Universidade de São Paulo
FCF/FEA/FSP
Programa de Pós-Graduação Interunidades em
Nutrição Humana Aplicada - PRONUT

Um estudo de custo-eficácia com as abordagens
nutricional e medicamentosa no tratamento da
dislipidemia em pacientes HIV/AIDS

Albino Rodrigues Alvarez

Tese para obtenção do grau de doutor
Orientador:
Prof.Dr. Antonio Carlos Coelho Campino

São Paulo
2003

Albino Rodrigues Alvarez

Um estudo de custo-eficácia com as abordagens nutricional e medicamentosa no tratamento da dislipidemia em pacientes HIV/AIDS

Comissão Julgadora
Tese para obtenção do grau de doutor

Prof.Dr. Antonio Carlos Coelho Campino
Orientador/Presidente

Prof.Dr. Antonio Carlos Coelho Campino
Orientador

Profa.Dra. Regina Mara Fisberg
1º Examinador

Prof.Dr.Joaquim Edson Vieira
2º Examinador

Profa.Dra. Maria Dolores Montoya Dias
3º Examinador

Profa.Dra.Denise Cavallini Cyrillo
4º Examinador

São Paulo, 22 de agosto de 2003

Agradecimentos

Todo trabalho é fruto do esforço de um grande número de pessoas que voluntária ou involuntariamente contribuem com o seu quinhão. Lembro aqui aquelas que acredito mais terem colaborado para a presente tese.

Ao Prof.Dr. Antônio Carlos Coelho Campino, meu orientador, pela orientação e sobretudo pela paciência.

Aos Profs.Drs.Denise Cavallini Cyrillo, Bernard François Couttolenc e Júlio César Rodrigues Pereira, componentes da banca de qualificação, pelas sugestões proveitosas.

Aos Profs. Drs. Joaquim Edson Vieira, Regina Mara Fisberg e Maria Dolores Montoya Diaz, componentes da banca de defesa de tese, pelas observações pertinentes.

Ao pessoal do SAME do CRT-AIDS, Ana Maria, Maria Zilene, Valderéz, Lúcia, Severa e Marcelo sempre dispostos a retirar os prontuários que fossem necessários, indo além da sua obrigação profissional.

Ao pessoal das áreas técnicas do CRT-AIDS, em especial Alexandre, da nutrição, Uedja, da farmácia, e o Dr.José Valdez, da área clínica, pela atenção e interesse demonstrados. Também ao comitê de ética em pesquisa da mesma instituição, Dra. Sônia e Isa.

Aos bibliotecários da Faculdade de Saúde Pública, da Faculdade de Medicina da USP e do CRT-Aids, pela paciência no tirar e devolver periódicos. À Maria Luiza, da Biblioteca do Conjunto das Químicas, pela confecção da ficha catalográfica.

Ao pessoal da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Farmácia da USP, Benedita, Elaine e Jorge, pela disposição em resolver os problemas de ordem administrativa.

Ao CNPq pelo financiamento desta pesquisa.

Os supracitados, e outros eventualmente esquecidos, colaboraram na medida do possível para o sucesso deste trabalho. Os inevitáveis erros e omissões são de inteira responsabilidade do autor.

Índice

<i>Índice de Tabelas</i>	5
<i>Resumo</i>	7
<i>Abstract</i>	8
<i>1.Introdução</i>	9
<i>2.Dislipidemia</i>	12
<i>2.1 Metabolismo dos Lipídios e das Lipoproteínas</i>	15
<i>2.2 Classificação das Dislipidemias</i>	26
<i>2.3 Consenso de Tratamento das Dislipidemias</i>	33
<i>2.Objetivo</i>	37
<i>4. Abordagem nutricional e medicamentosa das dislipidemias</i>	38
<i>4.1 Abordagem Medicamentosa da Dislipidemia</i>	38
<i>4.1.1 Medicação hipolipemiante e Hiv/Aids</i>	43
<i>4.2 Abordagem nutricional</i>	47
<i>4.2.1 Gorduras</i>	49
<i>4.2.1.1 Colesterol alimentar</i>	49
<i>4.2.1.2 Ácidos graxos saturados</i>	50
<i>4.2.1.3 Ácidos graxos insaturados</i>	52
<i>4.2.2 Carboidratos</i>	55
<i>4.2.2.1 Fibras</i>	56
<i>4.2.3 Proteínas</i>	57
<i>4.2.4 Alcool</i>	60
<i>4.2.5 Substâncias bioativas</i>	62
<i>4.2.6 Abordagem nutricional e HIV/AIDS</i>	66
<i>5. Procedimento Metodológico</i>	67
<i>5.1 O local</i>	67
<i>5.2. Seleção da Amostra de Prontuários</i>	68
<i>5.2.1 Amostra na nutrição</i>	68
<i>5.2.2 Amostra na farmácia</i>	72
<i>5.3 Formulário de Coleta</i>	74
<i>5.4 Aspectos Éticos</i>	75
<i>5.5- Custo eficácia</i>	76
<i>5.6. Custos</i>	78
<i>5.6.1 Preços do Serviço de Nutrição</i>	81
<i>5.6.2 Preços associados ao tratamento médico</i>	82
<i>5.7 Medida de Eficácia</i>	86
<i>6. Resultados</i>	87
<i>6.1 Descrição das amostras</i>	87
<i>6.2 Abordagem medicamentosa(pravastatina) e aconselhamento nutricional</i>	88
<i>6.3 Abordagem Medicamentosa(bezafibrato) e aconselhamento nutricional</i>	94
<i>6.4 Razões de custo eficácia</i>	99
<i>7. Conclusão e Recomendações</i>	104

8.Bibliografia	108
9.Anexos	125
9.1 Formulário de Coleta	125

Índice de Tabelas

Tabela 4.1- Composição de nutrientes de uma dieta terapêutica de mudança de estilo de vida.....	59
Tabela 5.1- Distribuição do número de prontuários conforme o número de consultas realizadas ao longo de 2000.....	68
Tabela 5.2- Preços de medicamentos, suplementos nutricionais, exames, serviços profissionais, referência agosto/2002.....	83
Tabela 6.1- Características dos grupos de amostra selecionados com colesterol sérico maior que 200 mg/dL, conforme o tratamento realizado.....	87
Tabela 6.2- Características dos grupos de amostra selecionados com triglicérides séricos maior que 200 mg/dL, conforme o tratamento realizado.....	87
Tabela 6.3- Dosagens séricas de colesterol inicial, eficácia do tratamento nos diversos períodos.....	89
Tabela 6.4 Custos totais e por item de custo do tratamento com pravastatina nos períodos de 3, 6, 12 meses.....	91
Tabela 6.5 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipercolesterolemia.....	91
Tabela 6.6 Custos totais e por item de custo do tratamento com pravastatina nos períodos de 3, 6, 12 meses, adotando-se critérios do setor público.....	93
Tabela 6.7 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipercolesterolemia, adotando-se critérios do setor público.....	93
Tabela 6.8- Dosagens séricas de triglicérides iniciais, eficácia do tratamento nos diversos períodos.....	94
Tabela 6.9 Custos totais e por item de custo do tratamento com bezafibrato nos períodos de 3, 6, 12 meses.....	97
Tabela 6.10 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipertrigliceridemia.....	97
Tabela 6.11 Custos totais e por item de custo do tratamento com bezafibrato nos períodos de 3, 6, 12 meses, adotando-se critérios do setor público.....	98

Tabela 6.12 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipertrigliceridemia, adotando-se critérios do setor público.....98

Tabela 6.13- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia das abordagens nutricional nos diferentes períodos a preços de mercado..... 100

Tabela 6.14- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços de mercado..... 100

Tabela 6.15- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem nutricional nos diferentes períodos com preços do setor público..... 101

Tabela 6.16- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços do setor público..... 101

Tabela 6.17- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia das abordagens nutricional nos diferentes períodos a preços de mercado..... 102

Tabela 6.18- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços de mercado..... 102

Tabela 6.19- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem nutricional nos diferentes períodos com preços do setor público..... 103

Tabela 6.20- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços do setor público..... 103

Resumo

Alvarez, Albino R.- Um estudo de custo-eficácia com as abordagens nutricional e medicamentosa no tratamento da dislipidemia em pacientes HIV/AIDS. 2003

Esse estudo pretendeu fazer uma análise custo-eficácia de duas estratégias de tratamento de hiperlipidemia em pacientes HIV/AIDS, uma de carácter nutricional e a outra de carácter medicamentosa, mais precisamente com pravastatina e bezafibrato, respectivamente para casos de colesterol e triglicérides elevados, num horizonte entre 3 e 12 meses. Os dados foram coletados no CRT-AIDS de São Paulo. Encontraram-se resultados similares em termos de eficácia no caso da hipercolesterolemia, a um custo menor via abordagem nutricional. As dosagens iniciais em ambos os grupos se revelaram similares. No caso da hipertrigliceridemia, verificou-se o mesmo efeito proporcional, apesar de que se deve considerar que as dosagens iniciais eram bastante diversas, apresentando os pacientes medicados níveis mais altos de triglicérides. Essa maior custo-eficácia da abordagem nutricional aqui encontrada, deve ser ponderada, também, com as limitações encontradas no estudo, quanto à abordagem de questões como a adesão dos pacientes aos tratamentos, e características do próprio processo diagnóstico. Apesar disso, os resultados do trabalho sugerem uma especial atenção com questões ligadas à dieta e estilo de vida, não num sentido competitivo, mas complementarmente em relação às terapias medicamentosas, quando estas se fizerem necessárias.

Abstract

Alvarez, Albino R- A cost-efficacy analysis with the nutritional and medical strategies for the treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS patients. 2003

This study intended to make a cost-efficacy analysis of 2 options for the treatment of dyslipidemia in HIV/AIDS patients, the nutritional and the medical one, more strictly with pravastatin and bezafibrate, respectively for cases of raised cholesterol and triglycerides levels, within 3 and 12 months. The data were collected at the CRT/AIDS de São Paulo. The study found similar results in terms of effectiveness in the hypercholesterolemia groups, with a smaller cost through the nutritional strategy. The initial levels of cholesterol in both groups were similar. In the case of the hypertriglyceridemic groups the same proportional effect was verified, although it must be considered that the initial dosages were significantly diverse, presenting the medicated patients higher levels of serum triglycerides. The higher cost-efficacy of nutritional strategies must be weighed with the limitations of this study, as the question of compliance to the treatments and even the diagnostic process. The criteria to choose the appropriate prices were basic to the differentiation between the options and they are a point of permanent discussion by themselves. In spite of these problems the study suggests that a special attention should be given to aspects linked with diet and life style in general, not in a competitive sense, but with complementary objectives in relation with the pharmacologic therapy, if the latter be necessary.

1.Introdução

As doenças cardiovasculares constituem-se na principal causa de óbito nas sociedades industriais e pós-industriais, inclusive no Brasil (American Heart Association 2000)

As causas de tal fato ligam-se, de um lado, à erradicação de um grande número de mortes devidas às doenças infecciosas, e de outro à adoção de uma série de comportamentos, característicos das sociedades modernas, que implicam, direta ou indiretamente, em repercussões metabólicas que conduzem à patologia cardiovascular.

Uma das formas de quantificar os riscos envolvidos de desenvolvimento de tal condição prende-se aos chamados fatores de risco apresentados pelos indivíduos. São fatores, evitáveis ou não, que têm se mostrado favorecedores do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entre os inevitáveis contam-se a idade mais avançada e o pertencer ao sexo masculino. Entre os em tese evitáveis ou controláveis, destacam-se o tabagismo, o sedentarismo e as altas dosagens séricas de lípides, a chamada dislipidemia.

Um grupo populacional que até pouco tempo não era foco de grande preocupação nesse campo, é o grupo de infectados pelo vírus HIV com a doença em desenvolvimento. Apresentavam um quadro grave com prognóstico bastante desfavorável em termos de sobrevida, de forma que dificilmente atingiam a idade onde as doenças cardiovasculares poderiam atingi-los com mais força. Nos últimos anos acumula-se evidência de que tal quadro modificou-se.

De um lado novos tratamentos têm aumentado a sobrevida dos pacientes e a condição de saúde desfrutada pelos mesmos. De outro, não só surge a possibilidade de alcançar-se idades mais avançadas, mas também efeitos adversos das novas terapias parecem aumentar de forma expressiva o risco de doenças cardiovasculares. Como trata-se de efeito recente a formalização de tais concepções ainda aguarda respaldo empírico, mas, despontam já trabalhos como o de Friis-Moller et al(2003), que indicam em trabalhos mais abrangentes o incremento no risco. Nesse trabalho, realizado em coortes de pacientes nos EUA, Austrália e Europa Ocidental encontrou-se um acréscimo de risco de 26% para infarto do miocárdio por ano de tratamento.

Aparentemente o principal fator de risco envolvido nessa elevação é a condição hiperlipidêmica de uma boa percentagem de pacientes HIV/AIDS, induzidas especialmente por uma classe de medicamentos componentes das terapias modernas, os inibidores de protease.

Surge assim o espectro do ônus das doenças cardiovasculares incidirem com força sobre um grupo em plena idade produtiva com todas as conseqüências, inclusive econômicas, que representa a perda de anos de vida e de trabalho para o indivíduo e a sociedade. E um grupo que tem sido objeto de um investimento social importante por parte da sociedade brasileira, na forma de um atendimento público e gratuito incluindo o fornecimento de medicação reconhecidamente cara.

O presente trabalho pretende abordar os efeitos que as operações concretas de tentativa de controle e reversão têm conseguido no dia-a-dia de um centro de referência no tratamento do HIV/AIDS, com ênfase nos custos envolvidos. Dada o recente destaque para questão, trata-se de estudo que não se insere num conjunto de trabalhos já consolidado, de

forma que traz a marca, além da multidisciplinariedade, também de um carácter exploratório e poder-se-ia até dizer, pioneiro.

Nesse sentido a primeira seção é dedicada a um esclarecimento preliminar da condição que chamamos de dislipidemia do ponto de vista metabólico, seus efeitos, proposta de classificação e linhas gerais de tratamento.

A seguir define-se de maneira mais formal o objetivo do estudo empírico.

A seção subsequente apresenta de forma mais detida aquilo que no trabalho vai se chamar de abordagem nutricional e medicamentosa no manejo da condição dislipidêmica.

Isto posto procede-se sucessivamente ao detalhamento metodológico, a apresentação de resultados, concluindo com algumas considerações, limitações que se deseja apontar, não se abrindo mão, no entanto, de algumas recomendações que se julgou serem pertinentes à luz dos resultados e o seu confronto com outros estudos.

2.Dislipidemia

Há acúmulo de evidências que indicam que a maior concentração de lipídios no plasma sangüíneo, está relacionada com a maior incidência de aterosclerose nas paredes arteriais, particularmente nas artérias coronárias (La Rosa 1992).

Altos níveis plasmáticos de colesterol parecem exercer um papel determinante na formação de lesões ateroscleróticas nas paredes das artérias coronárias. O processo começa com o acúmulo de lipoproteínas, em especial LDL(lipoproteína de baixa densidade) na parede da artéria, isolando-a do contato com agentes oxidantes e outros componentes da corrente sangüínea(Ginsberg 1998). Acredita-se que a oxidação das lipoproteínas resulta numa reação inflamatória local que pode se intensificar, envolvendo macrófagos que ingerem essas lipoproteínas formando as chamadas células espumosas, cujo acúmulo na parede do vaso acaba formando uma lesão aterosclerótica, que evolui com o tempo para a formação de placas fibrosas, os ateromas. Essas placas podem desenvolver fissuras que expõem os tecidos locais à ação de plaquetas e outros constituintes do sangue. Esse microambiente da placa de aterosclerose tem se revelado propício para o desenvolvimento inclusive de uma variedade de microorganismos(Higuchi et al 2000), com repercussões patológicas. Da adesão dessas plaquetas e sua agregação pode-se formar no local um trombo, causando a oclusão parcial ou total da luz do vaso e conduzindo a sintomas da doença coronariana, como isquemia e infarto do miocárdio(Libby, 1998). A magnitude da manifestação

parece guardar relação com o grau de trombose desencadeado pelo processo inflamatório na placa(Zaman et al 2000).

Em estudos epidemiológicos como o de Framingham (Castelli et al 1986) e dos 7 países(Keys et al 1981), observou-se que a partir de uma colesterolemia de 200 mg/dL, a incidência, a morbimortalidade e o risco relativo de cardiopatia isquêmica aterosclerótica aumentam de forma exponencial. O colesterol total é composto de diversas frações, às quais se associaram diferentes propriedades dentro do metabolismo da substância e na sua capacidade de indução do processo aterogênico(Gordon 1990). A fração do colesterol chamada HDL(do inglês high density lipoprotein) tem apresentado correlação inversa com o risco de desenvolvimento de problema cardíaco, sendo chamada popularmente de “colesterol bom”. Já a combinação LDL alto(o “mau” colesterol) e HDL baixo tem apresentado uma relação com o aumento do risco coronariano. Como ambas as frações têm apresentado um poder de predição quanto ao risco futuro de problema coronariano, tem se sugerido índices combinando valores das frações e do total de colesterol na busca de predizer com mais acuidade o risco envolvido nessa alteração plasmática. Exemplo é o quociente aterogênico representado pela razão do colesterol total pelo HDL ou do LDL pelo HDL, com um valor tanto mais alto quanto maior a concentração da partícula aterogênica(colesterol total ou LDL), e tanto menor quanto maior a concentração da lipoproteína protetora(HDL), conforme Castelli et al. (1986).

Índices aterogênicos baixos(menores que 4 na razão LDL/HDL) tem sido associados com bons prognósticos em relação a eventos coronarianos. São observados com maior frequência em indivíduos vegetarianos ou com baixíssimo consumo de gordura animal, atletas de resistência e em condições genéticas específicas, como a

hiperalfalipoproteinemia, quando por constituição hereditária se tem uma grande concentração de HDL.

Já índices maiores que 6 estão relacionados com problemas coronarianos. Fatores como a idade do indivíduo influem na interpretação desses números (Anderson et al 1987). No entanto, a evidência que aponta a dislipidemia como fator de risco para problemas coronarianos é sólida.

A importância da dieta vis a vis os fatores genéticos na determinação dos níveis plasmáticos de colesterol, parece também estabelecida. Um estudo já clássico sobre migração de homens japoneses (Marmot et al 1975) demonstrou que os indivíduos do sul do Japão que se transferiram para o Havaí e depois para o território continental dos Estados Unidos, modificaram a sua dieta original ao longo do período de tempo desse trajeto, ao fim do qual adotaram a dieta estadunidense típica, rica em colesterol e gorduras animais. Simultaneamente o índice da doença coronariana aumentou até alcançar no destino final, São Francisco, índices similares ao da população americana, bastante superiores ao da população japonesa original. Assim, há evidência consolidada de que, a par de fatores de ordem constitutiva apresentarem importância fundamental no desenvolvimento de doenças coronarianas, fatores ligados ao estilo de vida, e à dieta em particular, desempenham seu papel.

Quanto à outra fração lipídica plasmática, a de triglicérides, o corpo de evidência ligando a sua elevação a doenças coronarianas é mais controverso (Grundy e Vega 1992, Ginsberg, 1997). Há, de um lado, estudos que não encontraram a hipertrigliceridemia como fator independente de valor preditivo (Cambien et al 1986, Criqui et al 1993), mas de outro, pesquisas que sim encontraram essa ligação, especialmente em alguns grupos de pacientes, como diabéticos, mulheres de mais de 50

anos e indivíduos com valores muito elevados de concentração sérica (Castelli 1986). No geral, trabalha-se com a hipótese de que o papel desempenhado pela hipertrigliceridemia existe, ainda necessitando-se de uma massa maior e melhor de estudos que consolidem a evidência(Stampfer et al 1996).

Outros argumentam que a hipertrigliceridemia já estaria confirmada como fator de risco independente para a doença cardíaca coronariana(Cullen 2000). A explicação do mecanismo pelo qual a hipertrigliceridemia teria efeito deletério tem variado. Tem-se argumentado em relação aos triglicérides que o seu aumento costuma estar relacionado com a diminuição simultânea do HDL, que em indivíduos hipertrigliceridêmicos as LDL seriam menores e assim mais aterogênicas, entre outras tentativas de explicação(Davignon et al 1988).

2.1 Metabolismo dos Lipídios e das Lipoproteínas

Embora esteja além dos objetivos deste estudo, e da capacidade do pesquisador, alongar-se o mínimo que seja em questões bioquímicas, faz-se necessária uma breve digressão sobre o metabolismo dos lipídios, que posicione o porquê das alterações lipídicas plasmáticas apresentarem importância clínica e em última análise, econômica, e como fármacos e alterações na dieta podem alterar o quadro estabelecido.

O grupo de macromoléculas conhecidas por lipídios são compostos por uma ampla variedade de substâncias que apresentam como características serem insolúveis em água , solúveis em solventes polares,

sendo, em geral, ésteres de ácidos gordurosos(ditos graxos). São utilizadas pelos organismos vivos para variadas funções como compor as membranas celulares, servir como reserva de energia e combustível alternativo à glicose, propiciar isolamento térmico e mecânico e originar moléculas mensageiras como os hormônios e as prostaglandinas(Conn e Stumpf 1980).

Dentre as diversas classificações possíveis para os lipídios, pode-se dividi-los em lipídios simples, cuja hidrólise origina ácido graxo e álcool, como os triglicérides; os lipídios complexos, cuja hidrólise origina também uma outra substância, como as lipoproteínas(no caso dessa substância ser uma proteína), ácido fosfolipídios(no caso do ácido fosfórico), e glicolipídios(no caso de carboidratos); e um grupo variado chamado de precursores e derivados, onde se incluem, entre outros, os ácidos graxos, o colesterol, hormônios esteróides, ácidos e sais biliares.

Os triglicérides, que interessam no caso das dislipidemias, têm como principal função ser metabolizados nas células para produção de energia. Quando não consumidos no metabolismo celular são armazenados em tecido gorduroso. Nesta forma apresentam a função de proteger os diversos tecidos e órgão, funções estruturais e de conservação do calor. Também participam na absorção de diversos compostos, como as vitaminas lipossolúveis. A sua fonte é exógena, via dieta.

O metabolismo do colesterol será aqui privilegiado, visto ocupar posição central no mecanismo em pauta nesse trabalho.

O colesterol é um lipídio cuja estrutura básica apresenta um núcleo de esterol. Tem como função participar da constante renovação das membranas celulares, na síntese de hormônios sexuais e esteróis e na

formação dos ácidos biliares, necessários para a emulsão e absorção de gorduras no intestino(Thompson 1989). O fígado é considerado órgão chave no metabolismo do colesterol, embora hoje se saiba que boa parte da síntese de colesterol no organismo é feita em tecidos extra-hepáticos como o intestino, por exemplo. Embora haja divergências quanto à produção e consumo de colesterol no organismo, acredita-se que adultos saudáveis sintetizem aproximadamente 1 g de colesterol diária e consumam ao redor de 0,3 g/dia. Mantém-se um nível relativamente constante de colesterol na circulação, entre 150-200 mg/dL controlando-se fundamentalmente a síntese *de novo* no organismo, em parte regulada pela ingestão diária via dieta. Percebe-se que a manutenção desse equilíbrio envolve uma logística complexa incluindo produção endógena, ingestão, consumo e excreção.

A característica de não solubilidade em água do colesterol, bem como dos outros lipídios, coloca a questão de como transportar essa substância pelo organismo aos diversos sítios onde sua presença tem função metabólica, como realizar sua excreção, sendo que o meio ambiente onde se dão esses processos é aquoso (Conn e Stumpf 1980).

O meio encontrado foi o emprego de lipoproteínas, complexos químicos formados por triglicérides, colesterol, fosfolipídios e proteínas, arranjadas de tal forma que o colesterol e os triglicérides ocupam uma posição central na macromolécula. O envoltório da partícula é formada por uma sopa de colesterol não esterificado, com a porção hidroxila, polar e hidrosolúvel, formando o revestimento externo da estrutura. Mergulhados nessa sopa de moléculas ficam os demais elementos constituintes da lipoproteína, os fosfolipídios e proteínas estruturais que recebem o nome de apolipoproteínas(Mahley et al 1984). É graças a essa cobertura hidrófila

que os lipídios podem ser transportados de um lado a outro do organismo, via corrente sanguínea.

Conforme a sua composição, há várias qualidades de lipoproteínas. Os teores relativos de colesterol e triglicérides, por exemplo, variam. Há aquelas ricas em triglicérides, os chamados quilomicrons, VLDL e lipoproteínas de densidade intermediária, IDL. E há as ricas em colesterol, menores, as LDL e HDL. Quanto maior o tamanho da macromolécula menor a sua densidade.

As partículas são tão mais aterogênicas quanto mais colesterol possuam. Os quilomicrons levam tão pequena quantidade de colesterol que seu aumento (chamado de hiperquilomicronemia, dislipidemia do tipo I), não é associado a placas de aterosclerose, sendo o risco desse problema associado ao desenvolvimento de pancreatite. A partir das VLDL, o efeito aterogênico começa a se verificar. As LDL são as partículas com maior efeito aterogênico, já que as HDL são uma exceção na regra aqui exposta, envolvidas que estão com o transporte reverso de colesterol, e possuem ação vasoprotetora, o chamado colesterol bom.

As apolipoproteínas são parte integrante da membrana das lipoproteínas, contribuindo para o seu caráter hidrófilo devido a suas porções polares e hidrossolúveis. Sua maior rigidez molecular estabiliza e fortalece o revestimento externo da lipoproteína. Algumas apolipoproteínas são cofatores da atividade de certas enzimas chave no metabolismo lipídico e outras atuam como ligantes de receptores de membrana de alta afinidade, de grande importância no metabolismo das lipoproteínas (Magos 1989). Elas também apresentam uma nomenclatura própria, alfa-numérica, que as diferencia e as identifica conforme a afinidade por diferentes metabólitos.

Hunninghake(1988) estudou as 2 vias metabólicas envolvidas, a exógena e a endógena. Ao intestino chega colesterol de 3 fontes distintas: o que se ingere com os alimentos, dito exógeno, o que foi excretado pela bile e o que se utilizou para a síntese dos ácidos biliares, estes dois últimos ditos endógenos.

Cinquenta por cento do colesterol excretado como tal e 95% dos que formam parte da estrutura dos ácidos biliares se reabsorve no intestino, através das vilosidades intestinais. Posteriormente ao passar pelos capilares são parcialmente hidrolisados pela enzima lipase lipoprotéica, que hidrolisa parte de sua carga de triglicérides, formando ácidos graxos intestinais.

Alguns ácidos graxos de menos de 10 carbonos entram diretamente na corrente sangüínea, porém os de cadeia longa são absorvidos com a ajuda dos ácidos biliares e fosfolipídios e logo são secretados internamente em forma de triglicérides e transportados ao fígados pelos quilomicrons que também são sintetizados no intestino. Os quilomicrons são absorvidos pelos linfáticos e ao alcançar a circulação geral trocam componentes com as HDL: cedem apolipoproteína A-I e tomam destas apolipoproteínas E e C-II. Esta última é cofator da lipase lipoprotéica, importante enzima nesse mecanismo.

O colesterol se absorve via circulação porta-hepática e é conduzido diretamente ao fígado. Por isso é que embora o período após as refeições afete o nível da trigliceridemia, pelo exposto no parágrafo anterior, não o faz em relação à colesterolemia(Gotto et al 1986). No período imediatamente pós refeição o soro leva uma grande quantidade de quilomicrons, ricos em triglicérides, que lhe dão o típico aspecto turvo, o qual é um fenômeno normal e passageiro, fazendo assim com que a concentração desse lipídio oscile.

Uma outra classe de moléculas, chamadas lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), têm 2 destinos: um é ser hidrolisadas por uma lipase hepática de triglicérides (LHTG) e convertidas em LDL e o outro ser captadas e internalizadas por endocitose através de receptores hepáticos de alta afinidade que reconhecem as apolipoproteínas B-100 e E, a fim de ser metabolizadas no hepatócito (Brown e Goldstein 1986). A função das LDL é primordial pois são encarregadas de levar o colesterol do fígado, onde se processa, se produz e se elimina, aos tecidos onde é utilizado para as funções mencionadas anteriormente. Recentemente se verificou que as partículas de LDL são heterogêneas em tamanho e densidade (Krauss e Burke 1982). Identificaram-se 7 sub-grupos de LDL, numeradas em ordem decrescente de tamanho. As mais pequenas e densas, de número 4 a 7, parecem ter associação com o infarto do miocárdio. A distribuição das subclasses é fortemente influenciada por fatores ambientais. Por exemplo, a predominância de partículas LDL pequenas e densas, está associada ao nível de triglicérides, de LDL e de HDL. O estudo de descendência de Framingham (Castelli et al. 1986) mostrou que as subclasses 1 e 2 são mais freqüentes em mulheres, assim como a 3 em homens. As LDL de 4 a 7 se encontram em 33 % dos homens e somente em 10% das mulheres. Somente 5% das mulheres pré-menopausa apresentaram LDL pequenas, em comparação com 15% das pós-menopausa.

Outra forma de classificação para as LDL é a sugerida por Austin(1990), que separa os padrões A e B, correspondendo a dois fenótipos que parecem se transmitir de forma dominante.

O padrão B é formado por partículas LDL muito pequenas (menores que um determinado ponto de corte) e densas. As LDL maiores que um outro ponto de corte formam o padrão A, e as situadas entre ambos os

padrões se classificam como intermediárias. Em vários estudos(Campos et al 1992) se demonstrou a associação entre as LDL menores e densas e a enfermidade coronariana, ainda que o mecanismo não tenha sido totalmente esclarecido. Uma possibilidade é que as LDL pequenas sejam mais suscetíveis de serem modificadas por oxidação. Outra possibilidade é que na hipertrigliceridemia mais grave ocorra uma alteração de configuração da apolipoproteína B, que facilitaria a inter-relação com o receptor LDL

As LDL pequenas e densas se observam mais freqüentemente na hipertrigliceridemia associada a um HDL baixo. Por isso, podem servir de marcadores do perfil aterogênico das baixas concentrações de HDL ou da resistência à insulina(Swinkwels et al 1989). No entanto, na hipercolesterolemia familiar também há aumento das LDL pequenas e densas, independentemente da concentração de triglicérides. Essas partículas contêm uma menor quantidade de fosfolipídios, de colesterol livre e esterificado que nos indivíduos normais, em relação à mesma quantidade de triglicérides (Hokanson et al 1995). Assim o papel dessas partículas pequenas, e da diferença morfológica do que se classifica por LDL, ainda não se esclareceu completamente no desencadear dos problemas coronarianos.

O fígado tem receptores de alta afinidade que reconhecem a apo B-100, a única apolipoproteína presente nas LDL(Brewer et al1993). Cinquenta por cento do catabolismo das LDL se faz por essa via de depuração hepática. O antagonismo é realizado pelas HDL, sintetizadas no fígado e no intestino, que têm a função de retirar o colesterol dos tecidos e levá-lo para ser reutilizado no fígado, não diretamente mas repassando-o para partículas VLDL, IDL e LDL, que finalmente conduzem sua carga de colesterol ao hepatócito. A apolipoproteína típica das HDL é a A-1, que é

secretada no intestino. Morfologicamente, HDL novas são as únicas que não são esféricas, mas discoidais (Tall 1990, Hamilton et al. 1976).

Uma enzima produzida no fígado, a lecitina colesterol acil transferase(LCAT) se une às HDL que surgem para esterificar o colesterol livre, que é absorvido diretamente, bem como através de receptores putativos(Brewer et al. 1993) e que uma vez esterificados pelas LCAT é colocado na parte central da partícula, que ganha volume e assume uma configuração esférica.

As HDL inicialmente sintetizadas parecem ser inertes, enquanto as HDL esféricas são as que exercem de fato o mecanismo protetor chamado de transporte reverso do colesterol, dos tecidos para a lipoproteína(Huang et al. 1993). As HDL esféricas, por sua vez, depois de perderem fosfolipídios e triglicérides pela ação das lipases hepáticas, e colesterol esterificado pela ação de receptores apropriados e pela transferência de colesterol para as VLDL, se reconvertem em HDL inertes para retomar o processo. A transferência do colesterol esterificado das HDL e das VLDL se faz por intermédio de uma proteína transportadora conhecida como proteína de transferência (Huang et al. 1993).

Já se mencionou a troca de apolipoproteínas A-I, C-II e E entre as HDL e os quilomicrons.

Ainda que possa haver receptores próprios para HDL tanto nos tecidos como no fígado, a via comum do colesterol recuperado dos tecidos é a através da sua transferência para as VLDL que logo depois da sua conversão para IDL e LDL (50% dos remanescentes são removidos do plasma pelos receptores hepáticos que reconhecem como ligantes a apo E e a apoB-100) o conduzem ao fígado para sua reutilização ou eliminação pela bile.

Há uma série de enzimas importantes nesse processo metabólico. Além das já mencionadas, existem outras 2 que tem a ver com a síntese *de novo* do colesterol no hepatócito e com a regulação intra-hepática do metabolismo do colesterol, e que terão papel importante quando da discussão das drogas que interferem no processo, mais especificamente os inibidores de protease, valendo a pena a menção: a reductase da hidroximetil glutaril coenzima A (reductase da HMGCoA) e a acil colesterol acil transferase hepática(ACAT).

Como já mencionado, o fígado é o órgão processador, distribuidor, produtor e eliminador do colesterol. O hepatócito tem 2 fontes de colesterol, uma endógena que consiste na síntese de colesterol a partir da acetil coenzima Z e outra mediante a depuração plasmática das lipoproteínas ricas em colesterol, através da ação de receptores de alta afinidade. O receptor LDL tem altíssima afinidade pela apo B-100, parte constitutiva da cobertura de tais partículas. O domínio 1 do receptor, situado fora da membrana da célula hepática, tem 7 seqüências repetidas que permitem fixar-se a mais de uma apolipoproteína B-100 ou E. Os receptores tendem a acumular-se em certo sítios escavados da membrana celular, revestidos de uma proteína chamada clatrina(Brown e Goldstein 1988). Uma vez que a lipoproteína se tenha fixado é logo englobada por endocitose. A vesícula de endocitose se une a um lisossomo, cuja atividade lítica (proteases e esterases) degrada a LDL, destruindo a apo B-100 e desesterificando o colesterol, até que o receptor é liberado e regressa a sua posição transmembranosa .

O colesterol desesterificado é captado pela porção rugosa do reticulosarcoplasma. Nesta porção da célula o colesterol provoca uma série de reações de ajuste, que tem a ver com a regulação e o equilíbrio

entre a produção, a captação do lipídio extracelular e a sua eliminação. De um lado se ativa a ACAT, a fim de que esterifique o colesterol, até que iniba a ação da redutase da HMG CoA com objetivo de diminuir a síntese do novo colesterol e se regula para baixo o número de receptores transmembranais, diminuindo assim a captação das lipoproteínas circulantes ricas em colesterol. Quando por alguma razão, diminui a concentração nos hepatócitos de colesterol, acontece o contrário, pois aumenta a produção de colesterol *de novo*, diminui a esterificação e se incrementa o número de receptores LDL.

Este mecanismo impede que o hepatócito se abarrote com colesterol e permite que este lipídio se mantenha na concentração fisiológica necessária. Algumas outras células, como os macrófagos, também possuem receptores, ditos atípicos de LDL que lhes permite capturar e englobar a lipoproteína. No entanto, carecem do mecanismo de controle próprio do hepatócito e por isso capturam as lipoproteínas ao seu alcance sem parar, abarrotando-se de lipoproteínas e convertendo-se em células espumosas (Libby 1996).

A HMG CoA redutase é a enzima que regula a velocidade de produção endógena de colesterol, num ponto inicial dessa biossíntese (Bloch 1965). O bloqueio da síntese num ponto inicial da via metabólica não conduz à acumulação de metabólitos tóxicos, como seria o caso em pontos posteriores, motivo pelo qual é um ponto interessante para a ação de um fármaco, daí o sucesso presente das estatinas.

Um mecanismo sujeito a tantas e tão sofisticadas regulações, muitas ainda por esclarecer totalmente, envolve muitas possibilidades de transtornos, de um lado por problemas de constituição genética que altere a estrutura ou a quantidade das lipoproteínas, dos receptores, das enzimas, alterando o ritmo dos diversos passos metabólicos; de outro com

a introdução de drogas e substâncias que interfiram nesse mecanismo, além do problema dos aportes externos via quantidade na dieta dos lipídios envolvidos. Dessa forma a tipologia de dislipidemias é rica.

O acúmulo de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia , principalmente, podendo ocorrer também hiperlipidemia mista, ou seja, hipertrigliceridemia associada a hipercolesterolemia. O aumento de VLDL pode ser devido a aumento da produção da lipoproteína pelo fígado ou diminuição da catabolização da VLDL, isto é, redução do processo de lipólise da lipoproteína, catalisado pela lipase da lipoproteína. Diminuição da síntese da lipase da lipoproteína ou mutações no gene da enzima, que resultam em diminuição da atividade da enzima, são causas de diminuição da lipólise(degradação da molécula de lipídio). Podem ocorrer, no entanto, mutações no gene da apo CII, que estimula a ação da lipase da lipoproteína, o que também resulta em diminuição da lipólise, acúmulo de VLDL e hipertrigliceridemia.

O acúmulo da LDL no compartimento plasmático resulta em hipercolesterolemia. Pode ocorrer por defeito no gene do receptor de LDL com conseqüente insuficiência na expressão ou função dos receptores de LDL, diminuindo o catabolismo da lipoproteína, especialmente pelo fígado. Até o momento, mais de 250 mutações do receptor de LDL foram detectadas em portadores de hipercolesterolemia familiar(Goldstein et al 1995). Mutação no gene, que codifica a apo B100 pode levar a acoplamento deficiente da LDL ao receptor e hipercolesterolemia (Defesche et al 1993). A maioria dos pacientes com hipercolesterolemia pertence ao grupo das hipercolesterolemia poligênicas. Nesse defeito metabólico, ocorre uma complexa interação entre múltiplos fatores

genéticos e ambientais que determinam a concentração da LDL no plasma. Esses fatores estão ligados à resposta à dieta, à regulação da síntese de colesterol e ácidos biliares, ao metabolismo intravascular de lipoproteínas ricas em apoB e à regulação da atividade do receptor de LDL. O alelo apoE4 pode contribuir para o aumento da colesterolemia (Davignon et al 1988).

Outros mecanismos fisiopatológicos estão também envolvidos na gênese das dislipidemias, mas os acima descritos estão entre os mais ilustrativos para o entendimento dos defeitos envolvendo o metabolismo de lípidos.

2.2 Classificação das Dislipidemias

Conforme o mecanismo que se suponha desencadear o problema as dislipidemias se dividem em primárias e secundárias.

As dislipidemias primárias são consequência de causas genéticas, muitas só se manifestando em função da influência ambiental, devido à dieta inadequada e ao sedentarismo. As dislipidemias primárias englobam as hiperlipidemias e hipolipidemias. Para os objetivos desse trabalho o termo dislipidemia será tratado como sinônimo de hiperlipidemia, visto as hipolipidemias não se apresentarem no quadro clínico ligado aos pacientes HIV/AIDS, e não estarem associados ao risco de doença cardiovascular.

As dislipidemias secundárias o são porque desencadeadas por um agente externo à constituição do organismo, notadamente doenças, medicamentos e hábitos de vida inadequados.

Um outro tipo de classificação, que se sobrepõe ao anterior, foi o proposto Friedrickson, onde as dislipidemias foram divididas em 5 grupos (de I a V), tendo sido a proposta original modificada pela OMS, que abriu o originalmente grupo II em 2 sub-grupos, surgindo a classificação em 6 tipos, muito difundida.

Nesta classificação os diversos tipos possuem os nomes abaixo discriminados, apresentando as características e sintomas sucintamente apontados(Santos 2001).

Tipo I: Síndrome de hiperquilomicronemia familiar grave

Tipo II: Hipercolesterolemia Familiar

IIa: - LDL

IIb: - VLDL e LDL

Tipo III: Hipercolesterolemia + hipertrigliceridemia por IDL

Tipo IV: Hiperlipemia endógena

Tipo V: Hiperlipemia mista (endógena e exógena)

Os tipos I, IV e V correspondem a hipertrigliceridemias, ao passo que os tipos II e III são formas de hipercolesterolemias familiares.

Em linhas gerais, pode-se dizer que os tipos considerados mais comuns são II e IV.

Tipo I: Hipertrigliceridemia grave

Caracteriza-se por acúmulo de quilomicrons devido à deficiência da LLP (lipoproteína lipase plasmática) ou da Apo C-II.

Os triglicerídeos se apresentam em dosagens superiores 1 000 mg/dL (devido a aumento nos quilomicrons). VLDL também pode aumentar.

Com esse quadro a consequência mais freqüente é a pancreatite(doença grave) antes que a aterosclerose. Em pacientes HIV/AIDS em tratamento, em que freqüentemente os níveis de triglicérides são mais críticos que os de colesterol, como veremos, esse risco é muito considerável.

Com freqüência evolui com infiltração e degeneração gordurosa do fígado, a chamada hepatoesplenomegalia.

Células espumosas são encontradas no fígado, baço e medula óssea. É comum o infarto do baço com dor abdominal, que também pode ser causada pela pancreatite aguda, que é comum. Hiperesplenismo leva a anemia, e baixo nível de glóbulos brancos e plaquetas.

Uma linha de terapia adotada consiste na restrição drástica na ingestão de gorduras, provocando queda drástica na hipertrigliceridemia, caindo para 220-400 mg/dL em 5 dias.

Tipo IIa: Hipercolesterolemia Familiar (Excesso de LDL)

Corresponde a uma queda no número de receptores para LDL.

É de carácter marcadamente genético em sua base, com herança dominante autossômica e com alto grau de manifestação

Esse caso , em geral se manifesta desde o nascimento, com níveis séricos de colesterol que chegam a 600-1 200 mg/dL nos homozigotos. O nível de VLDL em geral está normal.

A LDL é degradada por mecanismos que independem do receptor, sobretudo nos homozigotos. Os casos de homozigose felizmente são bastante raros.

Entre os heterozigotos possui freqüência 1 caso em cada 500 pessoas – mas essa freqüência sobe para 5 entre os indivíduos menores de 60 anos com infartos agudos do miocárdio.

Assim aterosclerose coronariana se apresenta de forma prematura em indivíduos com menos de 30 anos, em especial naqueles com HDL baixo.

Costuma-se suspeitar deste diagnóstico quando se encontra um nível de colesterol maior que 350 mg/dL , sendo que o indivíduo não apresenta hipertrigliceridemia

Tipo IIb: Hipercolesterolemia familiar com hipertrigliceridemia – Hiperlipidemia combinada (LDL e VLDL)

Acomete 0,5 % da população geral e 15 % dos IAM em menores de 60 anos. As LDL e IDL são as únicas lipoproteínas elevadas, além dos quilomicrons. Só raramente VLDL se eleva. A HDL, em geral, está baixa

Nesse caso a doença coronariana é de manifestação mais tardia, em indivíduos acima de 30 anos, do que na hipertrigliceridemia familiar (IIa).

Tipo III: Disbetalipoproteinemia familiar

Associação de hipercolesterolemia com hipertrigliceridemia por IDL. A freqüência é menor do que no tipo II, cerca de 1 caso em 5000 indivíduos

A causa é uma alteração na apoproteína E, evoluindo com excesso de VLDL. Há acúmulo de remanescentes de VLDL e quilomicrons.

Ocorrem 2 "tipos" de VLDL: a pré-beta normal e a beta (remanescentes do VLDL ou IDL, de densidade intermediária), daí o nome "dislipidemia da beta ampla".

As LDL apresentam-se caracteristicamente baixas por defeito na conversão de VLDL em LDL.

Remanescentes de quilomicrons permanecem circulando após 14 horas de jejum mesmo quando triglicerídeos são de apenas 300-600 mg/dL.

Devido à interação com HDL, os remanescentes são ricos em ésteres colesteril, de modo que o colesterol aumenta (para a faixa de 300-600 mg/dL) proporcionalmente aos triglicerídeos (300-600 mg/dL).

A hiperlipidemia e suas conseqüências surge em geral após os 20 anos de idade. É comum a associação com hipotireoidismo ou obesidade.

Nesse caso o processo aterosclerótico costuma ser grave e precoce, sendo mais comum nas artérias periféricas (ilíaca, femoral) que nas coronárias.

Tipo IV: Hipertrigliceridemia familiar (síndrome de hiperlipidemia endógena) (sem hipercolesterolemia)

É autossômica dominante e acomete 1 % da população geral. O fígado produz quantidades excessivas de VLDL, sendo a hiperlipidemia induzida por carboidratos.

Como VLDL e quilomicrons competem pelo mesmo sistema metabólico (da lipoproteína lipase plasmática), níveis muito elevados de VLDL poderão saturar o sistema e dificultar o clearance dos quilomicrons.

Todas as condições que aumentam a síntese de triglicerídeos (VLDL) pelo fígado agravam a condição: diabetes mellitus, ingestão de bebida alcoólica, uso de estrógenos, etc.

Além de VLDL e LDL elevados, a HDL está reduzida.

Triglicerídeos situam-se entre 200-2 500 mg/dL. A gravidade do quadro está na direta dependência do nível sérico encontrado

Comumente há associação da lipemia endógena com obesidade, resistência à insulina com hiperinsulinemia, hiperglicemia e hiperuricemia. Está associada, em geral, com a hipertensão arterial, compondo assim uma constelação de risco para a doença cardíaca coronariana.

Tipo V – O colesterol total encontra-se pouco aumentado com aumento importante dos triglicérides por elevação concomitante de quilomicrons e pré-betalipoproteínas. O plasma de jejum é turvo com camada de quilomicrons presentes.

Ressalte-se que esse critério de classificação, muito utilizado, tem base fenotípica, ou seja atenta para a forma de expressão antes que para as causas últimas do processo. Para os objetos do presente trabalho, que

vai lidar com pacientes HIV/AIDS, é importante ressaltar que a par da possibilidade de emergência de dislipidemias primárias, cada vez mais freqüente conforme a doença ganhe um carácter crônico que muitos vem reivindicando, o grupo taxonômico mais adequado para encaixar os casos de dislipidemia, e assim se verifica na prática do centro de atendimento escolhido, é encará-la primordialmente como uma manifestação secundária.

Essa manifestação, como já referido, se prende à repercussão de doenças, síndromes, comportamentos ou medicamentos ingeridos pelo indivíduo. O caso específico do paciente HIV/AIDS, na ótica predominante neste trabalho, será tratado em seção separada. Vale apenas no entanto mencionar outros agentes indutores que também se revelam de importância na prática clínica de pacientes HIV/AIDS, ligados a uma patologia e um comportamento relativamente freqüente nesse grupo, quais sejam a diabetes e o alcoolismo.

No caso do diabetes melitus(DM) a repercussão lipídica mais observada é o aumento no VLDL, refletindo o descontrole do metabolismo lipídico. A causa é a deficiência no sistema da lipoproteína lipase plasmática, que é ativada pela insulina. Isso explica o fenômeno chamado de "beta desvio": quando triglicerídeos são reduzidos com a terapia, LDL aumenta. De fato, o uso de insulina leva à conversão massiva de VLDL em LDL, reduzindo de modo rápido os triglicerídeos circulantes (que são depositados no panículo adiposo), mas a LDL persiste devido à sua longa meia vida de 2,5 dias (60 h, contra 5-20 min dos quilomicrons e 1 h do VLDL). Esse quadro de elevação pode perdurar por várias semanas. Quilomicrons também podem estar elevados no DM mal controlado.

A título de observação o metabolismo da insulina, mais precisamente a chamada resistência à insulina, parece explicar também elevações no LDL em indivíduos sedentários e obesos.

Já no que toca ao alcoolismo o efeito principal parece ser a elevação triglicéridos, pois o etanol é convertido em acetilCoA, bloqueando a oxidação dos ácidos graxos, que são desviados para síntese de gordura. Também há evidência de elevação no LDL e diminuição do HDL (Stone 1994).

O capítulo dos medicamentos com efeitos hiperlipidêmicos, outra fonte de dislipidemias secundárias, é vasto e variado. Young(1990) aponta numa resenha uma série de drogas com esse potencial, entre eles alguns agentes anti-hipertensivos, imunossupressores, esteróides e anti-convulsionantes. Mais recentemente e de forma mais relevante quanto ao escopo do presente trabalho, os inibidores de protease passaram a figurar nessa lista, o que será abordado com um pouco mais de detalhe no momento oportuno.

2.3 Consenso de Tratamento das Dislipidemias

O National Cholesterol Education Program (NCEP) é o mais destacado esforço de congregar as recomendações na detecção e manejo da condição de elevados lípides séricos, no sentido de reduzir a incidência

de doenças cardiovasculares, inclusive quando já houve uma manifestação dessa patologia.

A última atualização de dados(ATPIII), foi publicada em maio de 2001, baseada em estudos observacionais referendando prescrições anteriores e alterando algumas ênfases anteriormente adotadas. Cleeman(2001) expõe sucintamente a nova postura.

De um ponto de vista mais geral há uma ênfase no monitoramento do LDL-Colesterol, identificado como a principal causa de doença cardiovascular, eleito assim como alvo primário das terapias de redução do colesterol. Os pontos de corte para início do tratamento são prioritariamente estatuídos em função dessa fração.

As dosagens e seus significados poderiam ser sintetizados como se segue:

LDL-Colesterol

Menos que 100mg/dL	nível ótimo
100-129 mg/dL	próximo ao ótimo
130-159 mg/dL	nível fronteiroço
160-189 mg/dL	nível alto
maior ou igual a 190 mg/dL	nível muito alto

Colesterol total

Menor que 200 mg/dL	nível desejável
200-239 mg/dL	nível fronteiroço
maior ou igual a 240 mg/Dl	nível alto

HDL-Colesterol

Menor que 40 mg/dL	nível baixo
Maior que 60 mg/dL	nível alto

A meta concreta de LDL colesterol depende de outros fatores. Caso haja formas clínicas de doença aterosclerótica, diabetes ou fatores de risco múltiplos que impliquem um aumento do risco de doença cardiovascular maior que 20% em 10 anos, a meta seria de 100 mg/dL.

A presença de mais de 2 fatores de risco elevaria a meta para 130 mg/dL, enquanto com até um fator de risco presente admite-se elevar o ponto de corte de desejabilidade para 160 mg/dL.

Esses fatores de risco que modificam as metas de LDL colesterol são o tabagismo, a hipertensão arterial, o HDL colesterol abaixo de 40mg/dL, o histórico familiar de doença cardiovascular prematura (em homens parentes de primeiro grau abaixo de 55 anos, em mulheres parentes de primeiro grau abaixo de 65 anos) e idade(homens a partir dos 45 anos, mulheres a partir dos 55 anos). Os níveis de incremento de risco são calculados a partir de tabelas onde os fatores acima elencados pontuam para a constituição de um índice, o chamado *Framingham risk score*.

Como formas de tratamento, que serão explicitadas em seção mais à frente, a primeira opção a se considerar é uma estratégia multifacetada direcionada a mudanças no estilo de vida, alterando hábitos dietéticos, incrementando a atividade física e reduzindo o peso com o objetivo de redução dos níveis de colesterol e conseqüente redução do risco de doenças cardiovasculares.

Níveis mais elevados ou resistência ao alcance das metas levam à consideração de uma intervenção medicamentosa. No caso de hiperlipidemias secundárias as causas deveriam ser eliminadas ou controladas e tratadas.

O NCEP enfatiza ainda estratégias especiais para pacientes que já apresentaram evento cardiovascular, discute a chamada síndrome metabólica, uma desordem metabólica geral com resistência à insulina que está ligada mas ultrapassa os limites da hiperlipidemia.

Quanto aos triglicérides os limites adotados são os seguintes:

Triglicérides Normais	menos que 150 mg/dL
Nível fronteiroço	entre 150-199 mg/dL
Nível alto	entre 200-499 mg/dL
Nível muito alto	a partir de 500 mg/dL

No nível fronteiroço recomenda-se ênfase na redução de peso e aumento da atividade física. No nível alto a meta de redução de LDL Colesterol deve ser o objetivo primário. Conforme o nível entra na faixa muito alta, o objetivo se desloca para a redução dos triglicérides, que previne inclusive casos de pancreatite aguda.

Uma recomendação de ordem geral se refere à atenção a intervenções que melhorem a aderência às diversas intervenções. São ações focadas tanto no paciente, como no médico ou profissional e no sistema de saúde em geral, reconhecendo a importância da questão e as dificuldades envolvidas.

3.Objetivo

Realizar uma análise na linha do custo-eficácia, uma modalidade de avaliação econômica do grupo do custo-efetividade, comparando os custos e o impacto clínico de duas abordagens, chamadas aqui de nutricional e medicamentosa, sobre as dosagens séricas de colesterol e triglicérides em pacientes HIV/AIDS em tratamento antiretroviral no CRT/AIDS de São Paulo.

Como representantes da abordagem medicamentosa selecionou-se a pravastatina para o caso do colesterol, e o bezafibrato para o dos triglicérides, os fármacos mais prescritos para essas alterações metabólicas no local escolhido para coleta de dados. A abordagem nutricional é representada pelo aconselhamento nutricional conduzido por parte dos nutricionistas do CRT/AIDS.

Assume-se que a dislipidemia nos pacientes HIV/AIDS é do tipo secundária.

4. Abordagem nutricional e medicamentosa das dislipidemias

4.1 Abordagem Medicamentosa da Dislipidemia

A abordagem medicamentosa não deve ser vista como estando em competição com a dieta. Esta última é indicada em todos os casos. Mas a prática clínica revela que há um conjunto significativo de casos onde a dieta não é o suficiente; ou não consegue ser seguida, ou a gênese da disfunção está além de uma compensação por ação sobre o estilo de vida do paciente somente. Surge então o espaço para as chamadas drogas hipolipemiantes.

Os principais grupos de drogas hipolipemiantes disponíveis são: os fibratos, as estatinas, os seqüestrantes de ácidos biliares e a niacina.

Os fibratos têm ação mais efetiva sobre os triglicérides do que sobre o colesterol. Agem, aparentemente, inibindo a síntese hepática de VLDL e aumentando a atividade da lipase protéica (Kesaniemi e Grundy 1984). Existem outras vias metabólicas também propostas para sua ação, ainda não totalmente esclarecida (Diament et al 1999).

Fazem parte deste grupo o clofibrato (pioneiro, praticamente em desuso e com particular ação sobre a excreção de colesterol via biliar, Report 1978), o bezafibrato, fenofibrato, o etofibrato, o ciprofibrato e a genfibrozila. O bezafibrato e a genfibrozila, por exemplo, mais recentes, também têm apresentado efeito sobre o LDL-Colesterol além dos

triglicérides por vias que incluíam o estímulo à lipase hepática, entre outros caminhos metabólicos(Illingworth 1987).

Os resultados do uso dos fibratos têm levado a resultados de redução da dosagem sérica de triglicérides da ordem de 50% e do colesterol total de 10%, com uma elevação em torno de 20% do HDL-Colesterol. Essa redução nos triglicérides, porém ,é tanto maior quanto maior o nível sérico inicial (Dujovne 1997). A mesma revisão de estudos na área, constata que o efeito do bezafibrato e da genfibrozila sobre o LDL-colesterol pode chegar a 25%.

O bezafibrato, particularmente, tem se revelado eficiente, inclusive, em estudos que buscam não apenas revelar a redução das taxas de lípides plasmáticos, mas inclusive diretamente o efeito de redução da lesão coronariana (Ericsson et al 1996).

Uma complicação freqüente, originalmente com o uso do clofibrato, a formação de concreções nas vias biliares com complicação pancreáticas (Report 1978) foi significativamente reduzida com o uso das substâncias mais modernas.

Os fibratos são indicados nos tipos de hipertrigliceridemia com altos níveis de VLDL e para hiperlipidemias mistas onde predomine a hipertrigliceridemia.(Tikkanen 1992).

As estatinas compõem um grupo de poderosas drogas hipolipemiantes, cuja ação principal, consensual, é a inibição da HMG-CoA redutase, com isso diminuindo a síntese do colesterol nas células hepáticas, diminuindo a concentração de colesterol no hepatócito, o que aumenta o número de receptores LDL-Colesterol e por conseguinte a

extração de lipoproteína do plasma, reduzindo a concentração sérica(Alberts 1988).

Pertencem a essa classe de substâncias a lovastatina, a simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e serivastatina. Propõe-se que o seu efeito se diferencie fundamentalmente pela potência relativa de cada droga, e não pelas vias metabólicas afetadas.

Um corpo sólido de evidências vem referendando o seu efeito positivo e a sua indicação clínica para grupos crescentes de pacientes , desde o originalmente proposto para indivíduos com hipercolesterolemia e alto risco de doença coronariana (Scandinavian Group 1994), estendendo-se para homens apenas com hipercolesterolemia (Schepherd et al 1995), pacientes de ambos os sexos apenas com risco de doença coronariana(Sacks et al 1996, LIPID Group 1998), pacientes de ambos os sexos com níveis dentro dos padrões recomendados de colesterol total e LDL-Colesterol(Owns et al 1998), e inclusive como forma de diminuição do risco de derrames(Sandercock 2001).

Pode-se dizer que se trata das drogas de eleição preferencial para o tratamento das hipercolesterolemias e das hiperlipidemias mistas onde predomine a primeira. Bradford et al(1991) aponta uma redução média de 40% nos níveis de colesterol total. Cleeman(2001), revendo vários estudos encontra reduções entre 18 e 55% no LDL-Colesterol, com efeito marginal de aumento do HDL-Colesterol, em torno de 10%, e de redução dos triglicérides da ordem de 20%.

Como o passo metabólico inibido é na etapa inicial de síntese do colesterol hepático, não ocorre o acúmulo de metabólitos tóxicos, ao que se credita a pouca incidência de efeitos colaterais(Alberts 1988), embora existam modelos animais que apresentem problemas como cataratas. No homem esses efeitos estão representados por algumas dores, e uma

incidência de até 8% de alteração de enzimas hepáticas, tratando-se de casos prontamente reversíveis com a suspensão do tratamento. A associação com os fibratos aumenta essa incidência(Walker 1988).

Anteriormente ao uso disseminado das estatinas, os fármacos hipolipemiantes mais usados eram as resinas seqüestrastes de ácidos biliares, notadamente a colestiramina e o colestipol.

São resinas não absorvíveis pelo organismo que possibilitam a diminuição na absorção de sais biliares, atraídos por cargas contrárias na luz intestinal, sendo então excretados do organismo em maior quantidade. Os hepatócitos são induzidos a capturar mais colesterol das LDL circulante para recuperar os ácidos biliares perdidos nas fezes, aumentando o número de receptores LDL(Illingworth 1988). O efeito líquido observado na redução do LDL-C costuma ficar na faixa de 25%(Glueck et al 1972).

Entre suas desvantagens em relação às estatinas, além da menor redução média do LDL-Colesterol, está a sua ação aparentemente nula no que toca ao HDL-colesterol e inclusive a elevação da trigliceridemia via ativação da síntese de VLDL, pelo que sua prescrição não é indicada em casos de hiperlipidemia combinada. Sua aplicação é indicada em casos leves de hipercolesterolemia e especificamente na hipercolesterolemia com base genética de tipo que permite a expressão dos receptores dos hepatócitos, fundamentais para um efeito positivo da administração de resinas.

Apesar de apresentarem efeito documentadamente positivo sobre a aterosclerose e a doença coronariana(Brensike, 1984), a utilização das resinas vem perdendo espaço para as estatinas. Além do já exposto,

apresentam mais efeitos colaterais, relacionados ao funcionamento do aparelho digestivo, diminuição de vitaminas lipossolúveis e de ácido fólico, com efeitos por exemplo sobre a coagulação do sangue, além de elevação de transaminases(Santos, 2001).

O último grupo de agentes hipolipemiantes é representado pela niacina e substâncias análogas, vitaminas do grupo B, com ação hipolipemiante quando do uso de doses elevadas, cerca de 15% sobre o colesterol total e 30% sobre os triglicerídeos. Especialmente importante é o seu efeito de elevar o HDL-colesterol, em números da ordem de até 50% quando associada ao uso de fibratos (Sposito et al 1999).

O mecanismo de ação proposto é o da diminuição da síntese hepática de VLDL, as quais são precursoras do LDL-colesterol. Essa redução do gradiente de concentração hepático, reduz por sua vez as concentrações séricas de LDL-Colesterol e Triglicérides. O catabolismo de HDL-colesterol se vê inibido(Grundy et al 1981).

Apesar dessas vantagens quanto ao efeito e ao baixo preço, que indicariam um uso mais amplo da niacina, um problema sério que ela enfrenta é a relevância dos efeitos colaterais relatados. Utilizadas nas megadoses necessárias para que se verifiquem os efeitos hipolipemiantes, atua como potente vasodilatador, causando cefaléia, rubor facial, taquicardia, podendo causar ou agravar isquemia. Também são mencionados como conseqüências nocivas, a formação de úlceras, ação hiperglicemiante e alterações na função hepática (Illingworth, 1987). Na busca de contornar esses efeitos, vem sendo utilizadas substâncias análogas, como o Acipimox, aparentemente com bons resultados em termos de redução de efeitos colaterais e preservação da capacidade hipolipemiante(Taskinen e Nikkila 1988).

A niacina pode, assim, ser utilizada em associação com as estatinas ou os fibratos nos casos de hiperlipidemia em geral, com atenção aos seus efeitos colaterais (Coronary Drug Project 1975).

4.1.1. Medicação hipolipemiante e Hiv/Aids

A introdução da terapia antiretroviral aumentou a eficiência do tratamento dos infectados com o vírus da imunodeficiência humana (Centers 1998). A associação de inibidores de transcriptase reversa e de protease tem apresentado resultados positivos em termos de redução da mortalidade e da morbidade associada a doença (Palella 1998). Propugna-se, em geral por um tratamento agressivo, combinando entre 3 e 4 drogas.

No entanto, tem sido relatada a associação do uso de inibidores de protease com alterações metabólicas, entre elas, a hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia (Carr et al 1998).

Crê-se que o fígado metaboliza os inibidores de protease através do citocromo P-450, também envolvido na metabolização da enzima HMG-CoA redutase, como já visto responsável por importante passo no ciclo do colesterol, e locus da ação inibitória de importante classe de fármacos hipolipemiantes, as estatinas. O ritonavir (um dos inibidores de protease mais utilizados), particularmente, também inibe a ação dessa enzima (Geletko e Zuwallack 2001). Há, assim, a necessidade de alguma monitoração no uso de tais substâncias.

De particular importância na discussão do problema da dislipidemia em pacientes HIV/AIDS e a sua relação com a terapia seguida por tais pacientes é a chamada síndrome de lipodistrofia, identificada a partir do início do uso da terapia tripla, que foi descrita formalmente em 1998(Martinez e Gatell 1999), apresentando um quadro onde se apresentam sinais clínicos como a redistribuição da gordura do organismo, com lipoatrofia na face e membros, e acúmulo na região tronco, inclusive intra-abdominal. É acompanhada por alterações metabólicas como a hipertrigliceridemia , hipercolesterolemia e diabetes do tipo II. A elevação do colesterol costuma ser discreta, mas a trigliceridemia usualmente assume valores muito elevados, acima de 500, de 1000 mg/dL, onde além dos riscos não quantificados do doença cardíaca, reporta-se um alto risco , já comentado, de desenvolvimento de pancreatite(Carr et al.1998).

Inicialmente se considerava o aumento da incidência da lipodistrofia uma consequência unicamente dos inibidores de protease(Carr et al 1998). Com o passar do tempo percebeu-se, no entanto, que nem todos os pacientes em uso de inibidores de protease desenvolviam a síndrome, não ocorrendo além disso reversão dos sintomas com a retirada da medicação. Alguns inibidores de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo(Mallal et al 2000), de outra parte, também parecem estar associados ao desenvolvimento do problema

De patogênese ainda não esclarecida, tal síndrome apresenta importantes consequências em termos de significado clínico. A alteração estética costuma diminuir o grau da adesão à medicação com as consequências para a progressão da infecção. Os efeitos metabólicos podem representar um aumento no número de doenças cardiovasculares, tendo havido referências a problemas coronarianos em pacientes cujo perfil geral apresentava um baixo risco para tais afecções. Os estudos, no

entanto, ainda não chegam a quantificar o risco coronariano envolvido no uso, por pacientes lipodistróficos ou não, da medicação anti-retroviral.

No sentido de reduzir os lipídios plasmáticos, no quadro dessa síndrome, estudos iniciais tem apontado a gemfibrozila e a atorvastatina, sozinhos ou em associação, como seguros e com alguma eficácia hipolipemiante(Henry et al 1998). As estatinas, especialmente, são vistas com alguma reserva em outras pesquisas, dada à já mencionada coincidência em termos de emprego de via metabólica compartilhada com os inibidores de protease. A pravastatina, nesse sentido, tem se revelado como talvez a opção mais segura(Fichtemberg et al 2000).

A preocupação em torno da questão se avoluma e os estudos em andamento também.

O aumento dessa preocupação com a toxicidade da medicação anti-retroviral moderna tem várias raízes. O uso de tais medicamentos apresenta-se hoje com perspectivas de uso indefinido no tempo, visto que a erradicação da infecção não se vislumbra num horizonte discernível(Finzi et al 1999). Por outro lado, problemas ligados ao desenvolvimento de resistências, a necessidade de manter a dianteira sobre a dinâmica do vírus, aumentam o número de lançamento de drogas com uma premência que não permite uma análise de efeitos de longo prazo dos novos fármacos(Carr e Cooper 2000), além de aumentar o número de novas combinações possíveis e, portanto, de possíveis repercussões metabólicas antes desconhecidas. Junte-se a isso o crescimento da população beneficiada pelo uso da terapia, dados os bons resultados relativamente ao que se passava antes da sua introdução, e temos um quadro onde a cautela no acréscimo de medicações adicionais aos pacientes HIV/AIDS se justifica. Essa população, no entanto, escapa do perfil da imensa maioria dos estudos realizados na intenção de formar um corpo de recomendações

para tratamento da dislipidemia, que em geral enfocam homens de meia idade com dislipidemia primária. Cabe ainda observar que com o aumento da expectativa de vida dos pacientes HIV/AIDS e o conseqüente aumento na idade média do grupo, às conseqüências da medicação e infecção vai se somando o efeito da idade, trazendo novos casos e potencialmente confundindo a possibilidade de se compreender melhor os efeitos da alteração lipídica sobre sua saúde e bem-estar.

Repassando os grupos principais de agentes hipolipemiantes e sua atuação no caso dos pacientes HIV/AIDS, vê-se que a eficácia e segurança das estatinas em pacientes HIV/AIDS não constitui ainda objeto de estudos randômicos, controlados (Geletko 2001). Em geral a maioria dos estudos disponíveis não incluem pacientes com hipertrigliceridemia acima de 400 mg/dL, condição comum nos pacientes infectados, mas que prejudica a fidedignidade dos exames de colesterol, alvo principal da ação das estatinas. Bakker-Arkema et al. (1996) encontraram uma redução entre 26,5% e 45,8% na dosagem de colesterol com o uso exclusivo de atorvastatina como agente hipolipemiante. O efeito dos inibidores de protease sobre as concentrações plasmáticas das diversas estatinas necessitam ainda de melhores verificações clínicas, que elucidem o potencial de interação entre as 2 classes de drogas.

Os estudos sobre os efeitos dos fibratos enfrentam o mesmo tipo de problema das estatinas, são escassos e acabam por ser inconclusivos quanto à eficácia e segurança da medicação. Hewitt et al (1999) encontram um efeito positivo do uso de gemfibrozila numa amostra de 8 pacientes sobre o nível de triglicérides. Como um dos efeitos colaterais possíveis já constatados dos fibratos é uma elevação das enzimas hepáticas, a recomendação de cautela na administração dessas drogas no caso de paciente HIV/AIDS é sempre conveniente (Knopp 1999).

Resinas e niacinas devido aos seus efeitos, já discutidos, tem sua possibilidade de uso bastante limitada nesses pacientes.

A combinação do uso de estatinas e ácido fíbrico tem, entre outros, o problema de acarretar risco de rabdomiólise(Geletko e Zuwallack 2001). Há estudos, no entanto, que mostram que a combinação pode ser efetiva em reduzir em até 60% a hipertrigliceridemia sem que se constatasse efeitos deletérios perceptíveis(Henry et al 1998). Essa redução, no entanto não foi significativamente diferente da obtida com o uso do fibrato, no caso gemfibrozila, isoladamente.

4.2. Abordagem nutricional

Embora dita nutricional, essa abordagem não pode abrir mão de um aconselhamento que considere em profundidade o chamado estilo de vida do indivíduo, entrando em questões como necessidade de exercício físico e combate ao tabagismo, questões que interferem na efetividade das eventuais alterações na dieta no objetivo de melhoria do perfil dos lipídios plasmáticos (Stefanik et al 1998) . De forma que o nutricionista deve estar preparado para insistir numa alteração de comportamentos do indivíduo.

O exercício aeróbico, por exemplo, tem revelado efeito positivo, embora limitado, de redução do LDL e dos triglicérides e de aumento do HDL(Halbert et al 1999). Modificações dietéticas acompanhadas de um programa de exercícios físicos aeróbicos parecem intensificar as mudanças do perfil lipoprotéico sérico(Stefanick et al 1998).

De outra parte o sedentarismo é considerado fator de risco para a aterosclerose(Kannel et al 1987). Um estilo de vida que concilie exercícios físicos e alimentação saudável tem sido destacado como aspecto essencial na prevenção e tratamento da cardiopatia isquêmica (Ornish et al 1998).

Não se pode desprezar, por outro lado, o efeito que uma mudança do hábito sedentário pode representar, quando associado à dieta, na busca de um combate à obesidade e o excesso de peso, cuja relação não só com a hiperlipidemia, mas também com a pressão sangüínea, o diabetes e mesmo como fator de risco independente para a doença cardíaca coronariana vem sendo amplamente demonstrada(Pi-Sunyer 1993).

No que toca mais especificamente à dieta, as gorduras aparecem como primeiras candidatas para controle. Como já visto, as dislipidemias relacionadas à doença arterial coronariana têm sido estudadas extensivamente e foi demonstrado que pessoas de países, grupos sociais ou raças que consomem grandes quantidades de gordura têm níveis elevados de colesterol sérico e maior incidência de aterosclerose coronariana e aórtica em relação àqueles que consomem menos gordura.

Mas há mais que se possa aconselhar numa terapia não-farmacológica, e com maior ênfase na dieta.

Convenciona-se assim que a terapia nutricional é conduta terapêutica a ser adotada na prevenção e/ou tratamento das dislipidemias. Consiste em reeducação alimentar, visando a aproximar a dieta de um padrão recomendado quanto ao total de ingestão calórica e a distribuição dessas calorias pelos diversos componentes nutricionais. Para alcançar esse objetivo, os pacientes devem ser informados sobre a importância da adesão à dieta, a necessidade na mudança de estilo de vida e, principalmente, como proceder diante dessas situações, provavelmente

utilizando técnicas adequadas de mudança de comportamento. Essas modificações deverão ser acompanhadas por nutricionistas.

Para melhor adesão à dieta, esta deverá aproximar-se o máximo possível da habitual, devendo ser nutricionalmente adequada e agradável ao paladar.

O paciente deverá receber também orientações relacionadas à seleção, quantidades e técnicas de preparo e substituições dos alimentos.

Segue uma sucinta abordagem de alguns tópicos estritamente nutricionais mais vinculados à questão.

4.2.1 Gorduras

4.2.1.1 Colesterol alimentar

Um candidato natural a ter sua presença na dieta reduzida em caso de hipercolesterolemia é o próprio colesterol alimentar. No entanto, muitos estudos têm questionado a correlação entre os níveis séricos de colesterol e a ingestão do mesmo na dieta. Desde um estudo clássico de Gertler et al(1950), passando por Dawber et al(1982) são abundantes as conclusões que apontam por uma influência mais restrita do que seria de se supor no nível do colesterol sangüíneo via ingestão de colesterol na dieta. Macnamara(1990 apud Kritchevsky 1995) estima, a partir de uma revisão de uma série de estudos, essa contribuição em 2,3 mg/dl para cada 100 mg de colesterol na dieta.

Parte dessa influência é atribuída a fatores de ordem genética. Beynen e Katan(1985) encontraram um resultado em que, devido à

manifestação fenotípica de um gene ligado a uma lipoproteína, a maioria da população é hipo-responsiva à ingestão de colesterol enquanto uma minoria, seria hiper-responsiva, para os quais a ingestão de colesterol na dieta teria então significância.

O colesterol é encontrado apenas em alimentos de origem animal e, segundo a maioria dos estudos, apresenta menor efeito na dosagem sérica de colesterol que os ácidos graxos que se ingere. De toda forma os guias de recomendação dietética propugnam o controle no seu consumo. Conforme o National Cholesterol Education Program (Cleeman 2001) a ingestão recomendada é inferior a 200mg/dia.

Como medidas para reduzir a ingestão de colesterol, recomenda-se restringir o consumo de vísceras (fígado, miolo, miúdos), leite e seus derivados (queijo, manteiga, creme de leite), , embutidos (salsicha, lingüiça, bacon, torresmo), frios (presunto, salame, mortadela), pele de aves, frutos do mar (lagosta, camarão, ostra, mariscos, polvo) e ovos, este último com até 225 mg de colesterol por unidade, é um dos alimentos mais condenados e que também gera maior polêmica(Santos 2001).

4.2.1.2 Ácidos graxos saturados

Isoladamente é o item da dieta cujo controle é mais citado como medida para a redução da colesterolemia(Kritchevsky 1995). Segundo autoridades americanas(Kraus et al.2000) a ingestão de gordura saturada é o principal fator de origem dietética a elevar o nível de colesterol no plasma sanguíneo . Hegsted et al.(1993) concluem o mesmo, após uma ampla revisão de estudos realizados. Diferentemente da ingestão de

colesterol, a de gorduras saturadas tem encontrado respaldo em numerosos estudos para sua correlação direta com os níveis de colesterol sérico , há longo tempo, sendo questão bastante assente (Ahrens 1957, Hegsted et al.1965). O termo saturado se refere a uma constituição química da cadeia da molécula onde os carbonos apresentam todos ligações simples e não duplas, triplas ou quadruplas, quando se fala então de insaturações.

Os ácidos graxos saturados elevam a colesterolemia por reduzirem receptores celulares específicos, inibindo a remoção plasmática das partículas de LDL-colesterol. Além disso, a gordura saturada, em função da sua estrutura retilínea, permite maior entrada de colesterol nas partículas de LDL(Santos, 2001)

Para diminuir o consumo de ácidos graxos saturados, aconselha-se a restrição na ingestão de gordura animal (carnes gordurosas, leite e derivados) e de alguns óleos vegetais (dendê, no caso brasileiro) no preparo dos alimentos (USDA, 1986). A substituição, sempre que possível, por gorduras insaturadas é recomendada. Conforme Cleeman(2001), idealmente as gorduras saturadas deveriam representar até 7% do aporte calórico total.

4.2.1.3 Ácidos graxos insaturados

Os ácidos graxos insaturados são representados pelas séries ômega-9(monoinsaturados), ômega-3 e ômega-6(ambas as séries poliinsaturadas). O ácido linoléico é essencial, portanto não pode ser sintetizado pelo organismo, e é o precursor dos demais ácidos graxos poliinsaturados da série ômega-6, cujas fontes alimentares são os óleos vegetais, exceto os de coco, cacau e dendê.

Substituindo-se os ácidos graxos saturados por ácidos graxos poliinsaturados, de forma que se mantenha o conteúdo calórico, reduz-se o colesterol total e o LDL-Colesterol plasmáticos, por vários mecanismos, sendo os principais: menor produção e maior remoção de LDL e alteração da estrutura das LDL de forma a diminuir o conteúdo de colesterol da partícula. Hegsted et al.(1993) concluem que os ácidos graxos poliinsaturados reduzem o colesterol sérico . Os ácidos graxos monoinsaturados, pertencentes à série ômega-9 (ácido oléico) reduzem igualmente o colesterol, sem, no entanto, diminuir o HDL-colesterol e provocar oxidação lipídica, inconveniente apontado como ligado ao consumo dos poliinsaturados. Essa é a base para o entusiasmo de muitos com o óleo de oliva, por exemplo. Sendo abundante na natureza, o ácido oléico poderia substituir energeticamente as fontes de gorduras saturadas, sem aumentar os níveis totais de colesterol e, ao que parece, elevando os níveis de HDL-colesterol, o chamado colesterol “bom”. Estudos como o de Mattson e Grundy(1985) parecem sustentar essa posição. As principais fontes dietéticas de ácidos graxos monoinsaturados são o óleo de oliva e o óleo de canola, azeitona, abacate e oleaginosas (castanhas, nozes, amêndoas).

Os ácidos graxos ômega-3 (alfa-linoléico, EPA e DHA) são encontrados em peixes de águas muito frias e a sua concentração depende da composição da sua fonte de alimento, o fitoplâncton local. As fontes do ácido α -linoléico são os tecidos verdes das plantas, óleo de soja e de canola. Von Schacky et al.(1999) encontram num estudo uma redução na dosagem sérica de triglicérides devido ao uso de ácidos graxos ômega-3, Kromhout et al(1995) também encontram resultados positivos no perfil lipídico e na saúde cardíaca. Estudos como esses são a base para a popularidade do ômega-3 nas prateleiras que se propõe a vender uma nutrição mais saudável

Como medida de ordem geral, os produtos com ácidos graxos insaturados têm tido seu consumo incentivado em substituição aos saturados. Conforme a National Cholesterol Education Program(NCEP,Cleeman 2001), os ácidos graxos poliinsaturados podem representar até 10% do total de calorias, enquanto os monoinsaturados até 20%, respeitando-se a limitação de que a soma total de calorias obtidas das gorduras(saturadas, poliinsaturadas e monoinsaturadas) represente entre 25% e 35% do aporte calórico total.

4.2.1.4 Ácidos graxos trans –

As recomendações quanto ao consumo de gorduras saturadas e insaturadas já estão consolidadas na literatura há um longo tempo. Bem mais recente é a preocupação quanto aos efeitos de algumas classes específicas de gorduras, em especial os chamados ácidos graxos trans. Existem na natureza, embora muito raros em relação aos isômeros cis,

mas a fonte principal na dieta humana são as gorduras industrializadas, hidrogenadas, com destaque para as margarinas. É o processo de hidrogenação que altera a configuração espacial da molécula de gordura insaturada, de onde vem o nome “trans”. O efeito final do processo de hidrogenação é tornar a molécula em questão com formato similar às moléculas de ácidos graxos saturados. Em trabalhos como o de Kritchevsky(1990) e Lichtenstein et al(2001) mostra-se que essa semelhança estrutural com a gordura saturada da gordura trans corresponde também a efeitos similares: elevação da colesterolemia, com uma desvantagem maior de elevar o LDL-C e reduzir ou manter HDL-C, aumentando assim a concentração do colesterol total (Lichtenstein et al. 2001). É essa a base da controvérsia que cerca o consumo de margarina(o exemplo de gordura hidrogenada por excelência), anteriormente a esses estudos incentivado como forma de reduzir o consumo de gorduras saturadas. Quanto mais dura for a consistência da margarina, maior será o teor de trans, lembrando que a consistência sólida em temperatura ambiente é uma característica das gorduras saturadas. Outras fontes importantes de gordura trans são: óleos e gorduras hidrogenadas em geral e *shortenings*(Santos, 2001), estes definidos como gorduras industriais presentes em sorvetes, chocolates, pães recheados, molhos para salada, maionese, cremes para sobremesas e óleos para fritura industrial.

A sucessão de estudos ao longo do tempo tem complexificado uma recomendação que um dia pareceu simples e que incentivava o consumo de gorduras insaturadas em prejuízo das saturadas. Embora ainda válida em linhas gerais, visto que a gordura saturada é ainda apontada como o principal determinante do colesterol sérico, de forma crescente a pesquisa a cerca de ácidos graxos específicos vem mostrando que esses tem uma

gama mais ampla de efeitos. Segundo Kritchevsky(1995), afora atenção aos casos particulares, um bom conselho seria moderação no consumo de gorduras, se o problema for o nível de colesterol.

4.2.2Carboidratos

Recomenda-se que aproximadamente a metade das calorias de uma dieta, entre 50-60% provenham do consumo de carboidrato (Cleeman 2001). Está bem estabelecido, no entanto, que dietas com elevado conteúdo de carboidratos elevam o nível de triglicérides(Bierman e Porte, 1968 apud Kritchevsky 1995), os quais têm efeito prejudicial sobre as taxas desejáveis dos componentes do colesterol sérico(Hulley et al 1992).

Tão importante quanto a quantidade total de carboidratos na dieta parece ser a qualidade do carboidrato que se consome. Como regra, açúcares mais simples(sacarose, frutose) parecem contribuir para níveis mais elevados tanto de triglicérides como de colesterol que os carboidratos mais complexos presentes, por exemplo, em grãos, notadamente os integrais, e vegetais(Truswell, 1994). Como no caso das gorduras, são inúmeros os trabalhos sobre o papel de açúcares específicos, mas para fins de aconselhamento nutricional, essa regra de bolso, quanto mais complexo o carboidrato melhor, parece funcionar. Capítulo a parte entre os carboidratos é o caso das fibras.

4.2.2.1 Fibras

Depois das polêmicas em torno dos tipos de gorduras, as fibras despontam como depositárias da maior quantidade de recomendações, quando o assunto é controle nutricional do nível de colesterol.

Há riqueza de evidências de que populações com um alto consumo de fibras apresentam uma menor incidência de doenças degenerativas do tipo comum nas sociedades do Ocidente (Burkitt et al., 1974), entre elas doenças cardíacas. Em populações com uma ingestão relativamente alta de fibras, como os vegetarianos, também se encontrou taxas de colesterol mais baixas.

Fibras são carboidratos complexos, de origem vegetal, não absorvidos pelo intestino humano, mas que possuem ação reguladora na função gastrointestinal. São classificadas, de acordo com sua solubilidade em água, em solúveis e insolúveis. As primeiras são as apontadas como as com função hipolipemiante. Entre elas temos a pectina presente nas frutas, e as gomas (fonte: aveia, cevada e leguminosas: feijão, grão de bico, lentilha e ervilha). Seu consumo, segundo alguns, acelera a velocidade do trânsito gastrointestinal e auxilia a eliminação do colesterol (Santos 2001).

A via exata pela qual se dá essa redução, no entanto, ainda não encontra consenso na comunidade científica (Kritchevsky 1995). Estudos apontam um menu de possibilidades, nenhuma se revelando totalmente satisfatória (Vahouny 1982 apud Kritchevsky 1995).

As fibras insolúveis não atuam sobre a colesterolemia, mas aumentariam a sensação de saciedade, contribuindo para a redução da

ingestão calórica. São representadas pela celulose (trigo), hemicelulose (grãos) e lignina (hortaliças). A redução dos níveis de colesterol observada com o uso de fibras nas dietas, muitas vezes não é suficiente para a normalização da colesterolemia e requer grandes quantidades das mesmas, às vezes de forma impraticável. A recomendação para consumo de fibras é na faixa de 20 a 30 g por dia (Cleeman 2001, Kraus et al.2000).

4.2.3 Proteínas

Comparativamente às gorduras, também as recomendações nutricionais no campo das proteínas não costumam ser tão abundantes. No entanto estudos que procuram correlacionar dietas animais específicas com o fenômeno da aterogênese estão entre os pioneiros nesse campo(Kritchevsky 1995). Estudos sobre aminoácidos específicos, como caseína, lisina e arginina não são de imediata aplicação para o homem a partir dos modelos animais, mas autores como Carroll e Hamilton(1975), entre outros, encontraram uma boa quantidade de evidência em favor do consumo de proteínas de origem vegetal em relação às de origem animal. Dentro dessa perspectiva, uma das possibilidades mais exploradas e que ganhou os meios de comunicação, criando uma daquelas questões de interesse público é a utilização mais maciça da soja, vista como a melhor fonte de proteína vegetal em termos práticos, em contraposição às proteínas de origem animal.

As principais fontes de soja na alimentação são: feijão de soja, óleo de soja, queijo de soja (tofu), molho de soja (shoyu), farinha de soja, leite de soja e o concentrado protéico da soja, que exclui a presença de gorduras, mantém a presença de carboidratos e possui 75% da sua

composição em proteínas. Este concentrado de proteínas da soja é amplamente utilizado como base de alimentos liofilizados e como "suplemento protéico". Anderson et al (1995), numa revisão de trabalhos sobre o efeito da soja, encontrou suporte para a recomendação de um uso mais disseminado da proteína da soja. O consumo de proteína de soja em substituição à proteína animal, implicou numa redução média de 9,3% no nível de colesterol total, 12,9% no LDL-Colesterol e 10,5% nos triglicérides. São informações como essa que respaldam ações visando a utilização, por exemplo, do leite e do bife de soja, recorrentes, entre outros países, no Brasil.

No entanto, não está claro qual o mecanismo que propicia esses efeitos benéficos, nem mesmo se estes se devem às proteínas de origem vegetal presente na soja. Nesse caso caberia comprovar que a composição de aminoácidos das proteínas implicaria nas vantagens que se constata. Outra possibilidade investigada é de que a vantagem da proteína vegetal não estaria nela mesma mas na associação particular de gordura com as proteínas de origem animal. É questão ainda em aberto, havendo inclusive um conjunto de trabalhos que não aponta diferença significativa entre os 2 tipos de proteínas em relação a sua ação de redução na taxa de colesterol(Holmes et al 1980).

Ainda dentro da questão da soja, há algumas vias de ação hipolipemiante e anti-arteriosclerótica não ligada ao seu conteúdo protéico que explicariam os resultados positivos observados. Destaque para a presença de isoflavonas, fitoestrógenos com suposta ação hipolipemiante e antioxidante e as saponinas, outra substância vegetal a que se reivindica ação de redução dos níveis de colesterol. Além disso, a riqueza em fibras na soja poderia deslocar para esse campo os benefícios do produto(Santos, 2001).

Por outra parte, como proteínas de origem animal são boa fonte de oligoelementos como zinco e ferro, além de vitamina B, associações como a NCEP não são tão explícitas quanto à fonte de proteínas na dieta, apenas que deveriam representar 15% das calorias totais obtidas na alimentação(Cleeman 2001).

Analizados os grupos fundamentais que compõe a alimentação humana, já é possível compor um quadro das recomendações fundamentais dos nutricionistas na busca de uma taxa de colesterol mais adequada. Obedecendo às prescrições da NCEP, o quadro ficaria assim:

Tabela 4.1-Composição de nutrientes de uma dieta terapêutica de mudança de estilo de vida (Fonte:NCEP, Cleeman 2001)

Nutriente	Ingestão recomendada
Gordura saturada	No máximo 7% das calorias totais
Gordura poliinsaturada	Até 10% das calorias totais
Gordura monoinsaturada	Até 20% das calorias totais
Total de gorduras	25-35% das calorias totais
Carboidratos	50-60% das calorias totais
Fibras	20-30g/dia
Proteínas	Cerca de 15% do total de calorias
Colesterol	Menos que 200 mg/dia
Total de calorias	Balancear gasto e ingestão de energia para manter peso desejável e controlar aumento de peso

Aduz-se ainda a essas recomendações uma advertência para se manter baixa a ingestão de gorduras trans e uma recomendação que a fonte de carboidratos seja de alimentos que apresentem-os na forma de carboidratos complexos incluindo grãos, especialmente integrais, frutas e vegetais.

Paralelamente aos grandes grupos de nutrientes já citados, existem outros conjuntos de componentes da dieta, cuja ação sobre os lipídios séricos e os eventuais benefícios e malefícios de seu consumo justificam uma rápida abordagem do papel numa dieta com ação hipolipemiante.

4.2.4. Álcool

De saída, note-se que o consumo de álcool não é recomendado como medida componente de uma estratégia terapêutica no sentido de reduzir o nível de colesterol sérico. Os riscos associados à ingestão de álcool são bem documentados para uma série de males, como cirrose hepática, câncer do pâncreas, pancreatite e ação em múltiplos órgãos e sistemas (Santos, 2001). Particularmente em relação aos problemas cardíacos, o consumo de álcool apresenta correlação com uma série de fatores de risco como aumento de peso, elevação da pressão sanguínea. Os triglicérides séricos também poderiam ser elevados em indivíduos sujeitos à hipertrigliceridemia. A dificuldade no controle do consumo faz do álcool um formidável inimigo da saúde pública.

No entanto, e a par de tudo isso, cabe dizer que existe abundância de estudos mostrando um potencial efeito benéfico do consumo moderado

de álcool, inclusive sobre o nível de colesterol sérico (Colditz et al.1985, Stampfer et al ,1988). O efeito mais documentado é o de aumento do HDL-Colesterol, inclusive com tentativas de explicação das vias metabólicas envolvidas nesse efeito, a partir do transporte das moléculas de colesterol(Van de Gaag 2001). Outro efeito citado, com repercussão cardiológica se refere à melhoria nas condições hemostáticas do sangue (Pearson 1996)

Boa parte desse efeito do álcool foi pesquisado no rastro das explicações que se procura levantar para o bastante difundido “paradoxo francês”, efeito alegadamente encontrado em algumas áreas da Europa que reuniram condições nutricionais potencialmente adversas e conducentes a quadro de doenças cardíacas, como o consumo relativamente intensivo de gorduras saturadas de origem animal, sendo que a incidência efetiva de doença cardíaca se mantém baixa(Renaud et De Lorgeril 1992). Uma explicação aventada seria o alto consumo de vinho característico dessas mesmas regiões. O vinho, em particular, aparece em alguns estudos(St. Leger et al., 1979) como tendo seu consumo correlacionado negativamente com a incidência de doenças cardíacas. Outros estudos centram a procura da fonte dos benefícios na chamada dieta mediterrânea, rica em antioxidantes como α -tocoferol, ácido ascórbico, e outros flavonóides; aminoácidos como a arginina, precursora de óxido nítrico e ácidos poliinsaturados ômega-3 (de Lorgerill et al. 1996).

A par de o vinho apresentar outras substâncias candidatas a portadoras de efeitos benéficos, resta a polêmica se o álcool em si não portaria efeitos benéficos, o que estenderia o benefícios portanto a todas as bebidas alcoólicas. E há estudos que sustentam essa visão(Gaziano et al, 1999).

Em resumo, embora haja evidência de algum potencial benefício, o que eventualmente suporta uma certa liberalidade caso o consumo se revele comprovadamente moderado e faça parte do estilo de vida do indivíduo e também não haja outros riscos envolvidos, como a questão dos triglicérides e alguma eventual interação medicamentosa, não se justifica a introdução de um hábito estranho ao modo de vida de um paciente, tendo este hábito tantas possíveis consequências deletérias.

4.2.5. Substâncias bioativas

Existe uma gama diversificada de substâncias intituladas de bioativas, as quais, sem valor nutritivo por si próprias, desempenhariam funções metabólicas que contribuiriam, no caso, para melhora do perfil lipídico plasmático

O NCEP(Cleeman 2001) recomenda como medida auxiliar para reduzir específica e exclusivamente a dosagem sérica do LDL-Colesterol, o consumo, além de fibras solúveis, de um grupo de substâncias apenas encontradas nos vegetais, os fitoesteróis e os fitoestanóis. Os fitoesteróis são compostos com a estrutura análoga ao colesterol. Os fitoesteróis mais comuns são insaturados e encontrados em vários alimentos de origem vegetal. As formas saturadas, chamadas de estanol, são encontradas somente em pequenas quantidades nos cereais, frutas e hortaliças(Miettinen e Gylling 1999). Na Europa do Norte, a ingestão de fitoesteróis geralmente varia entre 100 e 400 mg por dia. Os principais contribuintes são o pão, as gorduras vegetais, as frutas e hortaliças. Nos países mediterrâneos, onde o consumo de óleos vegetais e oleaginosas é

alto, esses valores são mais elevados. Devido à sua similaridade estrutural com o colesterol, podem competir com a absorção de colesterol no trato gastrointestinal, embora sejam absorvidos em pouca quantidade (menos de 5%). Assim, a ingestão dietética de fitoesteróis causa um aumento da excreção de colesterol, tanto dietético como biliar. Cleenam(2001) propõe uma meta de 2 g por dia visando ao objetivo de redução LDL-Colesterol

Lottenberg et al(2002), encontrou para o Brasil, num estudo com adição de 2,8g/dia de fitoesteróis, uma redução de 10 a 12% no LDL-Colesterol, que considerou significativa, embora o controle com placebo tivesse uma redução da ordem de 6 a 8% . Não houve alterações nos triglicérides e no HDL-Colesterol.

Devido a propriedades redutoras de colesterol dos fitoesteróis e da presença de tais substâncias nos óleos vegetais, questionou-se se o efeito sobre o colesterol sérico é atribuído principalmente as diferenças na qualidade da gordura ou se os efeitos poderiam, ao menos em parte, ser explicados pela presença de fitoesteróis. A associação próxima entre a fibra dietética e o conteúdo de fitoesteróis da dieta poderia explicar o fato de que as dietas com alto conteúdo de fibras estão associadas com o risco reduzido de doença cardíaca. Uma quantidade terapêutica de fitoesteróis objetivando a ingestão de 1-3 g por dia é possível hoje em dia por meio do uso de margarinas especiais presentes no mercado(Lottenberg et al. 2002). Demonstrou-se que um consumo diário de tais quantidades de fitoesteróis reduziu o colesterol sérico em mais do que 10 por cento.

Outra classe de substâncias que também podem ser ditas bioativas são os flavonóides, já agora dentro do grupo dito de substâncias anti-

oxidantes, cuja relevância estaria fundamentada na chamada hipótese oxidativa na patogênese da aterosclerose (Batlouni 1997, Hertog 1993).

Steinberg (2000) encontrou relação inversa entre o consumo de alimentos ricos em flavonóides e a mortalidade por doença arterial coronariana, supostamente em função de uma ação na inibição da oxidação da LDL.

Os flavonóides fazem parte do grupo dos polifenóis, com ampla distribuição pelos alimentos, em especial nas verduras, frutas, grãos, sementes, castanhas, condimentos e ervas e também em bebidas como vinho e chá (Hertog 1993). Os mecanismos de ação, de toda forma, não estão bem esclarecidos. Estão presentes em complexas formas poliméricas e glicosídicas, que não podem ser facilmente degradadas pelos sucos digestivos, e sua insolubilidade pode limitar ou mesmo impedir sua absorção.

Talvez a grande polêmica que torna os flavonóides interessantes é a sua presença em altas concentrações no vinho tinto e suco de uva, entrecortando questões já levantadas quando da discussão do papel do álcool. *In vitro* foi constatada a ação anti-oxidante com os ambos os derivados da uva, o mesmo não se dando *in vivo*, onde só o vinho tinto revelou essa propriedade. Sendo assim, são lançadas dúvidas quanto ao real poder de oxidação do LDL-Colesterol pelos flavonóides, e a interrelação com a questão da conveniência ou não do vinho tinto (Da Luz 1999). Em suma, mais estudos são necessários.

Ao lado dos flavonóides, uma ampla gama de vitaminas vem sendo pesquisados devido ao seu poder anti-oxidante. Trata-se das vitaminas lipossolúveis, quais sejam o ácido ascórbico (vitamina C), o beta-

caroteno(precursor da vitamina A), o alfa-tocoferol(vitamina E). Tem se encontrado correlação entre deficiência dietética nessas substâncias e o aumento de problemas cardíacos. Isso tem incentivado o seu consumo, inclusive apelando-se para suplementos vitamínicos . Há a necessidade de mais estudos, randomizados, controlados, e do término de longos acompanhamentos que vem sendo feitos para que se possa recomendar qualquer suplementação além da observação das doses recomendadas na RDA.(Batlouni 1997, Da Luz 1999).. Cabe ainda a questão de prováveis efeitos colaterais deletérios para outras patologias, como se tem recolhido evidências para o caso do beta-caroteno(PPP 2001). Ainda a evidência não chegou ao ponto da operacionalização de uma recomendação.(Batlouni 1997, Da Luz 1999).

Por fim, uma palavra sobre a questão dos triglicérides. Em pacientes com níveis muito elevados de TG e que apresentem quilomicronemia , recomenda-se reduzir a ingestão de gordura total da dieta . Na hipertrigliceridemia secundária à obesidade ou diabetes, recomenda-se, respectivamente, dieta hipocalórica, restrição de carboidratos e compensação do diabetes. Recomenda-se restrição total do consumo de álcool.

4.2.6. Abordagem nutricional e HIV/AIDS

A recomendação básica de uma dieta com uma baixa proporção de gorduras associada a um estilo de vida não sedentário, e perda de peso, conforme as recomendações do NCEP (Cleenam 2001) gerais se aplicaria aqui, embora não se contemple no relatório as dificuldades específicas desse grupo, surgidas recentemente, que podem tornar as medidas não aplicáveis na prática.

Até a introdução da terapia anti-retroviral o quadro era bem outro. A principal alteração abordável pelo nutricionista no paciente HIV/AIDS era o *wasting*, que implicava em desnutrição grave, perda de massa muscular com prognóstico bastante negativo. A introdução da terapia anti-retroviral reverteu, como já visto, mas não extinguiu os quadros de subnutrição no dia-a-dia clínico, de que a recomendação de uma dieta hipocalórica, hipogordurosa, embora possível em muitos casos, em outros, que apresentam *wasting* e dislipidemia simultânea não se aplica.

Algumas recomendações ligadas ao uso da medicação também podem vir de encontro aos objetivos de uma terapia via dieta. Visando a uma boa absorção da droga, nelfinavir, saquinavir e ritonavir requerem uma ingestão concomitante de alimento, e com alto teor de gordura no caso do saquinavir (Geletko e Zuwallack 2001). Isso, sem dúvida, complica a *rationale* de um paciente já envolvido com esquemas relativamente complexos de medicamentos, com problemas de aderência e sociais. Aplicam-se, no entanto, os princípios gerais da dieta expostos anteriormente.

5. Procedimento Metodológico

5.1 O local

O Crt-Aids São Paulo, local de execução da pesquisa, foi criado no final da década de 80 no âmbito da Secretaria Estadual de Saúde, visando a centralizar os esforços no atendimento das DST(doenças sexualmente transmissíveis), com destaque crescente desde então para a AIDS. Serviria de ponto de referência para o desenvolvimento de outros serviços públicos na área e treinamento de pessoal. Ao longo dos anos 90 a sua atuação foi se afastando dos seus marcos iniciais, de um lado especializando-se quase que exclusivamente em pacientes HIV/AIDS, e de outro passando a prestar serviços especializados em carácter de quase exclusividade para pacientes HIV/AIDS alocados em outros centros, por exemplo especialidades médicas variadas e serviços odontológicos. Dispõe de serviços na área de ambulatorios de infectologia e especializados, internação tradicional, internação em regime de hospital-dia e atendimento domiciliar terapêutico, com os respectivos suportes a sua atuação.

Além da área médica, dispõe de outras facilidades, para os nossos objetivos sendo de particular importância a farmácia e o atendimento nutricional.

A farmácia provê medicamento gratuito aos pacientes cadastrados, tanto anti-retroviral como outras medicações prescritas pelos médicos,

dentro da política definida para a área pelo Ministério da Saúde e a Secretaria Estadual de Saúde.

O atendimento nutricional é realizado na forma de consultas agendadas por iniciativa do paciente, encaminhado ou não por médico. O atendimento se dá na forma de aconselhamento quanto às práticas dietéticas convenientes a cada caso, inclusive com prescrição de suplementos alimentares, módulos, complexos vitamínicos, visando a cobrir necessidades específicas do paciente HIV/AIDS, tanto de ordem clínica como sócio-econômica, que porventura o impeçam de adequar sua conduta dietética com a simples alteração de hábitos alimentares. Os nutricionistas também acompanham casos onde se faz necessária nutrição enteral ou parenteral.

5.2. Seleção da Amostra de Prontuários

Tratando-se de um estudo de caráter retrospectivo a primeira tarefa é a constituição dos grupos de pacientes cujos prontuários serão consultados.

5.2.1 Amostra na nutrição

No CRT/AIDS não existe um registro organizado que pudesse definir exatamente quais os pacientes que uma vez passando pela serviço de nutrição, apresentavam quadro de hiperlipidemia, de forma que se pudesse sortear uma amostra. Tampouco há um controle centralizado ou informatizado que possa informar quais pacientes estão sob tratamento

médico recebendo pravastatina e bezafibrato. Apenas os medicamentos do tipo anti-retroviral e alguns poucos específicos para o quadro do HIV/AIDS estão sujeitos a um controle que possa ser consultado diretamente. Assim sendo, na tentativa de se atingir o maior grau de aleatoriedade possível, na constituição dos grupos procedeu-se da forma descrita a seguir.

Para os pacientes que se submeteram a aconselhamento nutricional, podendo ser acrescido de terapia médico nutricional, a fonte básica foi a agenda que registra as consultas marcadas a serem atendidas pelo nutricionista ao longo do ano de 2000. Conforme já referido, em 2000 o quadro de hiperlipidemia já era um quadro bem estabelecido entre uma parcela dos pacientes portadores de HIV/AIDS, de forma que poder-se-ia supor que entre os atendimentos do serviço de nutrição se encontraria um número significativo de quadros de hiperlipidemia sendo atendidos.

Na referida agenda constavam 869 consultas realizadas, ou que assim constavam como tendo sido efetivamente realizadas, correspondendo a 416 prontuários distintos, cuja distribuição de número de consultas obedece ao disposto na tabela abaixo.

Tabela 5.1- Distribuição do número de prontuários conforme o número de consultas realizadas ao longo de 2000.

N. consultas agendadas no ano de 2000	Quantidade de prontuários
1	225
2	81
3	33
4	31
5	24

6	16
7	5
8	1

Foi selecionada como amostra a ser investigada a totalidade dos prontuários que apresentaram um número de consultas agendadas maior ou igual a 2, na suposição de que são pacientes a primeira vista mais propensos a terem efetivamente se submetido a um acompanhamento de caráter nutricional para o quadro de hiperlipidemia, que desejavelmente comportaria mais de uma visita ao nutricionista, ao menos uma visita inicial para tomada de contacto com a história clínica, exames antropométricos, aconselhamento e prescrição e um retorno para avaliação e reorientação. Uma reiterada passagem pelo serviço de nutrição estaria correlacionada a casos mais relevantes do ponto de vista médico/nutricional. Compunha-se assim a amostra que serviu como alvo para o caso do acompanhamento nutricional de 191 prontuários.

Dentre os 191 prontuários procedeu-se a seleção final da amostra, procedendo-se a exclusão dos prontuários que, submetidos a análise não se enquadrassem em todos os critérios de inclusão.

Em primeiro lugar, o prontuário em questão precisou apresentar efetivo registro de atendimento pelo serviço de nutrição no período a partir de 1998, identificado pelo carimbo ou rubrica dos profissionais do centro. Esses atendimentos precisaram ser no mínimo de 2, sendo o segundo dentro de um prazo de no máximo 3 meses posterior ao atendimento inicial, configurando um acompanhamento efetivo nesse período selecionado como ponto de corte inicial para análises. O segundo atendimento excluiria o prontuário em questão, caso houvesse menção

explícita à não retirada ou não consumo de produto eventualmente prescrito pelo profissional de nutrição, o que configuraria uma total não adesão à terapia médico nutricional.

Um segundo critério de inclusão se prende à existência de resultados de exames disponíveis no prontuário. O primeiro resultado de interesse no presente estudo precisou apresentar data de coleta até 2 meses anterior à data da primeira consulta com nutricionista. Nesse exame precisaria se encontrar uma dosagem sérica de colesterol(total) maior ou igual a 200mg/dl, caso que configuraria um prontuário elegível com quadro de hipercolesterolemia. Alternativa ou conjuntamente uma dosagem sérica de triglicerídeos maior ou igual a 200mg/dl, configuraria um prontuário elegível com quadro de hipertrigliceridemia.

A seguir o prontuário precisaria dispor de exames subseqüentes ao inicial, de forma a permitir o acompanhamento do quadro nos pontos de análise propostos, 3, 6, 12 meses. O critério mínimo de inclusão foi dispor ao menos de um exame que represente o ponto de corte de 3 meses, representado pelo primeiro exame de dosagem sérica de colesterol ou triglicérides subseqüente a 3 meses da data da consulta inicial de nutrição, sendo que esse exame não pode ter sido realizado após um prazo de tolerância de 2 meses do ponto proposto, ou seja, 5 meses posteriores à primeira consulta de nutrição.

Finalmente, o prontuário em questão não pode ter apresentado, no período em questão, ou seja, durante o período em que esteve sob aconselhamento nutricional, registro de estar se submetendo a tratamento médico específico para o quadro de hiperlipidemia.

Satisfeitas essas condições, o prontuário foi selecionado para a amostra.

5.2.2 Amostra na farmácia

Uma vez não havendo um registro informatizado, ou fichas que pré-selecionassem os pacientes que houvessem se submetido ao tratamento com as drogas visadas no presente estudo, pravastatina e bezafibrato, optou-se por uma busca no arquivo morto de receitas na farmácia do CRT. Uma vez o paciente tendo retirado o medicamento na farmácia, a receita é retida e guardada em caixas que são encaminhadas para um depósito. A proposta foi investigar esse depósito em busca de receitas que apontassem a retirada dos medicamentos Cedur(bezafibrato) e Pravacol(pravastatina), identificados pelos nomes comerciais ou pelas substâncias ativas. Como na receita supostamente consta o número do prontuário do paciente em questão, esse número serviria de fonte para requisição dos prontuários com vistas à seleção da amostra.

O depósito em questão apresentava algumas limitações. O material anterior a março de 2001 se encontrava inutilizável. Restavam assim as receitas referentes ao ano de 2001 em diante, acondicionadas em caixas de papelão. Diferentemente da suposição inicial nem todas as receitas estavam identificadas com o número de prontuário, o que impossibilitava o acesso a parte dos prontuários dos pacientes reportados como tendo retirado o medicamento. A não utilização, em nenhuma circunstância, do nome dos pacientes, mesmo como passo intermediário na busca do número do prontuário, imposição de caráter ético(conforme discutido mais a frente) , limitou então o alvo da investigação a receitas que dentro do período de abril a setembro de 2001, apresentassem menção de pedido de retirada dos medicamentos em questão e que estivessem identificadas com o número do prontuário do paciente.

Foram dessa forma selecionados 77 prontuários com menção de retirada de pravastatina e 114 prontuários com menção de retirada de bezafibrato. Esses prontuários foram então investigados e submetidos aos critérios de inclusão.

Esses critérios procuraram guardar homogeneidade com os utilizados com referência aos da nutrição. De início precisavam, em algum registro de consulta médica, apresentar prescrição explícita de pravastatina ou bezafibrato a partir de 1998. A evidência no prontuário, constatada pelas consultas subseqüentes, deve apresentar ao menos uma referência nos 3 meses iniciais do tratamento, de que o mesmo vem sendo seguido, não apresentando menção explícita de adesão nula nesse período. Adicionalmente não deve constar, ao menos nesse período inicial, quer na receita médica, que no registro no prontuário, menção explícita a uma substituição de drogas que tenha sido feita nesse percurso entre a consulta médica e a farmácia. Eventualmente, quando de uma falta de medicamento na farmácia, há menções nos prontuários e nas receitas a substituições de bezafibrato por pravastatina e vice-versa, por exemplo. Embora não sejam a rigor substitutos, ambos podem ser tratados como agentes hipolipemiantes(o são pelo menos em alguns registros de prontuário), havendo alguma possibilidade de intersecção no conjunto dos efeitos dessas drogas. De toda forma, prontuários com tais menções foram excluídos da amostra, bem como aqueles que apresentavam, no período abordado, uso em algum momento de outros fármacos, como genfibrozila(Lopid) ou atorvastatina.

Para ser incluído no estudo o prontuário em não deveria apresentar, no período em questão, registro de que o paciente estivesse sendo atendido concomitantemente pelo serviço de nutrição.

A seguir verificou-se a existência de resultados de exames comprobatórios, de um lado da condição hiperlipêmica e de outro, de um mínimo de possibilidade de acompanhamento da progressão do caso. No limite máximo de 2 meses anteriores à primeira consulta onde há a prescrição do fármaco, deve-se achar um resultado de exame de dosagem de colesterol ou triglicerídeos séricos com valores iguais ou superiores a 200 mg/dl. Os resultados de acompanhamento em 3 , 6 e 12 meses são os primeiros resultados de exames subseqüentes à data da primeira consulta, aplicados os prazos respectivos. Como requisito mínimo, ainda, a existência dentro de um limite máximo de 2 meses do primeiro ponto de acompanhamento, de resultados de exames registrados.

5.3 Formulário de Coleta

No anexo 9.1 é apresentado o formulário utilizado para a coleta das informações necessárias para a confecção do estudo. Formulário simples com a identificação no cabeçalho apenas do número do prontuário, data de abertura do mesmo no serviço, sexo e data de nascimento, conforme instruções do Comitê de Ética em pesquisa do CRT-AIDS, a fim de preservar o caráter anônimo dos dados.

No campo denominado NUTRIÇÃO há espaço para as datas dos atendimentos de caráter nutricional, e a descrição sucinta do que foi realizado, consulta, aconselhamento, exame antropométrico e eventuais prescrições.

No campo EXAMES, as datas e os resultados dos exames de colesterol e triglicerídeos séricos totais, anotados desde a primeira constatação de um quadro de hiperlipidemia.

No campo de OBSERVAÇÕES as anotações de caráter médico, data de consulta, prescrição de hipolipemiantes, e observações de interesse ligadas a eventual não adesão do paciente, falta de medicamento, ou razão para suspensão do tratamento.

5.4 Aspectos Éticos

A preocupação com as possíveis conseqüências deletérias a terceiros deve ser sempre observada em trabalhos de qualquer tipo, mas em especial nos que se assumem como de caráter científico. Mesmo se tratando de estudo de caráter retrospectivo, não envolvendo teste de drogas ou manipulação do tratamento de indivíduos, é de suma importância preservar a privacidade das pessoas que indiretamente contribuíram com dados dos seus prontuários médicos. Assim sendo o presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do CRT-AIDS , que a luz da legislação e dos documentos que instruem as considerações de caráter ético em pesquisas no Brasil, houve por bem autorizar a sua consecução no protocolo no. 31/02..

5.5.Custo eficácia

Custo efetividade é um método de avaliação dos resultados e dos custos envolvidos nas intervenções de saúde simultaneamente. Sua função principal é mostrar o valor relativo de intervenções alternativas no sentido de melhorar as condições de saúde. Contorna um problema freqüentemente apontado em análises de carácter econômico que é a necessidade de se reduzir tanto os custos como os resultados a uma expressão monetária, caso da análise custo-benefício. Couttolenc(1987) considera adequado encarar-se a análise custo-efetividade um título mais geral que abrigaria diversas possibilidades metodológicas, conforme os objetivos das alternativas de saúde testadas e a disponibilidade de dados existente.

Dessa forma, poder-se-ia falar em uma análise custo-eficiência, não focada nos resultados em termo de saúde alcançado mas no dispêndio de recursos e na produção atingida, enxergada pela ótica de quem disponibiliza os serviços. Seria o caso, por exemplo, de se medir o número de atendimentos nutricionais prestados aos pacientes, o número de exames realizados, sem preocupações maiores, em última análise, com o impacto na saúde do paciente.

Um passo além disso consideraria esses impactos, tratando-se então de escolher qual a melhor medida, dentro das possibilidades, que captaria o que se está conseguindo como retorno confrontando-se com os custos, de acordo com os objetivos da iniciativa. Tratar-se-ia de um estudo do tipo custo-eficácia.

Incorporando-se à abordagem anterior elementos qualitativos ligados ao bem-estar da população em questão estaria se caminhando dentro de uma abordagem do tipo custo-utilidade.

Finalmente a incorporação dos aspectos propriamente econômicos, tanto do lado dos custos como dos impactos, quantificando monetariamente as ações e os efeitos, nos levariam a uma análise de custo-benefício.

O presente estudo se fixa numa abordagem custo-eficácia. Como já referido anteriormente, os impactos positivos em termos de redução da morbidade cardiovascular em pacientes HIV-AIDS com quadro de hiperlipidemia carecem de estudos prospectivos que possam informar a magnitude dos benefícios incorridos, até pelo carácter recente do quadro clínico. Os riscos adicionais incorridos por essa população, também não estão disponíveis, até onde foi possível investigar. Torna-se difícil, também, extrapolar informações de carácter populacional, necessárias em estudos que avancem para além do retorno em termos de eficácia clínica.

Isso, sem dúvida, limita o âmbito da análise, visto que a modalidade custo-eficácia se detém em um patamar bastante inferior ao de uma análise custo-efetividade completa. Quanto a esta última, por exemplo, Caro et al(1997) encontrou um valor de US\$ 11.739,00 por ano de vida ganho (forma usual de expressão da análise custo-efetividade) para homens com hipercolesterolemia tratados com pravastatina caso não se descontassem os benefícios a uma taxa de 6% ao ano, hipótese sob a qual o custo por ano de vida ganho se elevaria a US\$29.126,00. Sob essas condições, o decidir-se pela efetividade ou não de um tratamento depende de uma abordagem comparativa, com um outro tratamento disponível, ou então com um padrão que diga qual o valor aceitável, dentro das condições existentes, a se atribuir ao ano de vida ganho, valor abaixo do

qual os tratamentos seriam em tese reputados de custo-efetivos. Existem outros estudos envolvendo a dislipidemia, mas, até onde se encontrou, envolvendo prevenção primária ou secundária de doença coronariana em grupos de pacientes em geral (Johanesson et al 1997, Downs et al 1998), sem a condição de estarem infectados com HIV/AIDS, e com padrões americanos.

No entanto, optou-se por não abdicar de uma análise simultânea dos custos e impactos envolvidos, necessitando-se assim da busca de um indicador de impacto passível de ser coletado nos registros existentes, significativo como indicador da variável em que se busca agir e com significação comparável para ambas as alternativas testadas, como se recomenda quando se decide por uma análise custo-eficácia (Creese e Parker 1994).

5.6. Custos

Ao tentar relacionar os custos e os efeitos de determinadas ações de saúde podemos nos deixar iludir com a aparente simplicidade da noção de custo. Essa aparência não resiste à prova do mais incipiente exercício de atribuir preços aos insumos considerados e à seleção do que e como incluir como insumo relevante na nossa análise.

Lunes(1995) chama atenção para o fato que o custo tem o caráter de uma construção, não se trata de discutir quais os custos seriam os verdadeiros ou os justos. Existiria assim um custo que serve para ser

operacionalizado em determinada circunstância de trabalho, devido às suposições teóricas que assumimos.

No presente trabalho os princípios que nortearam a escolha de quais custos considerar e quais preços atribuir são a de preço de mercado e o custo incremental.

Entre os economistas, a noção aceita como correspondente ao que se pode chamar de custo econômico de um determinado bem ou serviço é a de custo de oportunidade. As definições para tal conceito abundam, mas tomando a de Pindick&Rubinfeld(1994, p.257), à noção de custo de oportunidade corresponde a “os custos associados com as oportunidades deixadas de lado, caso a empresa (ou unidade produtiva) não empregue seus recursos em sua utilização de maior valor”. Fica assim abandonada a tentação de buscar atribuir custos segundo um caráter mais contábil, ligada aos gastos incorridos mais do que propriamente aos custos envolvidos. Adotando-se a idéia de mais do que verificar o que se gastou que tenha deixado registro contábil, adotar-se como posição buscar aqueles valores que mais se aproximariam do real sacrifício de oportunidades incorrido para a condução dos tratamentos propostos. Aplicado ao caso da saúde, no entanto, uma observação rigorosa desse princípio em termos estritamente econômicos implicaria em conhecer-se rigorosamente as alternativas de aplicação dos recursos e, em última análise considerações como escolha de taxas de juros apropriadas para refletir opção pelo mercado financeiro. Enfim, julgou-se avançar demais no economicismo tentar enquadrar ações de cunho social, que não visam lucro, num formato tão rígido.

Nesse sentido a opção que se fez foi pela adoção dos preços de mercado. Especialmente em setores como o da saúde é grande a

discussão quanto à pertinência e à acurácia de uma estratégia de se atribuir preços de mercado aos insumos. É setor marcado por imperfeições que o distanciam de um esquema perfeito de mercado. Conforme o gênero de insumo que se considera, como veremos mais a frente, surgem dúvidas quanto à vigência de um mercado competitivo. Vigoram tabelas de remunerações dos diversos serviços que tem aplicações em alguns âmbitos e não em outros(TUNEP-SUS, Tabela da AMB, Brasíndice, ABCFarma). O caráter público de muitos dos serviços tornam mais sensíveis questões como o diferencial de preços entre os praticados no mercado privado e os com que se trabalha num setor onde vigoram licitações com condições de preço diferenciadas conforme a quantidade envolvida e outros aspectos.

Diversos trabalhos têm mostrado a dificuldade de se atribuir preços de mercado a uma série de itens que a rigor constariam de uma pesquisa exaustiva dos custos incorridos na execução de determinado tratamento

É o caso, por exemplo de toda uma ampla gama de custos ditos fixos, que não podem ser apropriados de forma direta e imediata a cada tratamento individual via uma informação constante em prontuário, por exemplo, mas que necessita de critérios de rateio que definam qual fração apropriar de um determinado custo total a cada ação individualmente. Por exemplo, como atribuir a cada exame realizado o valor das instalações utilizadas, o prédio, o mobiliário, as máquinas utilizadas? Que valor atribuir a esses bens móveis e imóveis de forma a dar uma idéia do real custo para a sociedade do tratamento incorrido? São dificuldades dessa ordem que, em geral, circunscrevem na prática o âmbito dos custos que se decide por coletar em trabalhos desse tipo(Cyrillo et al. 1998, Cordeiro 2001).

Neste estudo, adotou-se o critério do preço de mercado, entendido como o menor preço encontrado dentre as opções de que se dispõem. De

outro lado, o conjunto de insumos se viu reduzido pela adoção do critério de custo incremental.

Isso é possível porque não se trata de auferir o custo do tratamento de um paciente HIV/AIDS portador de hiperlipidemia, mas sim, o custo do tratamento da hiperlipidemia num paciente HIV/AIDS. Assume-se que o paciente em questão já está sob tratamento, no caso bastante intensivo, frequenta o CRT-AIDS com assiduidade e, uma vez constatado o diagnóstico adicional de hiperlipidemia, pode ser sujeito a um conjunto de ações adicionais. O que se busca auferir é o custo incremental desse conjunto de ações em relação a um custo base representado por um paciente que não fosse submetido a essas ações, seguindo em tratamento para HIV/AIDS e suas manifestações.

Estabelecidas essas posições de princípio, buscou-se a atribuição dos preços obedecendo às especificidades de cada um dos insumos envolvidos, conforme se mostra a seguir.

5.6.1 Preços do Serviço de Nutrição

Os serviços profissionais do nutricionista foram valorados pelo menor preço encontrado para o procedimento consulta de nutrição/aconselhamento nutricional encontrado em pesquisa telefônica realizada com nutricionistas que prestam esse serviço na cidade de São Paulo. Os valores são referentes a agosto de 2002.

O paciente em tratamento para HIV/AIDS não frequenta necessariamente um serviço de nutrição, assim caso para lá seja encaminhado incorre numa despesa de transporte até o CRT-AIDS para

comparecer à consulta agendada bem como uma perda de tempo que poderia ser empregado em atividade remunerada, já que a consulta ocorre em horário comercial. A despesa de transporte foi considerada como correspondente a 2 passagens de ônibus aos preços do município de São Paulo. O tempo foi avaliado considerando-se o salário horário médio do pessoal ocupado na cidade de São Paulo (IBGE), tomando-se um tempo de 2 horas envolvido no processo de deslocamento para cada consulta. Em termos ideais haveria de se considerar a real ocupação dos indivíduos selecionados para a amostra, ou informação que se obtivesse para o conjunto dos paciente atendidos, discriminados conforme a sua ocupação. Não sendo disponíveis esses dados, optou-se por considerar o valor médio da cidade de São Paulo. Ambos os valores são referentes a agosto-2002.

Os suplementos nutricionais prescritos tiveram seus preços coletados junto a distribuidoras de produtos Support e Abbot, considerando-se o menor preço para pagamento a vista em agosto de 2002. No caso da Support a distribuidora foi a Nutriport Comercial Ltda. e no caso da Abbot, a P.Castro Ltda.

Quanto aos exames de colesterol total e triglicerídeos foi considerado o menor preço pesquisado num conjunto de laboratórios de análises particulares da cidade de São Paulo em agosto de 2002.

5.6.2 Preços associados ao tratamento médico

O preço das drogas foi cotado em farmácias particulares da cidade de São Paulo, considerando-se o menor preço a vista encontrado para o

Cedur(bezafibrato) e para a pravastatina, essa última já disponível na forma de medicamento genérico. Os preços se referem a agosto de 2002.

Os exames são os mesmos já descritos, com os mesmos preços.

O paciente HIV/AIDS frequenta regularmente(ou deveria fazê-lo) o consultório médico. A constatação de um quadro de hiperlipidemia e a prescrição de medicamentos é em geral feita pelo próprio médico que costuma acompanhar o paciente. Portanto do ponto de vista de custo incremental não se julgou necessária a atribuição de um valor adicional ao custo do tratamento do paciente que não apresenta hiperlipidemia. De maneira similar sendo as consultas previstas no tratamento regular, o paciente não incorre em custos adicionais discerníveis de transporte e tempo perdido pelo fato do médico ter optado por um tratamento medicamentoso para a sua condição hiperlipêmica associada à infecção pelo HIV.

Após a apuração das relações de custo eficácia pelos critérios expostos, julgou-se apropriado testar a variação que se poderia auferir caso houvesse um critério ligeiramente diferente na coleta de preços. Considerar-se-iam então os preços dos exames não mais pelo preço do mercado particular de São Paulo, mas pelos preços de remuneração da tabela TUNEP/SUS. Da mesma forma a consulta de nutrição não seria mais precificada de acordo com o mercado mas com a remuneração horária de um nutricionista pelo tempo médio gasto com cada consulta (15 min)

Os valores correspondentes aos insumos acima descritos estão na tabela abaixo. Quando existe mais de um preço para o mesmo bem(exames, valor da consulta da nutrição), os valores alternativos aos já citados serão usados para análise sensibilidade das razões de custo-eficácia.

Tabela 5.2-Preços de medicamentos/suplementos nutricionais/exames/serviços profissionais, referência agosto/2002

Item	Preço(R\$)	Fabricante/fonte
Pravastatina Sódica 20mg	1,18 p/cp(30cp)	Genérico(Apotex)
Pravastatina Sódica 20mg	1,82 p/cp(30cp)	Pravacol® B-MS
Bezafibrato 200mg	0,94 p/cp(20cp)	Cedur®-Roche
Genfibrozila 600mg	1,48 p/cp(24 cp)	Genérico(Biosintética)
Genfibrozila 600mg	2,43 p/cp(24 cp)	Lopid®(Ache)
Profibra®-lt 300g	28,72	Support-Nutriport
Imunonutril Diet® env.90g	17,33	Support-Nutriport
Plurivitamin®(40X10g)	49,66	Support-Nutriport
Glutamin®(40X10g)	214,16	Support-Nutriport
Trigliceril® fco250ml	27,97	Support-Nutriport
HyperDiet® hiperprotéica 90g	9,04	Support-Nutriport
Hyper Diet Multi Fiber®	13,73	Support-Nutriport
Hepato Diet® env.90g	16,24	Support-Nutriport
Ensure® 237ml	5,93	Abbot-P.Castro
Ensure plus® 237ml	7,00	Abbot-P.Castro
Advera® 237ml	11,35	Abbot-P.Castro

Jevity® 237ml	5,58	Abbot-P.Castro
Osmolite® 1000ml	3,98	Abbot-P.Castro
Exame de Colesterol total	1,85	Tunep/SUS
Exame de Triglicerídeos	3,51	Tunep/SUS
Frações do Colesterol	3,51	Tunep/SUS
Exame de Colesterol Total	21,96	Mercado de SP
Exame de Triglicérides	21,96	Mercado de SP
Remuneração do Nutricionista	25,00	Pesquisa telefônica-São Paulo
Remuneração do Nutricionista	10,44p/h(40h. semanais)	Jornal Folha de SP(mercado)
Tarifa de ônibus - São Paulo	1,40	Município de São Paulo
Salário horário médio do pessoal ocupado – São Paulo	5,93p/h(40 h.semanais)	IBGE

5.7. Medida de Eficácia

Como medida da eficácia do tratamento em questão foi escolhida a redução percentual nas dosagens séricas de colesterol total e triglicerídeos. Schulman et al(1990), numa meta-análise de muitos estudos particulares mostra que essa unidade é a referência para se julgar a eficácia de um tratamento hipolipêmico, contornando alguns problemas de outras abordagens, como os diferentes níveis de hiperlipidemia com que se trabalha. Todos os trabalhos consultados adotam essa redução percentual como medida de efetividade do tratamento a que se submete um paciente para redução dos níveis séricos de lipídios.

De outra parte essa medida se encaixa no objetivo de tentar apurar a eficácia de cada alternativa adotada dentro de uma abordagem que não se propõe, ou melhor não encontrou meios de tentar extrapolar os benefícios de uma redução nas concentrações para os perfis de mortalidade e morbidade dessa população.

6.Resultados

6.1 Descrição das amostras

A tabela 6.1 resume as características dos grupos de amostra selecionados com hipercolesterolemia.

Tabela 6.1- Características dos grupos de amostra selecionados com colesterol sérico maior que 200 mg/dL, conforme o tratamento realizado

Grupo	N	Homens	Mulheres	Idade MÉDIA(dp)
Pravastatina	47	32	15	43,51(10,57)
Nutrição Col.	60	39	21	40,27(8,65)

O grupo que recebeu tratamento com pravastatina, adotou uma dosagem inicial de 20mg, eventualmente alterada após o 3ºmês de tratamento.

A tabela 6.2 resume as características dos grupos de amostra selecionados com hipertrigliceridemia.

Tabela 6.2- Características dos grupos de amostra selecionados com triglicérides séricos maior que 200 mg/dL, conforme o tratamento realizado

Grupo	N	Homens	Mulheres	Idade MÉDIA-(dp)
Bezafibrato	69	58	11	44,91(8,54)
Nutrição Trig.	57	43	14	48,86(8,83)

O grupo que recebeu tratamento com bezafibrato, adotou uma dosagem inicial de 600mg, eventualmente alterada após o 3ºmês de tratamento.

6.2-Abordagem medicamentosa (pravastatina) e aconselhamento nutricional

Na tabela 6.3 abaixo estão os resultados com as amostras submetidas a tratamento com pravastatina(20mg) e aconselhamento nutricional e as repercussões nas dosagens séricas de colesterol.

Tabela 6.3- Dobagens sérias de colesterol inicial, eficácia do tratamento nos diversos períodos.

		Pravastatina N=47	Aconselh.Nutricio nal N=60
Dosagem		271,3 mg/dl(56,4)	262,4 mg/dl (60,0)
Inicial(Md/DP)			
Dosagem Após	3 meses	229,3 mg/dl (47,3) p=0,00009	221,4 mg/dl (38,5) p=0,00001
	6 meses	234,0 mg/dl (46,7) p=0,0016	234,9 mg/dl (51,7) p=0,0055
	12 meses	240,0 mg/dl (47,6) p=0,0000326	230,4 mg/dl (55,4) p=0,0019
Redução na Dosagem	3 meses	42,0 mg/dl (15,5%)	40,9 mg/dl (15,6%)
	6 meses	37,2 mg/dl (13,7%)	27,4 mg/dl (10,4%)
	12 meses	31,3 mg/dl (11,3%)	32,0 mg/dl (12,2%)

Inicialmente, repare-se que a dosagem inicial de colesterol no grupo submetido a tratamento médico é apenas cerca de 4% superior ao do grupo que se submeteu a tratamento nutricional. Isso torna a comparabilidade quanto a eficácia do tratamento menos problemática do que se a diferença fosse mais significativa.

Os resultados colhidos após 3, 6 e 12 meses foram todos significativos do ponto de vista estatístico, ao nível de 5%.

Os resultados do ponto de vista de eficácia mais expressivos foram os obtidos após 3 meses de acompanhamento, onde as abordagens medicamentosa e nutricional conseguiram uma redução média de, respectivamente 15,5% e 15,6% nas dosagens séricas de colesterol total . Essas reduções se encontram dentro da faixa de variação encontrada em vários estudos sobre a ação das estatinas.

Moyle et al.(2001) encontraram uma diminuição de 17% na taxa de colesterol com o uso de pravastatina em pacientes HIV/AIDS, e um resultado significativamente idêntico com o uso apenas de um aconselhamento nutricional. Barrios et al (2002)encontraram redução significativa de 11% em 3 meses na taxa de colesterol sérico numa amostra de 58 pacientes aderentes a um aconselhamento nutricional. O percentual de boa adesão conseguido em relação à amostra inicial, no entanto foi da ordem de 30%. Naqueles com adesão considerada insuficiente a redução não foi significativa.

Calza et al(2002), numa amostra de 22 pacientes encontrou uma redução de 30% na dosagem de colesterol, ao final de um período de 1 ano, com pacientes que haviam recebido aconselhamento nutricional e sobre atividade física por 6 meses prévios ao tratamento médico.

Os pontos de corte de 6 e 12 meses apresentaram resultado mais modesto, conforme a literatura ligada a problemas de adesão ao tratamento. Recorde-se que o critério de inclusão buscava garantir os 3 primeiros meses a um padrão de adesão, ao menos em termos formais de consultas e retiradas de medicamentos considerado aceitável.

No que toca aos custos do tratamento da alteração do colesterol com pravastatina e apenas com orientação nutricional, as tabelas 6.4 e 6.5 abaixo resumem os resultados encontrados. Os custos totais e por item se referem aos incorridos ao longo do período em questão.

Tabela 6.4 Custos totais e por item de custo do tratamento com pravastatina nos períodos de 3, 6, 12 meses.

Período	Custo total(R\$)	Medicação(R\$)	Exames(R\$)
3 meses	147,11	103,19	43,92
6 meses	235,34	169,46	65,88
12 meses	341,03	231,23	109,80

Tabela 6.5 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipercolesterolemia.

	3 meses(R\$)	6 meses(R\$)	12 meses(R\$)
Custo total	181,20	244,64	308,93
Consulta de nutrição	47,20	58,75	66,67
Suplementos(profibra)	27,76	34,46	40,21
Suplementos(outros)	34,47	51,10	53,15
Exames	43,92	65,88	109,80
Custo do tempo do paciente	22,53	27,87	31,63
Custo do deslocamento	5,32	6,58	7,47

Percebe-se que no período inicial, de 3 meses os custos com a opção nutricional superam o da medicamentosa (R\$181,20 contra

R\$147,11, um excedente de 23,17%) no valor médio de R\$34,09. Sendo os exames um valor fixo em ambos os casos, dada a regularidade da programação dos mesmos no centro e aos critérios de inclusão no estudo é a fonte variada de custos da opção nutricional que mais do que alcança o valor da medicação, único item restante na opção medicamentosa.

Com o passar do tempo, a manutenção da medicação vai se revelando mais custosa, com o uso menos intensivo de consultas e suplementos nutricionais aliado a problemas de adesão sendo suplantado pela utilização da medicação, também sujeita a problemas de adesão. Ao final de 12 meses o diferencial era de 10,3% a mais no custo do tratamento com pravastatina.

Como mencionado na seção relativa aos procedimentos metodológicos optou-se por uma segunda simulação quanto a custos adotando-se fundamentalmente preços diferentes para a valoração da consulta de nutrição (tempo do nutricionista ao invés de valor da consulta no mercado privado), exames (valor da tabela do SUS ao invés de valor no mercado privado) e suplementos nutricionais(preços possíveis em licitação pública ao invés de valor no mercado privado). Esses preços recebem doravante o nome de custos do setor público, no sentido de que a inspiração foi aproximar os valores dos gastos incorridos por uma unidade de saúde pública.

Assumindo-se esses novos preços os custos se distribuem conforme o exposto nas tabelas 8.6 e 8.7.

Tabela 6.6 Custos totais e por item de custo do tratamento com pravastatina nos períodos de 3, 6, 12 meses, adotando-se critérios do setor público.

Período	Custo total(R\$)	Medicação(R\$)	Exames(R\$)
---------	------------------	----------------	-------------

3 meses	106,88	103,18	3,70
6 meses	175,01	169,46	5,55
12 meses	240,48	231,23	9,25

Tabela 6.7 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipercolesterolemia, adotando-se critérios do setor público.

	3 meses(R\$)	6 meses(R\$)	12 meses(R\$)
Custo total	67,49	88,91	102,03
Consulta de nutrição	4,96	6,13	6,96
Suplementos(profibra)	13,83	17,23	20,10
Suplementos(outros)	17,15	25,55	26,62
Exames	3,70	5,55	9,25
Custo do tempo do paciente	22,53	27,87	31,63
Custo do deslocamento	5,32	6,58	7,47

Com esse novo critério quanto aos preços a comparação dos custos se altera fortemente. A opção nutricional se barateia mais intensamente tornando-se significativamente mais barata que a medicamentosa, visto essa contar com o preço do seu insumo principal, a medicação inalterada, na medida em que não se encontrou embasamento para a adoção de um outro preço que não o de mercado da pravastatina genérica. A diferença é da ordem de 50% entre as duas abordagens aos 3 meses (R\$104,88 e

R\$67,49, 55,4%) chegando até o patamar acima dos 100% ao fim de 12 meses (R\$240,48 e R\$102,03, 135,7%).

6.3 Abordagem Medicamentosa(bezafibrato) e aconselhamento nutricional

Na tabela 6.8 abaixo estão os resultados com as amostras submetidas a tratamento com bezafibrato(600mg) e aconselhamento nutricional e as repercussões nas dosagens séricas de triglicérides.

Tabela 6.8- Dosagens séricas de triglicérides iniciais, eficácia do tratamento nos diversos períodos.

		Bezafibrato	Aconselh.Nutricional
		N=69	N=57
Dosagem Inicial(Md/DP)		701,3mg/dl(642,1)	506,52 mg/dl (581,72)
Dosagem Após	3 meses	389,1 mg/dl (353,7) p=0,0003	323,8 mg/dl (243,85) 0,0160
	6 meses	429,4 mg/dl (676,8) p=0,0208	374,1 mg/dl (331,2) 0,0738
	12 meses	311,3 mg/dl (179,5) p=0,00006	321,1 mg/dl (191,1) p=0,0131
Redução na	3 meses	312,2mg/dl (44,5%)	182,7 mg/dl (36,1%)
Dosagem	6 meses	271,8mg/dl (38,8%)	132,4 mg/dl (26,1%)
	12 meses	390,0mg/dl (55,6%)	185,5 mg/dl (36,6%)

Diferentemente do caso anterior, aqui a amostra de hipertrigliceridêmicos submetidos a um tratamento medicamentoso apresenta uma dosagem sérica inicial significativamente superior , da ordem de 40%(701,3mg/dL contra 506,5, 38,5%) em relação ao grupo em aconselhamento nutricional apenas. São aqueles, assim, portadores de

uma hipertrigliceridemia média significativamente mais acentuada, o que faz sentido uma vez terem sido submetidos a tratamento médico, supostamente mais agressivo. Como foi adotada a medida de eficácia proposta por Schulman et al(1990), como já referido, que leva em conta a variação percentual nas dosagens séricas, parte do inconveniente dessa discrepância são contornados, mas de toda forma, é algo a se tomar em conta.

Com exceção do resultado do aconselhamento nutricional após 6 meses, os demais resultados se revelaram significativos do ponto de vista estatístico, ao nível de 5%.

A maior eficácia foi verificada ao final do período de 12 meses, 55,6% para a abordagem medicamentosa e 36,6% para a abordagem nutricional, de forma que ao final desse período, partindo de dosagens bastante diferentes, as médias se aproximam significativamente (311,3 g/dL e 321,1 g/dL respectivamente, diferença de 3,1%).

Calza et al(2002) encontrou, para o caso específico do bezafibrato, numa amostra de 27 pacientes, uma redução de 40% na dosagem de triglicérides após 1 ano de tratamento. Miller et al(2001), encontrou uma redução de 21% na dosagem de triglicérides com o uso de fibrato numa amostra de pacientes HIV/AIDS. Mesmo em pacientes não infectados, o efeito redutor se situa na faixa de 20 a 50 % na dosagem de triglicérides, na variedade dos estudos(Cleeman 2001).

Barrios et al(2002) encontraram após 3 e 6 meses uma redução de 12% e 23%, respectivamente, na dosagem sérica de triglicérides em pacientes com adesão considerada boa, uma amostra de 52 pacientes no primeiro e 36 no segundo. Entre os considerados como adesão insuficiente essas reduções foram de, respectivamente 2% e 9%.

Quanto aos custos das abordagens, estes se distribuíram conforme as tabelas 6.9 e 6.10 seguintes:

Tabela 6.9 Custos totais e por item de custo do tratamento com bezafibrato nos períodos de 3, 6, 12 meses.

Período	Custo total(R\$)	Medicação(R\$)	Exames(R\$)
3 meses	292,81	248,89	43,92
6 meses	493,78	427,90	65,88
12 meses	684,83	575,03	109,80

Tabela 6.10 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipertrigliceridemia.

	3 meses(R\$)	6 meses(R\$)	12 meses(R\$)
Custo total	165,21	232,56	306,79
Consulta de nutrição	39,04	57,46	67,98
Suplementos(profibra)	25,19	32,75	40,81
Suplementos(outros)	34,17	42,77	48,34
Exames	43,92	65,88	109,80
Custo do tempo do paciente	18,52	27,26	32,25
Custo do deslocamento	4,37	6,44	7,61

Os custos absolutos da opção nutricional se mantiveram mais reduzidos durante todo o período, com o diferencial se ampliando no

primeiro ponto de controle, 3 meses, da faixa de 70% (R\$292,51 e 165,21, 77%), para 120% (R\$684,83 e R\$306,79 , 123,22%).

Da mesma forma como anteriormente foi feita uma simulação com outros preços, seguindo os critérios alternativos já expostos. Os resultados estão sintetizados nas tabelas 6.11 e 6.12 abaixo.

Tabela 6.11 Custos totais e por item de custo do tratamento com bezafibrato nos períodos de 3, 6, 12 meses, adotando-se critérios do setor público.

Período	Custo total(R\$)	Medicação(R\$)	Exames(R\$)
3 meses	255,91	248,89	7,02
6 meses	438,43	427,90	10,53
12 meses	592,58	575,03	17,55

Tabela 6.12 Custos totais e por item de custo da abordagem nutricional no tratamento de hipertrigliceridemia, adotando-se critérios do setor público.

	3 meses(R\$)	6 meses(R\$)	12 meses(R\$)
Custo total	76,26	104,36	129,49
Consulta de nutrição	4,08	6,00	7,10
Suplementos(profibra)	25,19	32,75	40,81
Suplementos(outros)	16,98	21,38	24,17
Exames	7,02	10,53	17,55
Custo do tempo do paciente	18,52	27,26	32,25
Custo do deslocamento	4,37	6,44	7,61

Assim como no caso anterior, o efeito de redução de preços se faz sentir especialmente nos componentes da abordagem nutricional, o que amplia ainda mais o diferencial de preço em relação à abordagem medicamentosa. Com esse critério, o diferencial varia numa faixa de 235%(R\$255,91 e R\$76,26) aos 3 meses até 357,6% aos 12 meses(R\$592,58 e R\$129,49).

6.4 Razões de custo eficácia

Estabelecidos os indicadores de custo e de eficácia, o passo seguinte é calcular-se a razão de custo eficácia para cada uma das alternativas nos diferentes períodos.

Sendo:

C= custo da alternativa em reais por período, e

E=redução percentual na dosagem sérica ao final de cada período,

Temos

$R=C/E$, custo em reais por período por ponto percentual de redução na dosagem sérica da alternativa.

Calculando-se os valores para os preços de mercado, temos nas tabela 6.13 e 6.14:

Tabela 6.13- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem nutricional nos diferentes períodos a preços de mercado.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	181,20	15,6	11,61
6 meses	244,64	10,4	23,52
12 meses	308,93	12,2	25,32

Tabela 6.14- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços de mercado.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	147,11	15,5	9,49
6 meses	235,34	13,7	17,18
12 meses	341,03	11,3	30,20

Percebe-se que os valores de custo-eficácia são menores na abordagem medicamentosa nos períodos de 3 e 6 meses, e na nutricional no de 12 meses. Por outro lado, considerando a segunda opção de preços com que vimos trabalhando, a situação se altera, conforme observado nas tabelas 6.15 e 6.16 abaixo.

Tabela 6.15- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem nutricional nos diferentes períodos com preços do setor público.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	67,49	15,6	4,32
6 meses	88,91	10,4	8,55
12 meses	102,03	12,2	8,36

Tabela 6.16- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de colesterol e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços do setor público.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	104,88	15,5	6,90
6 meses	175,01	13,7	12,77
12 meses	240,48	11,3	21,28

Com essa alteração do critério de atribuição de preços a alternativa nutricional torna-se mais custo eficaz em todos os períodos, visto que a sua razão custo-eficácia é sistematicamente menor.

No caso do bezafibrato e da repercussão nas taxas de triglicérides, os resultados são apresentados nas tabelas 6.17 e 6.18 abaixo.

Tabela 6.17- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem nutricional nos diferentes períodos a preços de mercado.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	165,21	36,1	4,57
6 meses	232,56	26,1	8,91
12 meses	306,79	36,6	8,38

Tabela 6.18- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços de mercado.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	292,81	44,5	6,58
6 meses	493,78	38,8	12,73
12 meses	684,83	55,6	12,32

Verifica-se que a abordagem nutricional se revela mais custo eficaz em todos os períodos selecionados. Adotando-se o segundo critério de preços, o quadro se torna o descrito nas tabelas 6.19 e 6.20 abaixo dispostas.

Tabela 6.19- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem nutricional nos diferentes períodos com preços do setor público.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	76,26	36,1	2,11
6 meses	104,36	26,1	4,00
12 meses	129,49	36,6	3,54

Tabela 6.20- Custo total, redução percentual na dosagem sérica de triglicérides e razão custo eficácia da abordagem medicamentosa nos diferentes períodos a preços do setor público.

	Custo total(R\$)	Redução percentual	Razão C/E
3 meses	255,91	44,5	5,75
6 meses	438,43	38,8	11,30
12 meses	592,58	55,6	10,66

Novamente a alternativa nutricional apresenta todas as razões custo-eficácia menores.

7. Conclusão e Recomendações

Nunca é demais reafirmar que nenhum estudo, e em especial os de carácter económico poderia ter a pretensão de recomendar uma abordagem em detrimento da outra. Em primeiro lugar porque está assente tanto no NCEP como na diretriz brasileira sobre o assunto de que não se tratam de abordagens em nenhuma medida competitivas ou excludentes, ao contrário são complementares. Em segundo lugar qualquer estudo particular apresenta limitações numerosas de várias ordens, as quais espero já ter explicitado em boa parte, referentes por exemplo a composição e extensão da amostra, acompanhamento no tempo, atribuição de custos, de forma que mesmo uma análise de muitos estudos serve sempre mais para iluminar uma questão um pouco mais, mas longe está de se arvorar qualquer papel decisório.

Apesar disso, o presente estudo sugere que não se deve minimizar o papel reservado a um aconselhamento de carácter nutricional, na verdade indo além da dieta, tentando interferir em questões comportamentais mais amplas, no manejo da dislipidemia. Em especial quanto as dosagens de colesterol total, onde os dados se revelaram mais comparáveis, os efeitos foram similares ao da administração de drogas a um custo menor. Como primeira recomendação pode ficar assim, o recado de que talvez valha a pena intensificar os esforços de aconselhamento dietético e comportamental, já intuitivamente tão importante para uma parcela da população marcada por problemas sociais de toda ordem.

Se, como já referido, boa parte das limitações do estudo já foram apontadas, restam algumas questões não apontadas que merecem menção e que sugerem algumas medidas que poderiam ser adotadas para enfrentá-las.

A questão da adesão a ambas as abordagens não mereceu um tratamento a altura que mereceria. Por que de um número relativamente grande de pacientes inicialmente selecionados ficou-se com amostras pequenas para uma análise após 3 meses?

Barrios et al(2002) destaca a importância de se enfrentar a baixa adesão de iniciativas que visem a alterar, aperfeiçoar hábitos alimentares e de vida em geral. Trata-se de desafio formidável para o qual não existem respostas mesmos em sociedades mais ricas. Que dizer de um meio em que falta às vezes acesso a água de qualidade razoável para a dissolução de um determinado produto, suplemento nutricional, módulo, precisando-se optar por outro, que acaba sendo mais caro, quando disponível?

A medicação hipolipemiante também enfrenta os seus desafios de adesão. Como convencer um paciente já sobrecarregado com esquemas terapêuticos complexos a adicionar uma nova medicação, cujos efeitos benéficos para se manifestarem muitas vezes demandam uso prolongado, eventualmente com repercussões metabólicas indesejadas ou incômodas? De outra parte houve momentos onde a suspensão ou alteração do tratamento se deveu à falta da medicação disponível na farmácia. Em se tratando de medicação reconhecidamente cara para nossos padrões a aquisição privada se revela inviável.

Enfim, não basta a extensão quantitativa de uma abordagem, qualquer que seja ela, se não se atentar para o aspecto qualitativo de seguimento, combate ao abandono de tratamento, estratégias de reforço de adesão, atenção a aspectos logísticos. Tudo isso representa mais custos.

Nesse sentido, estudos recentes tem incentivado o enfrentamento da problemática da dislipidemia nos pacientes HIV/AIDS, o que talvez justifique um maior investimento na questão. Tanto a constatação de um

risco mais elevado de infarto do miocárdio associado, a recomendação de se considerar a alteração da medicação no sentido de buscar menos efeito deletério, a busca de novas drogas, como o atazanavir(Haas et al 2002), com provável efeito mais reduzido sobre os perfis lipídicos, são sintoma de que essa questão vem ganhando uma centralidade maior no tratamento.

Se assim é, vale a pena enfrentar algumas questões que ficaram pendentes no presente estudo. Avaliações internacionais chegam a apontar mais de 50% de pacientes HIV/AIDS com alterações lipídicas relevantes. Não me foi possível levantar esse número para o CRT, mas o tamanho das amostras, mesmo as iniciais, indicam que os que tem passado por algum tipo de tratamento são uma fração distante desse valor. Cumpriria atentar mais para essa questão e titubear menos em encaminhar alguma ação inicial de tentativa de controle.

Outro aspecto que merece um aperfeiçoamento se prende aos exames. Foi referido que o próprio exame de colesterol total e triglicérides era praticamente inexistente até 98, tornando-se de rotina a partir de então. Pois bem, os exames de LDL e HDL colesterol são importantes, como se constata nos consensos de avaliação e tratamento, para encaminhar decisões, avaliar riscos. No presente estudo, optou-se pelo colesterol total porque esse era o exame disponível em quantidades minimamente satisfatórias. Mas seria importante que se generalizasse a análise das frações referidas. A partir de 2001 já se encontram um ou outro resultado, mas até o final do estudo(meados de 2002), não se verificava nada próximo de uma generalização. De novo a recomendação acaba por significar mais custos para o centro.

O próprio elogio implícito aqui presente ao serviço de nutrição enseja recomendações de aperfeiçoamento. Para fins de pesquisa, certamente, mas acredito que também com finalidades de atendimento ao paciente,

uma maior formalização das estratégias adotadas, de forma que se pudesse ultrapassar o estágio do aconselhamento nutricional genérico, com o que aqui se deparou, para uma etapa mais científica por assim se dizer, com informações sobre a composição de dietas, o seu valor calórico, etc, como em geral se constata nos bons trabalhos sobre nutrição sobre o tema (só a título de exemplo Rivellese et al 1994) permitiria perseguir informações sobre o custo das alterações da dieta do paciente. Para o pesquisador, seria ótimo, sei que para a realidade dos centros de atendimento, se aproxima da impossibilidade prática.

Para saber se esses custos e esforços adicionais compensam, mais estudos de custo se fariam mister. De preferência estudos de custo efetividade que ultrapassassem os limites impostos neste trabalho, os de um incipiente custo-eficácia. Para tanto, necessita-se de mais informações, inclusive de carácter populacional, que informassem dos riscos específicos para a população HIV/AIDS das alterações hiperlipidêmicas, os riscos envolvidos de doença cardiovascular, estudos prospectivos, randomizados que pudessem informar melhor os tomadores de decisão. Tudo isso demanda tempo, variável especialmente desafiadora num ambiente de uma epidemia que vem se revelando mutante, com fronteiras de conhecimento e tratamento se deslocando velozmente, transformando verdades de um ano em dúvidas no ano seguinte e fatos superados no subsequente. Demanda, também e de novo, investimento no setor de pesquisa, num ambiente de recursos escassos onde muitas vezes esses recursos tem de competir com as necessidades do atendimento direto. Mas se não fizermos esses investimentos em pesquisa, em avaliação teremos que esperar que outros países os façam por nós, obedecendo a agendas e prioridades que podem muito bem não ser as nossas.

8.Bibliografia

Ahrens, E.H., Jr.- Nutritional factors and serum lipid levels, American Journal of Medicine, 23, 928, 1957.

American Heart Association- 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association, 2000.

Alberts A.W. HMG-CoA reductase inhibitors- The development. Atheroscl Rev 1988;18:123-131.

Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. JAMA 1987;257:2176-2180.

Anderson J.W., Johnstone, B.M., and Cook-Newell, et al. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995; 333(5): 276-82.

Austin MA, King MC, Vranizan KM et al. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation 1990;82:495-506.

Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 1996; 275:128-33.

Barrios, A, Blanco F., Garcia-Benayas T. et al, Effect of dietary intervention on highly active anti-retroviral therapy. AIDS 2002; 16:2079-2081.

Batlouni, M. Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronária, Arquivo Brasileiro de Cardiologia, 68(1), 55-63 , 1997.

Beynen AC, Katan MB. Reproducibility of the variations between humans in response of serum cholesterol to cessation of egg consumption. *Atherosclerosis* 1985; 57: 19-31.

Bierman , E.L. e Porte, D.,Jr., Carbohydrate intolerance and lipemia, *Annals of Internal Medicine*, 68, 926, 1968.

Bloch K. Biological synthesis of cholesterol. *Science* 1965;150:19-28.

Bradford RH, Shear CL, Chremos AN et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;151:43-49.

Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al. Effects of therapy with cholestiramine on progression of coronary arteriosclerosis: Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984;289: 220-223.

Brewer HB, Santamarina-Fojo S, Hoeg JM. Molecular biology of the lipoprotein and apolipoproteins and their role in atherosclerosis. In: Roberts R, ed. *Molecular basis of cardiology*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1993: 422

Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.

Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor concept: Clinical and therapeutic implications. *Atherosc Rev* 1988;18:85-94.

Burkitt, DP, Walker ARP, Painter NS. Dietary fiber and disease. *JAMA* 1974, 29 : 1068-1074.

Calza L, Manfredi R, Chiodo F. -Pravastatin, atorvastatin, bezafibrate, and fenofibrate in the treatment of highly active antiretroviral therapy-associated hyperlipidemia in HIV-infected patients. Programa e abstracts da 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Setembro 27-30, 2002; San Diego, California. Abstract H-1932.

Cambien F, Jacqueson A, Richard JL et al. Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects? The Paris prospective study. *Am J Epidemiol* 1986;124:624-632.

Campos H, Blijlevens E, McNamara JR. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1410-1419.

Caro J, Klittich W, McGuire A et al. West of Scotland Coronary Prevention Study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *BMJ*, 1997 pre-315:1577-82

Carr A, Cooper DA- Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356:1423-30.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12:F51-8.

Carroll, K.K e Hamilton, R.M.G., Effects of dietary protein and carbohydrate on plasma cholesterol levels in relation to atherosclerosis, *Food Science*, 40, 118, 1975.

Castelli WP. The triglycerides issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-437.

Castelli WP, Garrison RJ, Wilso PWF et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Heart Study. JAMA 1986; 256:2835-2838.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents MMWR 1998;47(RR-5):1-82.

Cleeman, J.I.- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detectio, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), in JAMA, May 2001, 285 2486-2497.

Colditz, G.A., Branch, L.G., Lipnick, R.J., Rosner, B., e Hennekens, C.H., Moderate alcohol and decreased cardiovascular mortality in an elderly cohort, American Heart Journal, 109, 886-889, 1985.

Conn, E.E., Stumpf, P.K.- Introdução à bioquímica. São Paulo, Edgar Blucher, 1980.

Cordeiro, B.C.-Custos diretos envolvidos na terapia anti-retroviral no município de Itajaí(SC), no período 1996-1998. Dissertação de mestrado, Faculdade de Saúde Pública-USP, 2001.

Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. JAMA 1975; 231: 360-81.

Couttolenc, BF- O papel da análise custo-efetividade no processo decisório em saúde: o caso do sub-programa de controle da hanseníase. 1987. Dissertação de mestrado.

Creese, A e Parker, D.(edits.)- Cost Analysis em Primary Health Care: a training manual for programme managers, Genebra, WHO, 1994.

Criqui MH, Heiss G, Cohn R et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993;328:1220-1225.

Cullen, P Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *American Journal of Cardiology*, 2000 86(9) 943-949.

Cyrillo, D.C., Aguirre, B., Paulani, L. et al- Custos diretos do Tratamento da AIDS no Brasil, FIPE-SP, 1998.

da Luz PL, Laurindo FR. Radicais livres e antioxidantes em doenças cardiovasculares. *Farmacol Terap Cardiovasc* 1999; 31: 551-66.

Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8:1-21.

Dawber, T.R., Nickerson, R.J., Brand, F.N. e Pool, J. Eggs vs. Serum cholesterol and coronary heart disease, *American Journal of Clinical Nutrition*, 36, 617, 1982.

de Lorgeril M, Salen P, Martin J-L et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1103-1108.

Defesche JC, Pricker KL, Hayden MR, Van den Ende AE, Kastelein JJP. Familial defective apolipoprotein B100 is clinically indistinguishable from familial hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2349-56.

Diamant J, Forti N, Giannini SD. Fibratos: semelhanças e diferenças. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1999; 1: 83-91.

Downs J, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels, *JAMA*-1998, 279:1615-22

Dujovne CA. New lipid lowering drugs and new effects of old drugs. Curr Opin Lipidol 1997; 8: 362-68.

Ericsson C.G, Hamsten A, Nilsson J et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996;347:849-853

Fichtenbaum C, Gerber J, Rosencranz S, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Proceedings of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco: February, 2000 (abstract LB6), on-line.

Finzi D, Blankson J, Siciliano JD et al- Latent infection of CD4+T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-I, even in patients on effective combination therapy. Nature Medicine, 1999, 5:5, 512-517.

Friis-Moller N, Weber R, Darmino M A et al. Exposure to HAART is associated with an increased risk of myocardial infarction. The D:A:D Study, 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 10-14, 2003, Boston, Massachusetts. Abstract 130.

Gaziano JM, Hennekens CH, Godfried SL, et al. Type of alcoholic beverage and risk of myocardial infarction. Am J Cardiol 1999; 83: 52-7.

Geleko, SM e Zuwallack- Treatment of Hyperlipidemia in HIV-infected Patients, Am J-Health-Syst Pharm , 2001 58(7) 604-617.

Gertler , M.M., Garn, S.M, and White, P.D>, Serum cholesterol and coronary artery disease, Circulation, 2, 696, 1950.

Ginsberg HN. Is hyperlipidemia a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A simple question with a complicated answer. Ann Intern Med. 1997; 126:912-4.

Ginsberg HN, Goldberg IJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, op cit. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed New York, NY: McGraw-Hill Inc; 1998

Grundey SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease. Arch Intern Med 1992;152:28-34.

Grundey SM, Mock HYI, Zeck L et al. The influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. J Lipid Res 1981;26:1464-1475.

Gotto AM, Pownall HJ, Havel RJ. Introduction to the plasma lipoproteins. En: Segrest JP, Albers JJ, ed. Methods in enzymology. Londres: Academic Press, 1986;3-41.

Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hyperecholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 1995: 1981-2030.

Glueck CJ, Ford S, Scheel D et al. Colestipol and cholestiramine resin. Comparative effects in familial type II hyperlipoproteinemia. JAMA 1972;222:678-681.

Gordon,DJ, HDL and CHD: an epidemiological perspective. J Drug Dev 1990; 3(supl.) 11-17.

Haas DN, Zala C, Schader S et al- Atazanavir plus saquinavir once daily favorably affects total cholesterol, fasting trygliceride and fasting LDL

cholesterol in Patients failing prior therapy, 9th.Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Seattle, Feb-24-28, 2002.

Halbert JA, Silagy RW, Finucane P et al. Exercise training and blood lipids in Hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 1999, 53(7), 514-22

Hamilton RL Williams MC, Fielding CJ et al. Discoidal bilayer structure of nascent high-density lipoproteins from perfused rat liver. *J Clin Invest* 1976;58:667-680.

Hegsted, D.M., McGandy, R.B., Myers, M.L., and Stare, F.J., Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man, *American Journal of Clinical Nutrition.*, 17, 281, 1965.

Hegsted, D.M., Ausman, L.M., Johnson, J.A., and Dallal, G.E., Dietary fat and serum lipids: an evaluation of the experimental data, *American Journal of Clinical Nutrition*, 57, 875, 1993.

Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Atorvastatin and Gemfibrozil for protease inhibitor-related lipid abnormalitis. *Lancet* 1998; 352:1031.

Hertog MG, et al. Dietary antioxidants flavonoids and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.

Hewitt, RG, Shelton, MJ e Esch, LD- Gemfibrozil effectively lowers protease inhibitor-associated hypertriglyceridemia in HIV-1-positive patients. *AIDS.* 1999; 13:868-9.

Higuchi ML, Sambiase N, Palomino S, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured atherosclerotic plaques. *Braz J Med Biol Res* 2000; 9: 1023-6.

Hokanson JE, Krauss RM, Albers JJ et al. LDL physical and chemical properties in familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:452-459.

Holmes, W.L., Rubel, G.B., and Hood, S.S., Comparison of the effect of dietary meat versus dietary soybean protein on plasma lipids of hyperlipidemic individuals, *Atherosclerosis*, 36, 379, 1980.

Huang Y, von Eckardstein A, Assman G. Cell-derived unesterified cholesterol cycles between different HDLs and LDL for its effective esterification in plasma. *Arterioscler Thromb* 1993;13:445-458.

Hulley , S.B., Walsh, J.M.B., e Newman, T.B., Health Policy on Blood Cholesterol. Time to change directions, *Circulation*, 86, 1026, 1992.

Hunninghake DB. Clinical perspectives in blood lipids. 2. Lipoprotein metabolism. Londres: Current Medical Literature, 1988:42.

Illingworth DR. Lipid lowering drugs: an overview of indications and optimum therapeutic use. *Drugs* 1987;33:259-279

Illingworth DR. Drug therapy of hypercholesterolemia. *Clin Chem* 1988;34:123B-132B

Iunes, RF. A concepção econômica de custos. In: Piola SF, Vianna SM (orgs), *Economia da Saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde*. Brasília: IPEA, 1995, 227-47.

Johanesson M, Johnson B, Kjekshus J et al. Cost-effectiveness of simvastatin to lower cholesterol levels in 160 patients with coronary heart disease. *New Engl J Med* 1997; 336, 332-6.

Kannel W. B. Hypertension and other risk factors in coronary heart disease. *Am Heart J* 1987;114:918-925.

Kesaniemi YA, Grundy SM. Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *JAMA* 1984;251:2241-2246.

Keys A, Aravanis C, van Buchem FSP et al. The diet and all-causes death rate in the Seven Countries Study. *Lancet* 1981;2:1127-1135.

Knopp, RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999; 341:498-510.

Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low-density lipoprotein in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23:97-104.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-99.

Kritchevsky, D.- Cholesterol and Cardiovascular Disease: How can nutrition help? p.89-112 In Bronner, F. (edit.)- *Nutrition and Health: Topics and Controversies*, Boca Raton CRC Press 1995

Kritchevsky, D- Trans unsaturated fat and atherosclerosis, in *Edible Fats and Oils Processing: Basic Principles and Modern Practice*, Erikson, D., Ed., AOCS Press, Champaign, Illinois, 1990, 26.

Kromhout D, Feskens EJ, Bowles CH, et al. The protective effect of a small amount of fish on coronary heart mortality in an elderly population. *Intl J Epidemiol* 1995; 24: 340-5.

La Rosa JC. Cholesterol and cardiovascular disease: How strong is the evidence? *Clin Cardiol* 1992;15 (supl. III):III-2 - III-7.

Libby P. Atheroma: more than much. *Lancet* 1996;348(supl I):s4-s6.

Libby P. Atherosclerosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc; 1998:1345-1352

Lichtenstein, A.H., Jahiainen, M., Mcgladdery, S et al- Impact of hydrogenated fat on high density lipoprotein subfractions and metabolism, *Journal of Lipid Research*, 42 4(2001) 597-604.

LIPID-The long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.

Lottenberg, A.M.P., Nunes, V.S., Nakandakare, E.R., Neves, M., Bemik, M., Santos, J.E., Quintão, E.C.R.- Eficiência dos Ésteres de Fitoesteróis alimentares na redução dos lípides plasmáticos em hipercolesterelêmicos moderados, *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 79(2), ago-2002

Magos López C. Lipoproteínas y apoproteínas. En: Zorrilla Hernández E, ed. *Lípidos séricos en la clínica*. 2a ed. México: Interamericana-McGraw.Hill, 1989:30-45.

Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC et al. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984;25:1277-1294.

Mallal As, John M, Moore CB, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wastin in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-16.

Marmot MG, Syme SL, Kagan A et al. Epidemiologic studies of CHD and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. Prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am J Epidemiol* 1975;102:514-521.

Martinez E, Gatell JM. Metabolic abnormalities and body fat redistribution in HIV-1 infected patients: the lipodystrophy syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 13-19.

Mattson, F.H., e Grundy, S.M.- Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids in plasma lipids and lipoproteins in man, *Journal of Lipid Research*, 1985, 26, 194-202.

Miettinen TA, Gylling H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 9-14.

Miller J, Carr A, Brown D, et al. A randomised double blind study of gemfibrozil (GF) for the treatment of protease inhibitor-associated hypertriglyceridaemia. Programa e abstracts da 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Fevereiro 4-8, 2001; Chicago, Illinois. Abstract 540.

Moyle G., Lloyd M., Reynolds B., et al. An open label, randomized trial of dietary advice with or without pravastatin for the management of

protease inhibitor associated hypercholesterolemia. *AIDS* 2001; 15:1503-1508.

Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001-7.

Owns J.R., Clearfield M., Ewis S., et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in man and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Jama*. 1998; 279:1615-1628.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency infection. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-966.

Pearson TA. Alcohol and heart disease. *Circulation*. 1996; 94: 3023-5.

Pi-Sunyer, F.X., Medical hazards of obesity, *Ann. Intern. Med.*, 119, 655, 1993.

Pindick R, Rubinfeld D- *Microeconomia*, São Paulo: Makron Books 1994.

PPP-Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89-95.

Renaud, S e de Lorgeril, M. Wine, alcohol, platelet and the French Paradox for coronary heart disease, *Lancet*, 339, 1523, 1992.

Report from the Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978;40:1069-1118.

Rivellese AA, Auleta P, Marotta G et al- Long term metabolic effects of two dietary methods of treating hyperlipidemia, *BMJ* 1994; 308:227-231.

Sacks FM, Pfeffer MA, Mooney LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-09.

Sandercock, P.- Statins for stroke prevention? *The Lancet* 2001 , 357:1548.

Santos, R.-III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia in *Arq. Bras. Cardiol.* vol.77 supl.3 1-48 São Paulo Nov. 2001.

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet*. 1994;334:1383-1389.

Scheperd J., Cobbe S.M., Ford I., et al, for the West of Scotland Coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301-1307.

Schulman, MJ, Kinosian B, Jacobson, TA et al- Reducing high blood cholesterol level with drugs. *JAMA* 1990, 264(23), 3025-33.

Sposito AC, Caramelli B, Mansur AP, Serrano CV, Ramires JAF. Effect of niacin and etofibrate association on subjects with coronary artery disease and serum high-density lipoprotein cholesterol <35mg/dl. *Am J Cardiol* 1999; 83: 98-100.

St.Leger, AS, Cochrane, AL e Moore, F., Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine, *Lancet*, 1, 1017, 1979.

Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Willet, W.C. , Speizer, F.E., e Hennekens, C.H., A prospective study of moderate alcohol consumption

and the risk of coronary disease and stroke in women, New England Journal of Medicine, 319, 267-273, 1988.

Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. JAMA 1996; 279:882-8.

Stefanick ML, et al. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. N Engl J Med 1998; 339: 12-20.

Steinberg D. Is there a potential therapeutic role for vitamin E and other antioxidants in atherosclerosis? Curr Opin Lipidol 2000; 11; 603-07.

Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. MedClin North Am 1994; 78: 117-41.

Swinkels DW, Demacker PNM, Hendrick JCM et al. Low density lipoprotein subfractions and relationship of the other risk factors for coronary artery disease in healthy individuals. Arteriosclerosis 1989;9:604-613.

Tall AR. Plasma high-density lipoprotein: Metabolism and relationship to atherogenesis. J Clin Invest 1990;86:379-384.

Taskinen M-R, Nikkila EA. Effects of acipimox on serum lipids, lipoproteins and lipolytic enzymes in hypertriglyceridemia. Atherosclerosis 1988;69:249-255.

Thompson GR. A handbook of hyperlipidaemia. Londres: Current Science & Merck, 1989:6-7.

Tikkanen MJ. Fibric acid derivatives. Curr Opin Lipidol 1992; 3: 29-33.

Truswell, A.S., Food carbohydrates and plasma lipids- an update, American Journal of Clinical Nutrition, 59, 710S, 1994.

USDA - United States Department of Agriculture, Composition of Foods. Handbooks number 8-5 (1979), 8-10 (1983), 8-13 (1986)

Vahouny, G.V., Dietary fibers and intestinal absorption of lipids, in Dietary Fiber in Health and Disease, Vahouny, G.V. and Kritchevsky, E. Eds. , Plenum Press, New York, 1982, 203.

Van der Gaag, M.S., Van Tol, A.Vernint, S.H.F., Scheek, S.M., Schaafsma G. e Hendriks, H.F.J., Alcohol consumption stimulates early steps in reverse cholesterol transport, Journal of Lipid Research, 42(12) dez-2001, 2077-83

Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids coronary atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Int Med 1999; 130: 554-62.

Walker JF. HMG CoA reductase inhibitors. Current clinical experience. Drugs 1988;36 (supl3):83-86

Young DS- Effects of drugs on Clinical Laboratory Tests, Washington, AACC Press, 1990.

Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. Atherosclerosis 2000; 149: 251-66.

9.1 Formulário de Coleta

[illegible]