. O SOS referiu mortalidade de 0,22% reunindo os vários tipos de cirurgia.

Todos os tipos de procedimento cirúrgico podem ocasionar má nutrição, sendo necessárias reposições com suplementos vitamínicos. Pode haver também complicações abdominais, como *dumping* e colelitíase, entre outras.

Quanto à modalidade, as cirurgias podem ser abertas ou laparoscópicas, não havendo definição concreta e de longo prazo sobre as reais vantagens de uma modalidade sobre a outra[196].

ABORDAGEM TERAPÊUTICA CONJUNTA NA SÍNDROME METABÓLICA

Sem nenhuma dúvida, a síndrome metabólica engloba variáveis que aumentam o risco para as doenças cardiovasculares[4,5,197] **(B, 2A)**. Não são encontrados ainda estudos prospectivos específicos da síndrome metabólica que permitam a elaboração de uma tabela de estimativa do risco cardiovascular, semelhante à que foi proposta, por exemplo, pelo estudo de Framingham. Nesse estudo, as variáveis utilizadas para a montagem da equação que permitiu a elaboração da tabela foram: idade, sexo, colesterol total, HDL-colesterol, níveis de pressão arterial, presença ou não de diabetes e tabagismo. A consideração dessas variáveis permitiu a formação de um escore de risco[197] (Quadro 15).

A tabela de Framingham foi construída para avaliar o risco cardiovascular da sua população, mas tem sido largamente aplicada também para outras populações, desde que sejam usadas as mesmas variáveis de risco. No caso da síndrome metabólica, independentemente da sua classificação, as variáveis que a compõem não são exatamente as mesmas da tabela de Framingham e, portanto, ela seria em princípio inaplicável. Contudo, na população de Framingham, a presença apenas da síndrome metabólica, classificada de acordo com o III NCEP[174], foi capaz de predizer cerca de 25% dos novos casos de doença cardiovascular observados em oito anos de seguimento. Aplicando-se a tabela de Framingham à síndrome metabólica, na ausência de diabetes, o risco para doença coronariana variou entre 10% e 20% em dez anos[171].

Por outro lado, os investigadores de Framingham, utilizando métodos estatísticos específicos[171], não encontraram diferença significativa da estimativa do risco cardiovascular quando agregaram ao algoritmo de Framingham[197] valores da síndrome metabólica, considerados no todo ou em separado, tanto em pacientes diabéticos como em não-diabéticos. Portanto, os resultados dessa análise mostram que não há aumento do risco cardiovascular pela adição dos fatores de risco da síndrome metabólica não contemplados na tabela ao cálculo do escore de Framingham. É provável que a maior parte do risco associado à síndrome metabólica seja marcado pela idade, pela pressão arterial, pelo colesterol total, pelo diabetes e pelo HDL-colesterol, já incluídos na tabela de Framingham. Além desses, a obesidade, os triglicerídeos e a glicose elevada, excluído o diabetes, não teriam poder de aumentar significativamente o risco cardiovascular[171].

No entanto, quando foi analisado o risco para início recente de diabetes na população de Framingham, em ambos os sexos, a síndrome metabólica, classificada de acordo com o III NCEP[174], foi capaz de explicar quase a metade do risco para diabetes atribuído à população[171].

Quadro 15 – Estratificação de risco pelos escores de Framingham

PASSO 1

Idade	Homens	Mulheres
30 – 34	–1	–9
35 – 39	0	4
40 – 44	1	0
45 – 49	2	3
50 – 54	3	6
55 – 59	4	7
60 – 64	5	8
65 – 69	6	8
70 – 74	7	8

PASSO 2

Colesterol total (mg/dL)	Homens	Mulheres
< 160	–3	–2
160 – 199	0	0
200 – 239	1	1
240 – 279	2	1
≥ 280	3	3

PASSO 3

HDL-C (mg/dL)	Homens	Mulheres
< 35	2	2
35 – 41	1	2
45 – 49	0	1
50 – 59	0	0
≥ 60	–1	–3

PASSO 4*

PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Homens	Mulheres
< 120	< 80	0	–3
120 – 129	80 – 84	0	0
130 – 139	85 – 89	1	0
140 – 159	90 – 99	2	2
≥ 160	≥ 100	3	3

PASSO 5 E 6

Diabetes	Homens	Mulheres
Sim	2	4
Não	0	0
Fumo		
Sim	2	2
Não	0	0

PASSO 7

Idade + CT + HDL-C + PAS ou PAD + DM + Fumo = total de pontos

PASSO 8 – VEJA O RISCO ABSOLUTO NAS TABELAS

Homens Pontos	Homens (risco de DAC em 10 anos) (%)	Mulheres Pontos	Mulheres (risco de DAC em 10 anos) (%)
< –1	2	≤ –2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥ 14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥ 27

*Quando os valores de PAS e PAD discordarem, usar o mais alto.
Valores estimados para o risco de morte ou infarto do miocárdio em 10 anos (NCEP ATP III 2001).

Assim sendo, a consideração do risco cardiovascular global do indivíduo, levando-se em consideração a idade e as variáveis que compõem os diferentes fatores de risco cardiovascular, é extremamente atrativa na avaliação do portador de síndrome metabólica. A aplicação da tabela de Framingham é uma ferramenta útil nesse sentido[171] **(B, 2A)**. Entretanto, pelo seu alto potencial prognóstico desfavorável[1,4,5], a síndrome metabólica deve ser sempre vigorosamente tratada, juntamente com os demais fatores de risco que eventualmente estejam presentes, buscando diminuir o significativo risco cardiovascular associado a essa condição.

As metas a serem alcançadas com a abordagem terapêutica dessa associação são aquelas descritas no Quadro 16. Para alcançar esses objetivos, são necessárias medidas terapêuticas não-medicamentosas e medicamentosas.

TRATAMENTO NÃO-MEDICAMENTOSO

Há grandes dificuldades na abordagem terapêutica conjunta de várias comorbidades no mesmo indivíduo. As primeiras e mais importantes medidas a serem recomendadas visam a intervir no estilo de vida do paciente. O excesso de peso, o sedentarismo e uma alimentação inadequada são fatores para o determinismo da síndrome metabólica freqüentemente observados na prática clínica. Ênfase deve ser dada à perda de peso, à correção das anormalidades metabólicas e à atividade física regular[9,174] **(A, 1A)**.

A adoção de uma dieta balanceada é uma das principais medidas a ser preconizada em indivíduos com síndrome metabólica, individualizada para a necessidade de cada paciente (Quadro 2). A dieta deve estar direcionada para a perda de peso e da gordura visceral, com o objetivo de normalização dos níveis pressóricos, da correção das dislipidemias e da hiperglicemia e conseqüentemente a redução do risco cardiovascular. As evidências favorecem as dietas ricas em fibras, pobres em gorduras saturadas e colesterol e com reduzida quantidade de açúcares simples[9,56-58, 62] **(A, 1A)**. A dieta do tipo Mediterrâneo[71-72] mostrou-se capaz de reduzir eventos cardiovasculares e a dieta DASH[56-58] mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial **(A, 1B)**.

A princípio, uma dieta que atenda a todos esses requisitos torna-se de difícil aceitação e, em conseqüência, menor adesão pelo paciente. Por essa razão, a orientação alimentar deve sempre que possível atender aos hábitos socioeconômico-culturais de cada indivíduo. Nesse contexto, o auxílio de um(a) nutricionista pode ser útil para se conseguir um melhor planejamento dietético e uma maior adesão ao tratamento. O valor calórico total deve ser calculado para que se atinja a meta de peso definida, lembrando-se que mesmo uma redução de 5% a 10% do peso está associada à melhoria dos níveis pressóricos, do controle metabólico e até mesmo da mortalidade relacionada ao diabetes[50,51,55,56].

Quadro 16 – Metas para o tratamento da síndrome metabólica

GLICEMIA PLASMÁTICA (mg/dL)	
Jejum	< 110 mg/dL
Pós-prandial (2h)	< 140 mg/dL
Hemoglobina glicosilada (%) no diabetes	< Limite superior do método
COLESTEROL (mg/dL)	
Total	< 200 mg/dL
HDL	> 45 mg/dL
LDL	< 100 mg/dL
TRIGLICERÍDEOS (mg/dL)	< 150 mg/dL
PRESSÃO ARTERIAL (mmHg)*	
Sistólica	< 130 mmHg
Diastólica	< 85 mmHg
PESO (kg)	Perda sustentada de 5% – 10%

* Em presença de *Diabetes mellitus*, a pressão arterial deve ser <130/85mmHg e se houver proteinúria >1g/24h, a pressão arterial deverá ser <125/75 mmHg

A atividade física deve também ser enfaticamente estimulada, sempre adequada à faixa etária e ao condicionamento físico de cada indivíduo. A prática de exercícios moderados, 30 – 40 minutos por dia, está sem dúvida associada ao benefício cardiovascular (Quadro 3). Atividades físicas mais intensas são em geral necessárias para induzir maior perda de peso, mas nesse caso, tanto para o tipo como para a intensidade do exercício, os pacientes devem ser avaliados de forma individualizada e, eventualmente, com prévia avaliação cardiovascular.

A ingestão excessiva de bebidas alcoólicas está relacionada ao aumento da pressão arterial, dos níveis de triglicerídeos e da carga calórica total[19,60] **(A, 1A)**. Recomenda-se limitar a ingestão de bebidas alcoólicas a 30ml/dia de etanol para homens e a metade para mulheres. Isso corresponde para o homem a 720ml de cerveja, 240ml de vinho e 60ml de bebida destilada. Evidências mostram que acima desses limites há elevação nos níveis da pressão arterial e de triglicerídeos, além de influenciar na carga calórica total. Aos pacientes que não conseguem respeitar esses limites, sugere-se o abandono do consumo de bebidas alcoólicas[19]. Na síndrome metabólica, para as mulheres e para os pacientes com elevação dos níveis de triglicérides e do peso corporal, esses valores devem ser reduzidos à metade **(A, 1A)**.

Embora não seja parte integrante da síndrome metabólica, a proibição do hábito de fumar deve ser fortemente estimulada, face à sua enorme importância como fator de risco cardiovascular.

Por fim, deve ser ressaltado que a grande dificuldade no tratamento continua sendo a adesão do paciente, principalmente no que tange à mudança do estilo de vida. Por essa razão, a atuação integrada de uma equipe multidisciplinar composta por médico, nutricionista, professor de educação física, enfermeiro, psicólogo, assistente social, farmacêutico, visando ao tratamento do paciente, é altamente desejável e, sem dúvida, um grande passo para conquistas futuras[76] **(D, 5)**. Nesse sentido, programas educativos que abordem as medidas preventivas em escolas, clubes, empresas e comunidades podem contribuir definitivamente para a prevenção da SM[44] **(B, 2C)**.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso na síndrome metabólica estará sempre indicado quando não se conseguir resultado com as medidas de mudanças do estilo de vida, situação muito freqüente na prática clínica.

- ***Hipertensão arterial***

O mais importante objetivo do tratamento da hipertensão arterial é a redução da pressão arterial e com isso a morbi-mortalidade cardiovascular e renal.

As IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial[19] recomendam que qualquer uma das cinco principais classes de drogas anti-hipertensivas (diuréticos, betabloqueadores, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) podem ser utilizadas como tratamento inicial da hipertensão arterial (Figura 1), não havendo diferenças entre eles em relação aos benefícios cardiovasculares[79,84,85,87,100-103] **(B, 2A)**. Entretanto, ao término de grande parte dos estudos que avaliaram o controle da pressão arterial (PA), a maioria dos pacientes utilizou associação dos hipotensores[92,93] **(A, 1A)**.

Na presença de síndrome metabólica, se o diabetes estiver presente, o bloqueio do sistema renina-angiotensina tem se mostrado útil[19]. Estudos clínicos têm demonstrado benefício para a proteção renal na nefropatia diabética com proteinúria, em diabéticos do tipo 1 (IECA) e do tipo 2 (BRA)[19,85,95-99] **(A, 1A)**.

Nos hipertensos com PA ³160mmHg/100mmHg, a associação de drogas deve ser considerada para o início do tratamento anti-hipertensivo. Em cerca de dois terços dos pacientes hipertensos, são necessárias duas ou mais drogas para a obtenção do controle pressórico, especialmente quando os níveis pressóricos são mais elevados ou se as metas a serem atingidas são mais rigorosas. Quando a associação de drogas for empregada, o diurético deve ser utilizado **(B, 2C)**.

Em pacientes com síndrome metabólica, a redução da pressão arterial para cifras inferiores a 130mmHg/85mmHg pode ser útil, considerando-se o elevado risco cardiovascular associado[94-96]. No paciente com diabetes tipo 2, a pressão arterial deve ser reduzida abaixo de 130mmHg/80mmHg, não importando que associação de drogas seja necessária para se alcançar esse objetivo[19] **(A, 1A)**. A presença de nefropatia com proteinúria importante implica redução da pressão arterial para valores abaixo de 120mmHg/75mmHg[95] **(A, 1A)**. Para os pacientes portadores de doença cardiovascular estabelecida e com idade superior a 50 anos, recomenda-se atingir essa meta em menos de seis meses.

A associação de anti-hipertensivos, utilizando-se hipotensores em separado ou combinado em dose fixa, deve obedecer à premissa de não se associar drogas com mecanismos de ação similares. Nos Quadros 4 e 5 encontram-se, respectivamente, os princípios gerais a serem seguidos para o tratamento farmacológico da hipertensão arterial na SM e sintetizados os principais anti-hipertensivos utilizados no Brasil[19].

- ***Tratamento do diabetes tipo 2***

A maioria dos pacientes com hiperglicemia não responde ou deixa de responder adequadamente ao tratamento não-medicamentoso, e nesses casos devem ser iniciados um ou mais agentes hipoglicemiantes, com a finalidade de controlar a glicemia e promover a queda da hemoglobina glicada – A1c.

O diabetes é atualmente considerado uma moléstia cardiovascular[124-153]. Essa mudança de paradigma implica um novo direcionamento no tratamento da doença. Além do objetivo de normalização da glicemia, é fundamental a necessidade de serem desenvolvidas estratégias dirigidas para a diminuição da incidência de eventos cardiovasculares. A adoção de metas mais rígidas, não só dos valores glicêmicos, como também dos outros fatores de risco associados, deve ser perseguida[124,126-128]. Em relação aos agentes orais utilizados no tratamento do diabetes tipo 2, a droga ideal deve ter, além do efeito anti-hiperglicemiante, uma ação antiaterogênica.

O diabetes tipo 2 é decorrência de dois defeitos básicos: resistência insulínica e deficiência insulínica. Nas fases iniciais da moléstia, predomina o fator resistência, sendo indicado o uso de drogas sensibilizadoras da ação insulínica: metformina e glitazonas. Acarbose também pode ser utilizada nessa situação.

A história natural do diabetes tipo 2 evidencia, com o passar dos anos, uma deterioração progressiva da glicemia decorrente da instalação mais acentuada do fator deficiência insulínica. Nessa fase, as sulfoniluréias podem ser associadas aos sensibilizadores de insulina. A deficiência de insulina pode se acentuar, ocorrendo então a necessidade de associação de insulina aos agentes orais, e finalmente insulinização plena (Figura 2).

As glinidas e a acarbose são drogas auxiliares indicadas no tratamento da hiperglicemia pós-prandial.

Combinações terapêuticas de metformina e glitazonas, metformina e sulfoniluréias, e glitazonas e sulfoniluréias têm sido amplamente utilizadas. Além dessas combinações, outras podem ser vistas no Quadro 9, assim como também as drogas atualmente disponíveis no mercado brasileiro (Quadro 8).

Em relação às metas a serem alcançadas no tratamento do diabetes do tipo 2, recomenda-se uma glicose de jejum de até 110mg/dL, pós-prandial inferior a 140mg/dL e hemoglobina glicosilada (%) até o limite superior do método.

É necessário ressaltar, mais uma vez, a importância de se tratar o diabetes no contexto dos outros componentes da síndrome metabólica. Todas as estratégias necessárias para a diminuição da aterosclerose devem ser implementadas.

- ***Tratamento da dislipidemia***

As alterações do metabolismo lipídico apresentam uma relação freqüente com a aterogênese e, conseqüentemente, com a aterosclerose e a elevada morbi-mortalidade cardiovascular[170,171].

As metas lipídicas a serem atingidas com o tratamento do paciente portador de síndrome metabólica estão apresentadas no Quadro 10. Convém enfatizar que, apesar de os níveis de LDL-colesterol não constituírem um dos critérios diagnósticos dessa síndrome, as evidências de estudos clínicos controlados apontam para a necessidade da redução do LDL-colesterol como meta primária a ser alcançada com o tratamento, concomitantemente com a correção dos níveis do HDL-colesterol e dos triglicérides[172-176].

As estatinas são os medicamentos de escolha para reduzir o LDL-C em adultos (Quadro 11). Estudos de prevenção primária e secundária mostram que as estatinas diminuem os eventos coronarianos, a incidência de acidente vascular encefálico e a necessidade de revascularização do miocárdio e a mortalidade cardiovascular total[173,174]**(A, 1A)**.

Os fibratos demonstraram benefício na redução de eventos cardiovasculares em indivíduos com HDL-C abaixo de 40mg/dL, componente freqüente da síndrome metabólica. Os fibratos são também indicados para o tratamento da hipertrigliceridemia quando a dieta e a atividade física não forem suficientes para corrigi-la (Quadro 12). Os ácidos graxos ômega-3 podem ser usados como terapia coadjuvante da hipertrigliceridemia ou em substituição aos fibratos em caso de intolerância a estes[178] (Quadro 13).

O ácido nicotínico de liberação intermediária pode aumentar o HDL-C e, segundo alguns estudos, contribui para a redução de eventos cardiovasculares[179] (Quadro 13).

O ezetimiba associado às estatinas permite acentuada redução do LDL-C e a sua utilização pode ser considerada para atingir as metas lipídicas preconizadas[180] (Quadro 13).

A terapêutica combinada de estatinas com fibratos ou com o ácido nicotínico pode ser uma opção atrativa nos indivíduos com síndrome metabólica que apresentem elevação do LDL-colesterol e dos triglicerídeos e redução do HDL-colesterol.

- ***Obesidade***

Caso as medidas não-medicamentosas recomendadas não consigam induzir à perda de pelo menos 1% do peso inicial por mês, após um a três meses, deve-se considerar a introdução de drogas adjuvantes da dieta para os indivíduos com IMC ≥ 30kg/m^2 ou ainda naqueles com IMC entre 25kg/m^2 e 30kg/m^2, desde que acompanhado de comorbidades **(D, 5)**.

As drogas mais indicadas são a sibutramina e o orlistat (Quadro 14). Estudos têm demonstrado seus efeitos favoráveis para a perda de peso e melhora dos parâmetros metabólicos, com boa tolerabilidade e segurança[181-184] **(B, 2B)**. As drogas da classe noradrenérgica[185,186] são eficazes na perda de peso, mas os seus estudos são antigos e de curto prazo[184] **(C, 4)**. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina usados como antidepressivos podem também proporcionar perda de peso[186,187] **(C, 4)**. Não são recomendadas as fórmulas manipuladas face à falta de controle de qualidade das mesmas **(D, 5)**.

O tratamento cirúrgico tem como objetivo diminuir a entrada de alimentos no tubo digestivo (cirurgia restritiva), diminuir a sua absorção (cirugia disabsortiva) ou ambas (cirurgia mista)[188-196]. A cirurgia bariátrica pode estar indicada para pacientes diabéticos ou com múltiplos fatores de risco com IMC >35kg/m^2, resistentes ao tratamento conservador, realizado continuamente por dois anos (Portaria 196/GM/MS, de 29/2/2000).

As cirurgias bariátricas implicam perda de peso que varia de 20% a 70% do excesso de peso[193] **(B, 2A)**. É o método mais eficaz e duradouro para perda de peso e com melhora nítida dos componentes da síndrome metabólica. Complicações incluem mortalidade em torno de 1%, má nutrição, *dumping* e colelitíase[195,196].

- ***Estado pró-coagulante e pró-inflamatório***

A síndrome metabólica se associa a elevações do fibrinogênio, do PAI-1 e possivelmente de outros fatores de coagulação, caracterizando um estado pró-trombótico.

Para os indivíduos com síndrome metabólica de médio e alto risco (risco de DAC ≥ 10%), pelo escore de Framingham, deve ser recomendado o uso contínuo de AAS em baixas doses[171] **(D, 5)**.

REFERÊNCIAS

1. LAKKA HM, LAAKSONEN DE, LAKKA TA, NISKANEM LK, KUMPUSALO E, TUOMILEHTO J et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA, v. 288, p. 2709-2716, 2002.
2. FORD ES, GILES WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. Diabetes Care, v. 26, p. 575-581, 2003.
3. HAFFNER S, TAEGTMEYER H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. Circula-tion, v. 108, p. 1541-1545, 2003.
4. GANG H, QIAO Q, TUOMILEHTO J, BALKAU B, BORCH-JOHNSEN K, PYORALA K for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. Arch Intern Med, v. 164, p. 1066-1076, 2004.
5. GIRMAN CJ, RHODES T, MERCURI M, PYÖRÄLÄ K, KJEKSHUS J, PEDERSEN TR et al. for the 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol, v. 93, p. 136-141, 2004.
6. AGUILAR-SALINAS CA, ROJAS R, GÓMEZ-PEREZ FJ, VALLES V, RIOS-TORRES JM, FRANCO A et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. Arch Med Res, v. 35, p. 76-81, 2004.
7. OH J-Y, HONG YS, SUNG Y-A, CONNOR-BARRETT E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. Diabetes Care, v. 27, p. 2027-2032, 2004.
8. ALBERTI FGMM, 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. Diabet Med, v. 15, p. 539-553, 1998.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Educa-tion Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. JAMA, v. 285, p. 2486-2497, 2001.
10. JANSSEN I, KATZMARZYK PT, ROSS R. Body mass index, waist circumference, and health risk. Arch Intern Med, v. 162, p. 2074-2079, 2002.
11. CHAN DC, WATTS GF, BARRETT PHR, BURKE V. Waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as predictors of adipose tissue compartments in men. Q J Med, v. 96, p. 441-447, 2003.
12. CARR DB, UTZSCHNEIDER KM, HULL RL, KODAMA K, RETZLAFF BM, BRUNZELL JD et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the Metabolic Syndrome. Diabetes, v. 53, p. 2087-2094, 2004.
13. LEAN MEJ, HAN TS, MORRISON CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. BMJ, v. 311, p. 158-161, 1995.
14. American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, v. 27, suppl 1, p. S5-S10, 2004.
15. BLOOMGARDEN ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. Diabetes Care, v. 27, p. 824-830, 2004.
16. GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ NB, BREWER HB, CLARK LT, HUNNINGHAKE DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation, v. 110, p. 227-239, 2004.
17. WHO Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, v. 854, p. 368-369, 1995.
18. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, CUSHMAN WC, GREEN LA, IZZO JR JL et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, v. 42, p. 1206-1252, 2003.
19. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol, v. 82, supl 4, p. 1-40, 2004.
20. PALANIAPPAN L, CARNETHON M, FORTMANN SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. Am J Hypertension, v. 16, p. 952-958, 2003.
21. RIDKER PM, RIFAI N, ROSE L, BURING JE, COOK NR. Comparison of C-reative protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med, v. 347, p. 1557-1565, 2002.
22. TCHERNOF A, LAMARCHE B, PRUD'HOMME D, NADEAU A, MOORJANI S, LABRIE F et al. The dense LDL phenotype: associations with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. Diabetes Care, v. 19, p. 629-637, 1996.
23. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Genebra: WHO, 2002.
24. BOUCHARD C. Genetics and the metabolic syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord, v. 19, suppl 1, p. S52-S59, 1995.

25. LIESE AD, MAYER-DAVIS EJ, HAFFNER SM. Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective. Epidemiol Rev, v. 20, p. 157-172, 1998.
26. LAKKA TA, LAAKSONEN DE, LAKKA H-M, MÄNNIKKO N, NISKANENN LK, RAURAMAA R et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorrespiratory fitness, and the metabolic syndrome. Med Sci Sports Exerc, v. 35, p. 1279-1286, 2003.
27. MONTEIRO CA, MONDINI L, SOUZA ALM, POPKIN BM. The nutrition transition in Brazil. Eur J Clin Nutr, v. 49, p. 105-113, 1995.
28. CALLE EE, THUN MJ, PETRELLI JM, RODRIGUEZ C, HEATH JR CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med, v. 341, p. 1097-1105, 1999.
29. HUPER L, SUMMERBELL CD, HIGGINS JPT, THOMPSON RL, CAPPS ME, SMITH GE et al. Dietary fatty intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. BMJ, v. 322, p. 757-763, 2001.
30. OOMEN CM, OCKE MC, FESKENS EJM, VANERP-BAART MA, KOK FJ, KROMHOU T. Association between trans fatty acid intake and ten-year risk of coronary disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. Lancet, v. 357, p. 746-751, 2001.
31. SINGH RB, DUBNOV G, NIAZ MA, GHOSH S, SINGH R, RASTOGI SS et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial. Lancet, v. 360, p. 1455-1461, 2002.
32. LIU S, STAMPFER MJ, HU FB, GIOVANNUCCI E, RIMM E, MANSON JE et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses'Health Study. Am J Clin Nutr, v. 70, p. 412-419, 1999.
33. BRYNES AE, MARK EDWARDS C, GHATEI MA, DORNHORST A, MORGAN LM, BLOOM SR et al. A randomized four-intervention crossover study investigating the effect of car-bohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. Br J Nutr, v. 89, p. 207-218, 2003.
34. LAW MR, FROST CD, WALD NJ. By how much does salt reduction lower blood pres-sure? III-Analysis of data from trials of salt reduction. Br Med J, v. 302, p. 819-824, 1991.
35. SACKS FM, SVETKEY LP, VOLLMER WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med, v. 344, p. 3-10, 2001.
36. TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON JG, VALLE TT, HAMALAINEN H, ILANNE-PARIKKA P et al. Prevention of type II diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, v. 344, p. 1343-1350, 2001.
37. WHELTON SP, CHIN A, XIN X, HE J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med, v. 136, p. 493-503, 2002.
38. HARDMAN AE. Physical activity and cancer risk. Proc Nutr Soc, v. 60, p. 107-113, 2001.
39. JURCA R, LAMONTE MJ, CHURCH TS, EARNEST CP, FITZGERALD SJ, BARLOW CE et al. As-sociations of muscle strength and aerobic fitness with metabolic syndrome in men. Med Sci Sports Exerc, v. 36, p. 1301-1307, 2004.
40. LEON AS, SANCHEZ O. Meta-analysis of effects of aerobic exercise training on blood lipids. Circulation, v. 104(suppl II), p. II414-II415, 2001.
41. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE et al. Reduction of the incidence of type II diabetes with lifestyle intervention of metformin. N Engl J Med, v. 344, p. 393-403, 2002.
42. PATE RR, PRATT M, BLAIR SN et al. Physical activity and public health recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA, v. 273, p. 401-407, 1995.
43. GIAMMATTEI J, BLIX G, MARSHAK HH, WOLLITZER AO, PETTITT DJ. Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. Arch Pediatr Adolesc Med, v. 157, p. 882-886, 2003.
44. GORTMAKER SL, PETERSON K, WIECHA J et al. Reducing obesity via a schoolbased interdisciplinary intervention among youth. Arch Ped Adolesc Med, v. 153, p. 409-418, 1999.
45. HENRISSEN EJ. Exercise effects of muscle insulin signaling and action. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. J Appl Physiol, v. 93, p. 788-796, 2002.
46. ROSS R, FREEMAN JA, JANSSEN I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. Exerc Sport Sci Rev, v. 28, p. 165-170, 2000.
47. TORJESEN PA, BIRKELAND KI, ANDERSSEN SA et al. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. Diabetes Care, v. 20, p. 26-31, 1997.
48. HOUMARD JA, TANNER CJ, SLENTZ CA et al. The effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. J Appl Physiol, v. 96, p. 101-106, 2004.
49. PAN X, LI G, HU YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT Diabetes Study. Diabetes Care, v. 20, p. 537-544, 1997.
50. BACON SL, SHERWOOD A, HINDERLITER A, BLUMENTHAL JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. Sports Med, v. 34, p. 307-316, 2004.

51. HAGBERG JM, PARK JJ, BROWN MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. Sports Med, v. 30, p. 193-206, 2000.
52. CARROL S, DUDFIELD M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. Sports Med, v. 34, p. 371-418, 2004.
53. WEINSTOCK RS, DAI H, WADDEN T. Diet and exercise in the treatment of obesity. Effects of three interventions on insulin resistance. Arch Int Med, v. 158, p. 2477-2483, 1998.
54. National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. North American Association for the Study of Obesity. The practical guide-identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. NIH publication number 00-4084. 2000.
55. HORNSTRA G, BARTH CA, GALLI C, MENSINK RP, MUTANEN M, RIEMERSMA RA et al. Functional foods science and the cardiovascular system. Br J Nutr, v. 80, p. S113-S146, 1998.
56. ARD JD, GRAMBOW SC, LIU D, SLENTZ CA, KRAUS WE, SVETKEY L. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. Diabetes Care, v. 27, p. 340-347, 2004.
57. MCKEOWN NM, MEIGS JB, LIU S, SALTZMANN E, WILSON PW, JACQUES PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. Diabetes Care, v. 27, p. 538-546, 2004.
58. MCKEOWN NM, MEIGS JB, LIU S, WILSON PW, JACQUES PF. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardio-vascular disease in the Framingham Offspring Study. Am J Clin Nutr, v. 76, p. 390-398, 2002.
59. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services: Nutrition and Your Health: Dietary Guidelines for Americans. 5 th ed. Home and Garden Bulletin nº 232. Washington, DC: U.S Department of Agriculture, 2000.
60. RICCARDI G, RIVELLESE AA. Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. Diabetes Care, v. 14, p. 1115-1125, 1991.
61. FROST G, KEOGH B, SMITH D, AKINSANYA K, LEEDS A. The effect of low glycemic carbohydrate on insulin and glucose response in vivo and in vitro in patients with coronary heart disease. Metabolism, v. 45, p. 669-672, 1996.
62. RICCARDI G, RIVELLESE AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome – the optimal diet. Br J Nutr, v. 83, Suppl 1, p. S143-S148, 2000.
63. KASIM-KARAKAS SE, ULMARIO RU, MUELLER WM, PEERSON J. Changes in plasma lipoproteins during low-fat, high-carbohydrate diets: effects of energy intake. Am J Clin Nutr, v. 71, p. 1439-1447, 2000.
64. CLARKE SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. Br J Nutr, v. 83, Suppl 1, p. S59-S66, 2000.
65. PHILLIPSON BE, ROTHROCK DW, CONNOR WE, HARRIS WS. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceri-demia. N Engl J Med, v. 312, p. 1210-1216, 1985.
66. FRIEDBERG CE, JANSSEN MJEM, HEINE RJ, GROBBEE DE. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care, v. 21, p. 494-500, 1998.
67. FRANZ MJ, BANTLE JP, BEEBE CA, BRUNZELL JD, CHIASSON J-L, GARG A et al. Evidencebased nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). Diabetes Care, v. 25, p. S136-S138, 2002.
68. SAMAHA FF, IQBAL N, SESHADRI P, CHICANO KL, DAILY DA, MCGRORY J et al. A lowcarbohydrate as compared with a low fat diet in severe obesity. N Engl J Med, v. 48, p. 2074-2081, 2003.
69. BREHM BJ, SEELEY RJ, DANIELS SR, D'ALESSIO DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. J Clin Endocrinol Metab, v. 88, p. 1617-1623, 2003.
70. FOSTER GD, WYATT HR, HILL JO, MCGUCKIN BG, BRILL C, MOHAMMED BS et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med, v. 348, p. 2082-2090, 2003.
71. DE LORGERIL M, RENAUD S, MAMELLE N, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart di-sease. Lancet, v. 343, p. 1454-1459, 1994.
72. DE LORGERIL M, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, DELAYE J, MAMELLE N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final Report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation, v. 99, p. 779-785, 1999.
73. BALADY GJ, BERRA KA, GOLDING LA, GORDON NF, MAHLER DA, MYERS JN et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine's guidelines for exercise testing and prescription. 6 th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
74. DI MATTEO MR, GIORDANI PJ, CROGHAN TW. Patient adherence and medical treatment outcomes – A meta-analysis. Medical Care, v. 40, p. 794-811, 2002.
75. SCHROEDER K, FAHEY T, EBRAHIM S. How can we improve adherence to blood pressurelowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. Arch Intern Med, v. 164, p. 722-732, 2004.
76. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action Genebra: 2003.

77. PSATY BM, SMITH NL, SISCOVICK DS et al. Health outcomes associated with antihipertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and metaanalysis. JAMA, v. 277, p. 739-745, 1977.
78. WRIGHT JM, LEE C-H, CHAMBER GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in choosing a first-line drug. Can Med Ass J, v. 161, p. 25-32, 1999.
79. SHEP-Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Sys-tolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA, v. 265, p. 3255-3264, 1991.
80. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of hypertension: principal results. BMJ, v. 291, p. 97-104, 1985.
81. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. (UKPDS 39). BMJ, v. 317, p. 713-720, 1998.
82. Blood Pressure Lowering Trialist's Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Lancet, v. 356, p. 1955-1964, 2000.
83. HANSSON L, LINDHOLM LH, NISKANEN L et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality on hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. Lancet, v. 353, p. 611-616, 1999.
84. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in highrisk patients. N Engl J Med, v. 342, p. 145-153, 2000.
85. PROGRESS Collaborative Group. Randomized Trial of a perindopril-basedblood pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or tran-sient ischemic attack. Lancet, v. 35, p. 1033-1041, 2001.
86. HANSSON L, LINDHOLM LH, EKBORN T et al. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet, v. 34, p. 1129-1133, 1999.
87. DAHLOF B, DEVEREUX R, KJELDSEN S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet, v. 359, p. 995-1003, 2002.
88. LINDHOLM LH, IBSEN H, DAHLOF B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet, v. 359, p. 1004-1010, 2002.
89. STASSEN JA, FAGARD R, THIJS L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (SYST-EUR). Lancet, v. 350, p. 757-764, 1997.
90. BROWN MJ, PALMER CR, CASTAIGNE A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet, v. 356, p. 366-372, 2000.
91. HANSSON L, HEDNER T, LUND-JOHANSEN P et al. Randomized trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and alpha-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazen (NORDIL) study. Lancet, v. 356, p. 359-365, 2000.
92. CUSHMAN WC, FORD CE, CUTLER JA et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial. J Clin Hypertens, v. 4, p. 393-404, 2002.
93. BLACK HR, ELLIOTT WJ, NEATON JD et al. Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. Hypertension, v. 37, p. 12-18, 2001.
94. World Health Organization 1999 – International Society of Hypertension Guidelines for Management of Hypertension. J Hypertens, v. 17, p. 151-183, 1999.
95. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and the risk of macrovascular and microvascular complications in type diabetes. (UKPDS 38). BMJ, v. 317, p. 703-713, 1998.
96. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet, v. 351, p. 1755-1762, 1998.
97. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, CLARKE WR. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med, v. 345, p. 851-860, 2001.
98. BRENNER BM, COOPER ME, ZEEUW D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med, v. 345, p. 861-869, 2001.
99. PETTERSON JC, ADLER S, BUKART JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD), Ann Intern Med, v. 123, p. 754-762, 1995.

100. NEAL B, MACMAHON S, CHAPMAN N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs. Lancet, v. 356, p. 1955-1964, 2000.
101. BLACK HR, ELLIOTT WJ, GRANDITS G et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. JAMA, v. 289, p. 2073-2082, 2003.
102. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensinconverting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA, v. 288, p. 2981-2997, 2002.
103. WI NG LMH, REID CM, RYAN P et al. for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-convertingenzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med, v. 348, p. 583-592, 2003.
104. FL ATCHER MD, YUSSUF S, KOBER L et al. for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left vetricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet, v. 355, p. 1575-1581, 2000.
105. GARG R, YUSSUF S. Colaborative Group on ACE-inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. JAMA, v. 273, p. 1450-1456, 1995.
106. LEWI S EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD. The effect of angiotensin-convertingenzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med, v. 329, p. 1456-1462, 1993.
107. GANSEVOORT RT, SLUITER, WJ, HEMMELDER MH et al. Antiproteinuric effect of bloodpressurelowering agents: a meta-analysis of comparative trials. Nephrol Dial Transplant, v. 10, p. 1963-1974, 1995.
108. MASCHIO G, ALBERTI D, JANIN G et al. Effect of the angiotensin-convertingenzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med, v. 334, p. 939-945, 1996.
109. GIATRA I, LAU J, LEVEY AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Ann Intern Med, v. 127, p. 337-345, 1997.
110. ESTACIO RO, SCHRIER RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes; implications of the appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. Am J Cardiol, v. 82, p. 9R-14R, 1998.
111. JUL I US S, KJ EL DSEN SE, WEBER M, BRUNNER HR, EKMAN S, HANSSON L et al., for the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet, v. 363(426), p. 2022, 2004.
112. WI L HEL MSEN L, BERGLUND G, ELMFELDT D, FITZSIMONS T, HOLZGREVE H, HOSIE J et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens, v. 5, p. 561-572, 1987.
113. HALPERIN AK, ICENOGLE MV, KAPSNER CO, CHICK TW, ROEHNERT J, MURATA GH. A comparison of the effects of nifedipine and verapamil on exercise performance in patients with mild to moderate hypertension. Am J Hypertens, v. 6, p. 1025-1032, 1993.
114. PACKER M, O'CONNOR CM, GHALI JK, PRESSLER ML, CARSON PE, BELKIN RN et al. Effect of amlodipine on morbility and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med, v. 335, p. 1107-1114, 1996.
115. PRISANT ML. Should betablockers be used in treatment of hypertension in the elderly. J Clin Hypertens, v. 4, p. 286-294, 2002.
116. SHARMA AM, PISCHON T, HARDT S, KUNZ I, LUFT FC. Hypothesis: ß-Adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. Hypertension, v. 37, p. 250-254, 2001.
117. MOREL Y, GADIENT A, KELLER U, VADAS L, GOLAY A. Insulin sensitivity in obese hypertensive dyslipidemic patients treated with enalapril or atenolol. J Cardiovasc Phar-macol, v. 26, p. 306-311, 1995.
118. GAMBARDELLA S, FRONTONI S, PELLEGRINOTTI M, TESTA G, SPALLONE V, MENZINGER G. Carbohydrate metabolism in hypertension: influence of treatment. J Cardiovasc Pharmacol, v. 22, suppl 6, p. S87-S97, 1993.
119. GRESS TW, NIETO FJ, SHAHAR E, WOFFORD MR, BRANCATI FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med, v. 342, p. 905-912, 2000.
120. SAMUEL SSON O, HEDNER T, BERGLUND G, PERSSON B, ANDERSSON OK, WILHELMSEN L. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Gotemborg, Sweden. J Hum Hypertens, v. 8, p. 257-263, 1994.
121. MACMAHON SW, MACDONALD GJ, BERNSTEIN L, ANDREWS G, BLACKET RB. Comparison of weight reduction with metoprolol in treatment of hypertension in young overweight patients. Lancet, v. 1, p. 1233-1236, 1985.

122. ST EI N PP, BLACK HR. Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. Diabetes Care, v. 14, p. 425-448, 1991.
123. LEHTONEN A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. The Finnish Multicenter Study Group. Am Heart J, v. 121, p. 1307-1311, 1991.
124. Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro de Diabetes. Disponível em: http://www.diabetes.org.br, 2002.
125. STAML ER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Diabetes, other risk factors, and 12-year cardio-vascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care, v. 16, p. 434-444, 1993.
126. KUUSISTO J, MYKKÄNEN L, PYÖRÄLÄ K, LASSKSO M. NIDDM and its metabolic control are important predict of stroke in elderly subjects. Stroke, v. 25, p. 1157-1164, 1994.
127. HANEFELD M, FISCHER S, JULIUS U et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study. 11- year followup. Diabetologia, v. 39, p. 1577-1583, 1996.
128. BARRETT-CONNER E, FERRARA A. Isolated post-challenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care, v. 21, p. 1236-1239, 1998.
129. RODRIGUES B, LAU N, BURCHFIEL C et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. Diabetes Care, v. 22, p. 1262-1265, 1999.
130. SHAW J, HODGE A, DE COURTEN M, CHITSON P, ZIMMET P. Isolated post-challenge hyperglycemia confirmed as a risk factor for mortality. Diabetologia, v. 42, p. 1050-1054, 1999.
131. TOMI NAGA M, EGUCHI H, MANAKA H, IGARASHI K, KATO T SEKIKAWA A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Fumagata Diabetes Study. Diabetes Care, v. 22, p. 920-924, 1999.
132. BAKAU B, SHIPLEY M, JARRETT R, PYÖRÄLÄ K, PYÖRÄLÄ M, FORHAN A et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and Helsinki Policemen Study. Diabetes Care, v. 360-367, 1998.
133. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet, v. 354, p. 617-621, 1999.
134. COUTINHO M, GERSTEIN H, WANG Y, YUSUF S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A meta-regression analysis for published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care, v. 22, p. 232-240, 1999.
135. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med, v. 161, p. 397-405, 2001.
136. STRATTON IM, ADLER AL, NEIL HA, MATTHEWS DR, MANLEY SE, CULL CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, v. 321, p. 405-411, 2000.
137. WAHAB NN, COWDEN EA, PEARCE NJ, GARDNER NJ, MERRY H, COX JL on behalf of the ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in thrombolytic era? J Am Coll Cardiol, v. 40, p. 1748-1754, 2002.
138. DEL PRATO S. In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose. Int J Obes Relat Metab Disord, v. 26, Suppl 3, p. S9-S17, 2002.
139. MCCANCE DR, HANSON RL, CHARLES MA, JACOBSSON LTH, PETTIT DJ, BENNETT PH, KNOWLER WC. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentration as diagnostic methods for diabetes. BMJ, v. 308, p. 1323-1328, 1994.
140. ENGELGAU MM, THOMPSON TJ, HERMAN WH, BOYLE JP, AUBERT RE, KENNY SJ et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabe-tes: diagnostic criteria and performance revisited. Diabetes Care, v. 20, p. 785-791, 1997.
141. JACKSON CA, YUDKIN JS, FORREST RD. A comparison off the relationship of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. Diabetes Res Clin Pract, v. 17, p. 111-123, 1992.
142. BEKS PJ, MACKAY AJC, DE NEELING JND, DE VRIES H, BOUTER LM, HEINE RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in elderly Caucasian population: the Hoorn Study. Diabetologia, v. 38, p. 86-96, 1995.
143. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, v. 20, p. 1183-1197, 1997.
144. ISOMAA B, ALMGREN P, TUOMI T, FORSEN B, LAHTI K, NISSEN M, TASKINEN R, GROOP L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syn-drome Diabetes Care, v. 24, p. 683-689, 2001.
145. Lebovitz HE (ed). Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders. American Diabetes Association. 4th ed. Alenxandria, VA, USA, 2004.
146. OLIVEIRA JEP, MILECH A (eds). Diabetes Mellitus – Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar. São Paulo: Atheneu, 2004.

147. OL I VEI RA JEP, MONTEIRO JBR, ARAUJO, CGS. Diabetes Melito Tipo2: Terapêutica Clínica Prática. Rio de Janeiro: Med Line, 2003.
148. 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, v. 352, p. 854-865, 1998.
149. ESPÓSITO K, GIUGLIANO D, NAPPO F, MARFELLA R. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. Circu-lation, v. 110, p. 214-219, 2004.
150. 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, v. 352, p. 837-853, 1998.
151. UK Prospective Diabetes Study Group. (UKPDS 24). A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, metformin therapy in patients newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. Ann In-tern Med, v. 128, p. 165-167, 1988.
152. CHI ASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R, HANEFELD M, LAAKSO M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes: the STOP-NIDDM randomized trial. Lancet, v. 359, p. 2072-2077, 2002.
153. CHIASSON JL, JOSSE RG, GOMIS R, HANEFELD M, KARASIK A, LAAKSO M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM Trial. JAMA, v. 290, p. 486-494, 2003.
154. HANEFELD M, CAGATAY M, PETROWITSCH T, NEUSER D, PETSINNA D, RUPP M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 patients: meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J, v. 25, p. 10-16, 2004.
155. HANEFELD M, CHIASSON JL, KOEHLER C, HENKEL E, SCHAPER F, TEMELKOVA-KURKTSCHIEV T. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. Stroke, v. 37, p. 1073-1078, 2004.
156. OGAWA S, TAKEUCHI K, ITO S. Acarbose lowers serum triglycerides and postprandial chylomicron levels in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, v. 6, p. 384-390, 2004.
157. YKI –JARVI NEN H, KAUPPILA M, KUJANSUU E, LAHTI J, MARJANEN L, RAJALA S et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med, v. 327, p. 1426-1433, 1992.
158. TURNER RC, CULL CA, FRIGHI V, HOLMAN RR, UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformina, or insulin in patients with type 2 diabetes melli-tus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). JAMA, v. 281, p. 2005-2012, 1999.
159. WRI GHT A, BURDEN ACF, PAISEY RB, CULL CA, HOLMAN RR, UKPDS Group. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UKPDS (UKPDS 57). Diabetes Care, v. 25, p. 330-336, 2002.
160. YKI- JAR VINEN H, RIYSI L, NIKKILE K, TULOKS Y, VANANO R, Heikkil OM. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 Diabetes Mellitus. Ann Intern Med, v. 130, p. 386-396, 1999.
161. YU JG, KRUSZYNSKA YT, MULFORD MI, OLEFSKY JM. A Comparison of troglitazone and metformin on insulin requirements in euglycemic intensively insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes, v. 48, p. 2414-2421, 1999.
162. RI DDL E MC, ROSENSTOCK J, GERICH J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The Treat-to-Target Trial. Randomized additin of glargina or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care, v. 26, p. 3080-3086, 2003.
163. ROSENST OCK J, SCHWARTZ SL, CLARK CM JR, PARK GD, DONLEY DW, EDWARDS MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE901) and NPH insulin. Diabetes, v. 24, p. 631-636, 2001.
164. FRITSCHE A, SCHWEITZER MA, HÄRING HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime Neutral Protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Ann Intern Med, v. 138, p. 952-959, 2003.
165. BUCHANAN TA, XIANG AH, PETERS RK, SIRI KL, MARROQUIN A, GOICO J et al. Preservation of pancreatic ß cells function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes, v. 51, p. 2796-2803, 2002.
166. CUSI K, DEFRONZO RA. Metformin: a review of its metabolic effects. Diabetic Rev, v. 6, p. 89-130, 1998.
167. KOSHIYAMA H, SHIMONO D, KUWAMURA N, MINAMIKAWA J, NAKAMURA Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metabol, v. 86, p. 3452-3456, 2001.
168. PARULKAR AA, PEDERGRASS ML, GRANDA-AYALA R, LEE RT, FONSECA VA. Non-hypoglycemic effects of thiazilidinediones. Ann Intern Med, v. 134, p. 61-71, 2001.
169. TIIKKAINEN M, HAKKINEN AM, KORSHENINNIKOVVA E, TUULIKKI N, SARI M, YKI-JARVINEN H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat contend, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. Diabetes, v. 53, p. 2169-2176, 2004.

170. GRUNDY SM, HANSEN B, SMITH JR S, CLEEMAN JI, KAHN RA. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. Circulation, v. 109, p. 551-556, 2004.
171. GRUNDY SM, BREWER B, CLEEMAN JI, SMITH JR SC, LENFANT C. Definition of the meta-bolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation, v. 109, p. 433-438, 2004.
172. AUSTIN MA, BRESLOW JL, HENNEKENS CH, BURING JE, WILLETT WC, KRAUSS RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA, v. 260, p. 1917-1921, 1988.
173. Sociedade Brasileira de Cardiología. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da SBC. Arq Bras Cardiol, v. 77(supl III), p. 1-48, 2001.
174. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report Circ, v. 106, p. 3143-3421, 2002.
175. Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. AHA Scientific State-ment: AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update. Circulation, v. 106, p. 388-391, 2002.
176. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomi-zed placebo controlled trial. Lancet, v. 360, p. 7-22, 2002.
177. SEVER PS, DAHLOF B, POULTER NR et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandi-navian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet, v. 361, p. 1149-1158, 2003.
178. RUBI NS HB, ROBI NS SJ, COLLINS D et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipo-protein Cholesterol. N Engl J Med, v. 341, p. 410-418, 1999.
179. GRUNDY SM, VEGA GL, MCGOVERN E et al. Efficacy, safety, and tolerability of oncedaily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. Arch Intern Med, v. 162, p. 1568-1576, 2002.
180. KNOPP RH, GITTER H, TRUITT T et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J, v. 24, p. 729-741, 2003.
181. JAMES WPT, ASTRUP A, FINER N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. Lancet, v. 356, p. 2119-2125, 2000.
182. AR TERBURN DE, CRANE PK, VEENSTRA DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. Arch Intern Med, v. 164, p. 994-1003, 2004.
183. HOL L ANDER PA, ELBEIN SC, HIRSCH IB et al. The role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year, randomized, double-blind study. Diabetes Care, v. 21, p. 1288-1294, 1998.
184. KELLEY DE, KULLER LH, MCKOLANIS TM et al. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care, v. 27, p. 33-40, 2004.
185. HALPERN A, MANCINI MC. Treatment of obesity: an update on antiobesity medications. Obes Rev, v. 4, p. 25-42, 2003.
186. WAREMBOURG H, JAILLARD J. Experimentation clinique du fenproporex dans le traitment des obésites. A propos de 40 observations. Lille Med, v. 13, 3 Suppl, p. 273-276, 1968.
187. DARGA LL, CARROLL-MICHALS L, BOTSFORD SJ et al. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. Am J Clin Nutr, v. 3, p. 321-325, 1991.
188. National Institute of Health Consensus Development Conference Draft Statement on Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. Obes Surg, v. 1, p. 257-265, 1991.
189. US Nati onal Institute of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluations and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. Am J Clin Nutr, v. 68, p. 899-917, 1998.
190. STRAUSS RS, BRANDLEY LJ, BROLIN RE. Gastric Bypass surgery in adolescents with morbid obesity. J Pediatric, v. 138, p. 499-504, 2001.
191. BEAUX CW. Obesity surgery in children. Obes Surg, v. 5, p. 279-284, 1995.
192. MURR MM, SI ADETI MR, SAAR MG. Results of bariatric surgery for morbid obesity in patients older than 50 years. Obes Surg, v. 5, p. 399-402, 1995.

193. SJÖNSTROM CD, LISSNER L, WEDEL H, SJÖSTROM L. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by ba-riatric surgery: The SOS Intervention Study. Obes Res, v. 7, p. 477-484, 1999.
194. MACLEAN LD, RHODE BM, SAMPOLIS J, FORSE RA. Results of the surgical treatment of obesity. Am J Surg, v. 165, p. 155-162, 1993.
195. FERNANDEZ JR AZ, DEMARIA EJJ, TICHANSKY DS, KELLMM JM, WOLFE LG, MEADOR JRN, SUGERMAN HJ. Multivariate analysis of risk factors for death following gastric bypass for treatment of morbid obesity. Ann Surg, v. 239, p. 698-703, 2004.
196. SASES/ASBS Guidelines for Laparoscopic and Conventional Surgical Treatment of Morbid Obesity. Disponível em: www.asbs.org/html/lab-guidelines.html, 2000.
197. WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. Circulation, v. 97, p. 1837-1847, 1998.