

Juliana Giannetti Duarte

AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS TERAPIAS
HIPOLIPEMIANTES

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2012

Juliana Giannetti Duarte

AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS TERAPIAS
HIPOLIPEMIANTES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Pública (área de concentração: Epidemiologia).

Orientador: Prof. Francisco de Assis Acurcio

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2012

CUT Duarte, Juliana Giannetti.
Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica das terapias hipolipemiantes [manuscrito]: /
Juliana Giannetti Duarte. - - Belo Horizonte: 2012.
88f.
Orientador: Francisco de Assis Acurcio.
Área de concentração: Epidemiologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Dislipidemias. 2. Eficácia. 3. Revisão. 4. Perfil de Saúde. 5. Uso de Medicamentos. 6. Custos de
Medicamentos. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Acurcio, Francisco de Assis II. Universidade Federal de
Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : QV 736

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Sub-Coordenador

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Colegiado

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Carla Jorge Machado

Prof^a. Cibele Comini César

Prof^a Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a Maria Fernanda Furtado Lima-Costa

Prof^a Mariângela Leal Cherchiglia

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Prof^a Soraia de Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Larissa Fortunato Araujo

Gustavo Machado Rocha



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-006
Fone: (31) 3409.9611 FAX: (31) 3409.9643



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JULIANA GIANNETTI DUARTE número de registro 2010553925. As nove horas do dia treze de fevereiro de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Francisco de Assis Acurcio, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Francisco de Assis Acurcio/Orientador	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Gustavo Pinto da Motta Machado	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Maria das Graças Braga Ceccato	Instit: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 13 de fevereiro de 2012.

Prof. Francisco de Assis Acurcio Francisco de Assis Acurcio
Prof. Gustavo Pinto da Motta Machado Gustavo Pinto da Motta Machado
Profa. Maria das Graças Braga Ceccato Maria das Graças Braga Ceccato
Profa. Ada Ávila Assunção/ Coordenadora Ada Ávila Assunção

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e o carimbo da Coordenadora.

Profa. Ada Ávila Assunção
Coord. do PG em Saúde Pública
Faculdade de Medicina - UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

Dedico esta dissertação à minha mãe.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiro a Deus por me proporcionar saúde nesta vida.

Aos familiares e amigos que estão sempre ao meu lado me apoiando.

Ao José Eustáquio Ribeiro Vieira Filho por me incentivar a continuar com os estudos.

Ao professor Francisco de Assis Acurcio, pela oportunidade de ser sua orientanda e pela confiança depositada em mim, sua paciência e, principalmente, seus ensinamentos ao longo desta caminhada.

Ao Rafael Fernandes Ferreira e ao Renato Teixeira por terem participado, respectivamente, na elaboração dos artigos de revisão sistemática e de gastos e por terem se tornado meus grandes amigos.

À Cristina Mariano Ruas Brandão pela indispensável orientação na fase de elaboração do projeto de qualificação.

Ao professor Augusto Afonso Guerra Júnior e professora Eli Iola Gurgel, pela participação de minha banca de qualificação e valiosas contribuições.

À Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, especialmente, à Gerência de Vigilância Sanitária em Medicamentos e Congêneres, pelo apoio e compreensão.

Ao Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia, particularmente, Alessandra Almeida Maciel, Dirce Inês Silva e Grazielle Dias da Silva pelas discussões enriquecedoras.

Aos professores da pós-graduação em Saúde Pública pelos ensinamentos e aos colegas por compartilharmos cada momento desta jornada.

“Bom mesmo é ir a luta com determinação, abraçar a vida com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.”

RESUMO

As dislipidemias são um problema de saúde pública de grande importância e as terapias medicamentosas para seu controle consideradas de alto custo. Doze são os medicamentos disponibilizados para o seu tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Sistema Único de Saúde. Esta dissertação apresenta, na forma de dois artigos, uma avaliação farmacoeconômica e epidemiológica das terapias hipolipemiantes. O primeiro artigo é uma revisão sistemática que avalia a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias. Foram feitas buscas nas bases eletrônicas PUBMED e LILACS de publicações enfocando dislipidemias com o objetivo de subsidiar discussões acerca do tratamento preconizado pelo Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Tais estudos foram analisados por dois revisores independentes, com a participação de um terceiro revisor quando não ocorreu consenso na avaliação. A análise compreendeu quatro etapas: identificação e exclusão das duplicações, análise dos títulos e resumos, análise do texto completo e avaliação da qualidade dos estudos segundo a escala de Jadad modificada. Foram incluídos 22 estudos nesta revisão e a mesma confirmou a recomendação do uso de estatinas em pacientes hipercolesterolêmicos e de fibratos em pacientes hipertrigliceridêmicos. O segundo artigo descreve os gastos e o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes portadores de dislipidemias atendidos pelo CEAF, no período de 2003 a 2006, bem como identifica as características relacionadas ao gasto individual médio mensal com os medicamentos destinados ao tratamento das dislipidemias. O conhecimento do perfil dos usuários, da utilização de medicamentos e dos gastos relacionados contribuem para a tomada de decisão que objetive modificar o quadro histórico das dislipidemias, prevenindo a ocorrência das doenças cardiovasculares, economizando os recursos escassos e aumentando a eficiência das políticas públicas. Na coorte histórica, formada a partir da Base Nacional de Usuários do CEAF, foram incluídos 67.142 indivíduos e as variáveis de interesse classificadas em demográficas, epidemiológicas e econômicas. Os resultados das análises descritivas e multivariada indicaram uma alta frequência de hipercolesterolemia pura em mulheres adultas e idosas residentes na região Sudeste, predominância de utilização dos medicamentos sinvastatina e atorvastatina e gasto médio mensal individual de aproximadamente R\$68,00. Observou-se que o aumento da idade levou a um menor gasto, que pacientes do sexo masculino tenderam a gastar mais e que a atorvastatina foi o medicamento que mais impactou no gasto médio mensal individual. O perfil epidemiológico mostra-se coerente com a literatura e o gasto médio mensal individual foi elevado, considerando a renda média familiar brasileira. Mudanças do estilo de vida, acesso a medicamentos mais efetivos e orientações adequadas sobre uso de medicação precisam ser enfatizadas com vistas à modificação desse cenário.

Descritores: dislipidemias, eficácia, revisão, perfil de saúde, uso de medicamentos, custos de medicamentos.

ABSTRACT

Lipid disorders are a public health problem of great importance and the drug therapies for its control considered high cost. There are 12 drugs available to treat lipid disorders in the Pharmaceutical Assistance Specialized Division by the Brazilian Unified Health Care System. This dissertation is one evaluation pharmacoeconomic and epidemiological of the lipid-lowering therapies presented as two papers. The first paper is a systematic review that evaluates the efficacy of therapeutic measures for the control and treatment of dyslipidemias. The electronic databases PUBMED and LILACS were used to search for publications focusing on dyslipidemia in order to subsidize discussions about the treatment recommended by the Protocol of the Ministry of Health of Brazil and IV Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Atherosclerosis Prevention published by the Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. These studies were reviewed by two independent reviewers with the participation of a third reviewer when there was no consensus in the evaluation. The analyses were carried out in four steps: identification and exclusion of duplicated studies, analysis of titles and abstracts, full text analysis and quality assessment of studies according to the Jadad scale modified. Twenty-two studies were included in this review and confirmed the recommendation for the use of statins in hypercholesterolemic patients and fibrates in hypertriglyceridemic patients. The second article describes the costs and the demographic and epidemiological profile of the patients with dyslipidemias treated by the Pharmaceutical Assistance Specialized Division in the period of 2003 to 2006 and identifies the characteristics related to the individual average monthly expenses on drugs for the treatment of dyslipidemias. The knowledge of the profile of the users, use of drugs and related expenses contribute to decision-making aimed at changing the history framework of dyslipidemias, preventing the occurrence of cardiovascular diseases, saving scarce resources and increasing the efficiency of public policies. In the historical cohort created from the National Base of Users of Pharmaceutical Assistance Specialized Division, 67.142 individuals were included and the variables of interest classified as demographic, epidemiological and economic. The results of descriptive and multivariate analyses indicated a high frequency of pure hypercholesterolemia in adult women and elderly residents in the Southeast, of higher use of simvastatin and atorvastatin and individual average monthly expenditure of approximately R\$ 68,00. It was observed that increasing age led to lower spending, that male patients were more likely to have higher expenditure and that atorvastatin was the drug that most increased average individual monthly expenditures. The epidemiological profile was consistent with the literature and the individual average monthly spending was high considering the Brazilian average family income. Changes in lifestyle, access to more effective drugs and appropriate guidelines on drugs need to be emphasized in order to change this scenario.

Descriptors: dyslipidemias, efficacy, review, health profile, drug utilization, drug costs.

LISTA DE ABREVIATURAS

APAC - Autorização de Procedimentos de Alto Custo

CID - Classificação Internacional de Doenças

CEAF - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CPF - Cadastro de Pessoa Física

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

g/dia – gramas por dia

HDL-C – colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade

LDL-C – colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade

LILACS - Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

mg/dia – miligramas por dia

mg/dL – miligramas por decilitro

MS – Ministério da Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PUBMED - National Library of Medicine / National Institutes of Health

SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

TC - Colesterol Total

TG – triglicérides

UF – Unidade Federativa

SUMÁRIO

1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
2 – OBJETIVOS	19
3 – ARTIGO 1	20
3.1 INTRODUÇÃO	20
3.2 MÉTODOS	20
3.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	20
3.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	21
3.2.3 ANÁLISE DOS DADOS	22
3.3 RESULTADOS	22
3.3.1 ANÁLISE DOS ESTUDOS	22
3.3.2 GRUPOS DE MEDICAMENTOS	23
3.3.2.1 Estatinas	23
3.3.2.2 Inibidor de absorção de colesterol biliar e dietético	25
3.3.2.3 Fibratos	26
3.3.2.4 Combinação de estatinas com inibidor de absorção de colesterol biliar dietético	26
3.3.2.5 Combinação de estatinas com fibratos	27
3.3.2.6 Combinação de fibrato com inibidor de absorção de colesterol biliar dietético	27
3.3.3 EFEITOS ADVERSOS	28
3.4 DISCUSSÃO	28
3.5 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

3 – ARTIGO 2	40
4.1 INTRODUÇÃO	40
4.2 MÉTODOS	41
4.2.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO	41
4.2.2 FONTE DE DADOS	41
4.2.3 VARIÁVEIS	41
4.2.4 ANÁLISE DOS DADOS	42
4.2.5 ASPECTOS ÉTICOS	42
4.3 RESULTADOS	42
4.4 DISCUSSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA	51
ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA	91
ANEXO B – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO	92
ANEXO C – COMPROVANTE DE ACEITE DO 1 ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO	93
ANEXO D – DECLARAÇÃO	94

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As dislipidemias são alterações dos níveis séricos das lipoproteínas ocasionadas por distúrbios no metabolismo lipídico, podendo ser classificadas em quatro tipos principais: i) Hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade - LDL-C - a valores maiores ou iguais a 160mg/dL); ii) Hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada do triglicérides - TG - a valores maiores ou iguais a 150mg/dL); iii) Hiperlipidemia mista (elevação do LDL-C e TG, respectivamente, a valores maiores ou iguais a 160mg/dL e 150mg/dL); e iv) Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) baixo (diminuição do HDL-C a valores menores que 40mg/dL em homens ou 50mg/dL em mulheres, podendo ocorrer de forma isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou de TG)¹.

Estudo observacional realizado nas principais cidades brasileiras verificou a prevalência de indivíduos com níveis de colesterol acima de 200mg/dL em torno de 40% e acima de 240mg/dL de 13%, o que caracteriza uma situação epidemiológica preocupante². O aumento desses níveis lipídicos na corrente sanguínea pode favorecer o aparecimento de doenças cardiovasculares que são as maiores causas de mortes em todo o mundo, sendo responsáveis por 250 mil mortes anuais no Brasil³. A coorte de Framingham⁴, os estudos caso-controle nacionais FRICAS⁵ e AFIRMAR⁶, bem como o estudo internacional INTERHEART⁷ demonstram que um dos principais fatores de risco cardiovascular são as dislipidemias.

¹ Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007; 88 (Supl 1): 2-19.

² Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. Campanha nacional de alerta sobre o colesterol elevado. Determinação do nível de colesterol de 81.262 brasileiros. Arq Bras Cardiol. 2003; 80 (6): 631-4.

³ MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Assistência a Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília. 2002. (on line). [Acesso em: 21 out. 2007]. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/>.

⁴ Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from Framingham study. Am J Hypertens. jan 2000;13(1):3S-10S.

⁵ Silva MAD, Sousa AGMR, Schargodsky H. Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil – estudo FRICAS. Arq Bras Cardiol. 1998;71(5):667-75.

⁶ Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, Neto JMR, Hoepfner C, Farran JA *et al.* Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J. ago 2003;146(2):331-8.

⁷ Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 11 set 2004;364:937-52.

A prevenção e o tratamento das dislipidemias incluem tratamentos dietéticos, exercícios físicos e combate ao tabagismo. Recomenda-se dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas para pacientes com hipercolesterolemia. Quanto aos pacientes com hipertrigliceridemia deve-se reduzir a ingestão de gordura total. No que se refere à atividade física, a prática de exercícios deve ser adotada de três a seis vezes por semana em sessões de trinta a sessenta minutos^{1,3}. Estudos de meta-análise e revisão demonstram a importância da dieta e dos exercícios físicos para a melhora dos níveis lipídêmicos^{8,9}.

Caso não haja controle desejável dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides (desfechos intermediários), a adição de fármacos hipolipemiantes é a melhor estratégia para redução da taxa de eventos cardiovasculares (desfecho final)^{1,3}. A incidência de doença isquêmica do coração pode ser reduzida em 25% a 60%, bem como o risco de morte em 30%, com o uso de medicamentos na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares³.

As principais classes terapêuticas para tratamento das dislipidemias são as estatinas, os fibratos e o ácido nicotínico (ou niacina). A escolha da classe é condicionada ao tipo de dislipidemia presente. Na hipercolesterolemia, recomendam-se as estatinas e, na hipertrigliceridemia, os fibratos ou o ácido nicotínico. Dentro de cada classe terapêutica, há vários fármacos. Dependendo do fármaco e da dose utilizada, as estatinas podem reduzir os níveis de LDL-C em 15 a 55% e de TG em 7 a 30% e aumentar os níveis de HDL-C em 2 a 15%. Os fibratos reduzem o TG em 10 a 60% e aumentam o HDL-C em cerca de 15%. Sua ação sobre o LDL-C é variável. O ácido nicotínico reduz os níveis de LDL-C em 5 a 25% e de TG em 10 a 70% e aumenta os níveis de HDL-C em 15 a 35%^{1,3}.

O tratamento das dislipidemias é feito pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente chamado de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica¹⁰. Esse programa foi criado em 1993 e desde então vem mostrando aumento dos custos econômicos

⁸ Little P, Margetts B. The importance of diet and physical activity in the treatment of conditions managed in general practice. *Br J Gen Pract.* 1996; 46(404): 187-92.

⁹ Garg A, Simha V. Update on Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5): 1581-9.

¹⁰ Brasil. Portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União*, Brasília, republicação em 01 dez. 2009.

devido à elevação dos gastos com medicamentos, bem como aumento do número de pacientes beneficiados (ver Tabela 1) ¹¹.

TABELA 1 - Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos excepcionais - 1995 a 2005 (milhões de reais).

ANO	GASTOS COM MEDICAMENTOS*
1995	175,5
1996	151,1
1997	343,6
1998	326,2
1999	312,6
2000	538,8
2001	611,8
2002	498,2
2003	597,4
2004	763,0
2005	961,0

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE E INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (2005, p.89).

Obs (*): valores a preços de dez. 2003

O acesso aos medicamentos de dispensação em caráter excepcional se dá por meio da análise do processo individual, periodicamente reavaliados, de solicitação de medicamentos no qual são anexados exames médicos que comprovem o diagnóstico, justificativa médica, receita e formulários próprios de controle do MS. Os pacientes tratados são cadastrados no sistema de Autorização de Procedimentos de Alto Custo (APAC), que é um módulo do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) e que serve de instrumento de coleta de informações gerenciais e cobrança dos procedimentos de alta complexidade. O controle das APAC's é feito de forma individualizada por meio do Cadastro de Pessoa Física (CPF), utilização da Classificação Internacional de Doenças (CID), definição de quantidades máximas de medicamentos e outros procedimentos ¹²⁻¹⁵. Importante destacar que os usuários são oriundos da rede privada e pública de atendimento de saúde.

¹¹ MINISTÉRIO DA SAÚDE E INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (Brasil). SCTIE/DES – DISOC/IPEA. Atenção de alta complexidade no SUS: desigualdades no acesso e no financiamento. Brasília. 2005. (on line). [Acesso em out. 2010]. Disponível em: http://getinternet.ipea.gov.br/economiadasaude/adm/arquivos/destaque/alta_complexidade.pdf.

¹² Silva RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.

¹³ CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DA SAÚDE (CONASS). Para entender a gestão do programa nacional de dispensação em caráter excepcional. Brasília, 2004. 100p.

¹⁴ Silva GD. Avaliação dos gastos realizados pelo Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo utilizados no tratamento da DRC por pacientes do SUS no estado de Minas Gerais – 2000 a 2004 [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

¹⁵ Brandão CMR. Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

Considerando a necessidade de gerenciar adequadamente o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional e a necessidade de promover o uso racional de medicamentos, o MS vem criando desde 2000 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)³. Esses PCDT levam em consideração o conceito da Medicina Baseada em Evidências, que têm por objetivo, dentre outros, o estabelecimento dos critérios de diagnóstico e de tratamento preconizado para determinadas doenças. Conforme CONASS (2004), um dos atributos importantes das diretrizes é a atualização, atributo vinculado à validade, que assegura ao gestor, ao profissional de saúde e ao paciente, respectivamente, a incorporação, a indicação e o recebimento do que há de melhor para aquela condição clínica¹³.

No PCDT de 2002, sobre dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares estão recomendadas cinco diferentes estatinas (i. lovastatina 20 a 80mg/dia; ii. sinvastatina 10 a 80mg/dia; iii. pravastatina 20 a 40mg/dia; iv. fluvastatina 10 a 80mg/dia; e v. atorvastatina 10 a 80mg/dia) para o tratamento da hipercolesterolemia e seis diferentes fibratos (i. clofibrato 1000 a 2000mg/dia; ii. bezafibrato 200 a 600mg/dia; iii. etofibrato 500mg/dia; iv. ciprofibrato 100mg/dia; v. genfibrosila 600 a 1200mg/dia; e vi. fenofibrato 200mg/dia) para o tratamento da hipertrigliceridemia. O ácido nicotínico está preconizado na forma tradicional da dose de 2 a 6g/dia³.

ACURCIO (2009) explicita a escassez de estudos nacionais sobre a utilização de medicamentos excepcionais e expõe sobre a necessidade de uma melhor compreensão do perfil de seus usuários, do uso dos medicamentos e dos gastos relacionados, que poderá refletir em decisões mais equânimes e mais efetivas¹⁶. BRANDÃO (2008)¹⁵ e SILVA (2008)¹⁴ realizaram estudos farmacoeconômicos e epidemiológicos enfocando pacientes residentes em Minas Gerais, atendidos pelo Programa de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo do MS. BRANDÃO (2008), que avaliou pacientes em uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose, encontrou predominância do sexo feminino com idade igual ou superior a 50 anos e diagnóstico principal de osteoporose pós-menopáusia, sendo o alendronato de sódio o medicamento mais utilizado no início do tratamento. Os fatores associados ao gasto médio individual mensal foram o tipo de medica-

¹⁶ Acurcio FA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. R bras Estud Popul. 2009; 26 (2):263-82.

mento e o diagnóstico no início do tratamento. SILVA (2008), que avaliou pacientes em uso de medicamentos para a doença renal crônica, identificou que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, adultos jovens, que iniciaram o tratamento de substituição renal na modalidade de hemodiálise. Na análise dos fatores associados ao gasto médio individual mensal, identificou-se maior gasto em indivíduos que tiveram como diagnóstico principal o diabetes mellitus e uma tendência de menor gasto para indivíduos que iniciaram a terapia renal substitutiva na modalidade de transplante renal. Essas análises puderam contribuir para o conhecimento do perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes, bem como dos gastos relacionados, fornecendo subsídios aos tomadores de decisão a respeito da melhor alocação dos recursos financeiros. Vale ressaltar que avaliações de usuários de medicamentos hipolipemiantes, inseridos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, ainda não foram publicadas.

As dislipidemias podem ser consideradas um problema de saúde pública de grande importância e as terapias medicamentosas para seu controle são consideradas de alto custo. Esta situação impõe uma barreira às políticas de saúde pública no enfrentamento do problema, que buscam a racionalização e a otimização dos recursos públicos disponíveis. Portanto, o objeto desta dissertação consiste em verificar quais as variáveis que influenciam o gasto público no tratamento das dislipidemias, para subsidiar a Política de Medicamentos na adequação das terapias utilizadas no tratamento e na alocação eficiente de recursos públicos destinados à saúde. Para tanto, foram realizados dois estudos apresentados em forma de artigo:

Artigo 1: Eficácia dos medicamentos hipolipemiantes no tratamento das dislipidemias.

Artigo 2: Perfil e gastos dos pacientes dislipidêmicos inseridos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde.

O primeiro artigo é uma revisão sistemática que avalia a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias. Foram feitas buscas nas bases eletrônicas PUBMED e LILACS de publicações enfocando dislipidemias com o objetivo de subsidiar discussões acerca do tratamento preconizado pelo Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose do Departamento

de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Este artigo foi aceito para publicação na Revista Médica de Minas Gerais em julho de 2011 (ANEXO C).

No segundo artigo realizou-se uma avaliação farmacoeconômica e epidemiológica das terapias hipolipemiantes, descrevendo os gastos e o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes portadores de dislipidemias atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2003 a 2006. Além disso, identificaram-se as características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos destinados ao tratamento das dislipidemias. O conhecimento do perfil dos usuários, da utilização de medicamentos e dos gastos relacionados contribuem para o processo de tomada de decisão que vise modificar o quadro histórico das dislipidemias, prevenindo a ocorrência das doenças cardiovasculares, economizando os recursos escassos e aumentando a eficiência das políticas públicas.

Este trabalho é parte integrante da pesquisa intitulada “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil”, financiada pelo CNPq e desenvolvida pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia (GPFE) da Faculdade de Farmácia e pelo Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFMG (ANEXO A) e apresentado perante banca examinadora (Apêndice A e ANEXO B).

2 OBJETIVOS

Geral

Realizar uma avaliação farmacoeconômica e epidemiológica, enfocando os indivíduos em tratamento das dislipidemias no Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do SUS, no período de 2003 a 2006.

Específicos

- Realizar uma revisão sistemática de publicações que avaliem a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias;
- Descrever o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes portadores de dislipidemias atendidos pelo SUS, no período de 2003 a 2006;
- Identificar características relacionadas ao gasto individual médio mensal desses pacientes com medicamentos excepcionais , no período de 2003 a 2006.

3 ARTIGO 1 – Eficácia dos medicamentos hipolipemiantes no tratamento das dislipidemias

3.1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias são alterações metabólicas das concentrações plasmáticas dos lipídios provocadas por distúrbios genéticos ou por dietas enriquecidas de gordura saturada e colesterol. Esse descontrole lipídico é um fator de risco para eventos cardiovasculares, tais como aterosclerose e doenças associadas, doença cardíaca coronariana, doença cerebrovascular isquêmica e doença vascular periférica¹. Em um estudo observacional realizado nas principais cidades brasileiras, observou-se a prevalência de indivíduos com níveis de colesterol acima de 200mg/dL em torno de 40% e acima de 240mg/dL de 13%, o que caracteriza uma situação epidemiológica preocupante quanto à ocorrência desses eventos cardiovasculares².

O controle e tratamento dos distúrbios lipídêmicos pode ser não farmacológico, por meio de dietas pobres em colesterol e gorduras saturadas e da prática de exercícios físicos. Caso não haja um controle desejável dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides, a adição de fármacos hipolipemiantes é a melhor estratégia para reduzir a taxa de eventos cardiovasculares^{1,3}.

A incidência de doença isquêmica do coração pode ser reduzida em 25% a 60% bem como o risco de morte em 30% com o uso de medicamentos na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares³.

Dentre os grupos medicamentosos indicados para o tratamento das dislipidemias estão as estatinas, os fibratos e o ácido nicotínico e os inibidores de absorção do colesterol biliar e dietético (IACBD) – Ezetimiba^{1,3}.

O presente trabalho teve por objetivo a realização de uma revisão sistemática para avaliar a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias, pretendendo-se, com isso, subsidiar a discussão sobre este tema.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Esta revisão sistemática foi realizada mediante consulta às principais publicações sobre dislipidemias. Os estudos foram obtidos por meio de bases eletrônicas de dados

bibliográficos da National Library of Medicine / National Institutes of Health – PUBMED e da Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS (<http://www.bireme.br/>). Para isso utilizou-se o software Reference Manager 12 (<http://www.refman.com/>).

A pesquisa limitou-se a trabalhos publicados em português, inglês ou espanhol e estudos realizados em humanos. Os descritores foram agrupados em doenças e medicamentos, sendo que, dentro do mesmo agrupamento o conector utilizado foi o “OR” e entre os diferentes agrupamentos foi o “AND”.

No grupo dos medicamentos foram utilizados os seguintes descritores: lovastatina, lovastatin, mevacor, sinvastatina, sinvastatin, zocor, pravastatina, pravastatin, pravacol, fluvastatina, fluvastatin, lescor, atorvastatina, atorvastatin, lipitor, citalor, clofibrato, clofibrate, claripex, bezafibrato, bezafibrate, cedur, etofibrato, etofibrate, tricerol, fenofibrato, fenofibrate, lipidil, ciprofibrato, ciprofibrate, oroxadin, genfibrosila, genfibrosil, lopid, nicotínico, nicotinic, ezetimiba, ezetimibe, inibidor, inibitor, statin, acat e mtp.

No grupo das doenças foram utilizados os seguintes descritores: dislipidemia, dyslipidemia, hiperlipidemia, hyperlipidemia, hipercolesterolemia, hypercholesterolemia, hipertrigliceridemia e hypertriglyceridemia.

Como esta revisão sistemática visa à análise da eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento das dislipidemias, utilizou-se também como descritores, em um agrupamento adicional, as palavras “eficácia” e “efficacy”.

Artigos de revisão que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos foram selecionados e suas referências bibliográficas analisadas detalhadamente, com o objetivo de identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial.

3.2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos comparativos – ECT (Ensaio Clínico Randomizados) - de eficácia das medidas terapêuticas atualmente adotadas (definidas no protocolo do Ministério da Saúde do Brasil disponível no sítio http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dislip_pcdt.pdf) e dos novos medicamentos para o controle e tratamento das dislipidemias nos adultos e idosos dislipidêmicos com ou sem eventos cardiovasculares e/ou *diabetes mellitus*.

Foram excluídos os estudos: i. que não utilizaram as alternativas terapêuticas em foco ou utilizaram essas alternativas para outros fins que não o tratamento das dislipidemias e a

prevenção de eventos cardiovasculares, ii. que envolviam outras doenças não relacionadas às dislipidemias, iii. que os pacientes apresentavam dislipidemias secundárias, exceto nos casos de dislipidemias secundárias a *diabetes mellitus*, iv. que os pacientes possuíam fatores de risco adicional (pacientes soro-positivos e/ou pacientes transplantados), v. que relatavam apenas os efeitos adversos ou propriedades farmacológicas dos medicamentos em questão, vi. que realizaram avaliação econômica ou custo-efetividade do tratamento das dislipidemias, vii. que foram conduzidos em crianças, adolescentes e animais, e viii. que se limitavam a apenas um sexo.

3.2.3 ANÁLISE DOS DADOS

Os estudos encontrados foram analisados por dois revisores independentes, com a participação de um terceiro revisor quando não ocorreu consenso na avaliação. A análise compreendeu quatro etapas: identificação e exclusão das duplicações, análise dos títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade adotados, análise dos estudos completos e avaliação da qualidade dos estudos selecionados.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos adotou-se a escala de Jadad modificada cujo escore varia de 0 a 6 pontos⁴. Nesta revisão são apresentados somente os estudos classificados como de alta qualidade (5 e 6 pontos).

Os dados dos estudos foram organizados de acordo com as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, nº de participantes, perdas, tempo de estudo, tempo de seguimento, protocolo de tratamento, escore e resultados observados. As medidas de resultados consideradas foram alterações dos níveis plasmáticos de LDL (Low Density Lipoprotein), TC (Total Cholesterol), TG (Triglicérides) e HDL (High Density Lipoprotein).

3.3 RESULTADOS

3.3.1 ANÁLISE DOS ESTUDOS

Obtiveram-se na busca eletrônica 692 estudos publicados no período de fevereiro de 1981 a março de 2009 (Figura 01). Destes, foram identificados 30 estudos de revisão que foram submetidos a uma análise manual de suas referências bibliográficas.

A identificação das duplicações também foi realizada manualmente. Oito duplicações foram encontradas e os estudos excedentes foram excluídos.

Dos 654 estudos restantes, 377 estudos foram excluídos após a análise dos títulos (314) e resumos (63) além de 75 estudos excluídos após a análise de divergência de opinião por

um terceiro revisor. Assim, 202 estudos capturados na busca eletrônica foram incluídos nesta revisão, além dos 50 estudos selecionados pela análise das referências bibliográficas das revisões.

No processo de busca e aquisição dos 252 textos completos selecionados foram encontrados 240 estudos. Destes, 39 estudos foram excluídos após leitura por se tratar de estudos fora do escopo dos critérios de inclusão e mantiveram-se nesta revisão sistemática 201 estudos.

Para a avaliação da eficácia dos medicamentos para o tratamento das dislipidemias são apresentados neste trabalho os 22 estudos classificados como os de mais alta qualidade, conforme Tabelas 01 e 02.

3.3.2 GRUPOS DE MEDICAMENTOS

3.3.2.1 ESTATINAS

Podemos agrupar os estudos das estatinas selecionados em: i. estudos comparativos de estatinas com placebo; ii. estudos comparativos de dois tipos de estatinas; iii. estudos comparativos de estatinas a outros grupos antihiperlipidemiantes; iv. estudos comparativos de doses de estatinas; v. estudos comparativos da terapia combinada de estatinas e outros grupos antihiperlipidemiantes com a monoterapia destas classes terapêuticas.

No que tange aos estudos que compararam dois tipos de estatinas, em um deles foi demonstrado que a atorvastatina possui uma diminuição mais significativa em relação a sinvastatina nos níveis de LDL, TC e TG, tanto em 08 quanto em 52 semanas de tratamento. Entretanto, os níveis de HDL para a atorvastatina diminuíram e para o grupo da sinvastatina houve aumento durante as 08 primeiras semanas de tratamento ($p < 0,001$). Em 52 semanas, os níveis deste marcador lipídêmico mantiveram-se semelhantes entre os grupos de comparação⁵.

Dart (1997) e Wu (2002) realizaram estudos comparando as mesmas estatinas utilizadas no estudo supracitado^{6,7}. O primeiro estudo utilizou mesmo período de tratamento de Olsson (2003), porém com doses menores de cada medicamento administradas aos pacientes. Observou-se uma diminuição mais significativa dos níveis de LDL, TC e TG no grupo tratado com atorvastatina em relação ao grupo tratado com sinvastatina e uma similaridade quanto ao aumento dos níveis de HDL em ambos os grupos de tratamento⁶. Wu (2002) desenvolveu um estudo de 16 semanas no qual na oitava semana as doses dos medicamentos eram dobradas. Medições de HDL, LDL, TC e TG foram feitas tanto na 8ª

quanto na 16ª semana e ambas demonstraram melhoras significativas nos perfis lipidêmicos dos pacientes, sobressaindo-se a atorvastatina⁷.

O estudo de Saito (2002) discutiu a eficácia da pitavastatina comparada a pravastatina. Em relação aos níveis lipidêmicos de LDL e TC houve diminuição no grupo da pitavastatina quando comparada a pravastatina em 12 semanas de tratamento ($p < 0,05$) enquanto que para os níveis de HDL e TG não houve diferenças significativas nas alterações destes parâmetros durante período de estudo entre os grupos⁸.

Estudo comparativo entre a utilização da rosuvastatina ou atorvastatina em pacientes ateroscleróticos/diabéticos, foi realizado por Schwartz (2004). Neste estudo havia três grupos de tratamento sendo que em dois deles foram administrados aos pacientes rosuvastatina em doses iniciais de 5mg e 10mg em cada grupo. Durante seguimento das vinte e quatro semanas de tratamento foram realizadas três medidas dos níveis lipidêmicos dos pacientes sendo que os perfis lipidêmicos mais favoráveis pertenceram ao grupo das rosuvastatinas, com diminuição dos níveis de LDL e TC e aumento dos níveis de HDL em todas as medições, estatisticamente significantes. Quanto aos níveis de TG não houve alterações significativas entre os grupos⁹.

Houve apenas um estudo comparando uma estatina, a pravastatina, ao placebo (grupo controle). Os níveis de LDL, TC e TG diminuíram consideravelmente no grupo tratado bem como o aumento dos níveis de HDL quando comparados ao grupo controle, todos com significância estatística¹⁰.

Em relação aos grupos comparativos das doses terapêuticas, estudos analisaram a eficácia terapêutica da fluvastatina com liberação imediata (IR) ou prolongada (ER) em doses de 40mg e 80mg e outro estudo avaliou a eficácia da atorvastatina 10mg diários e em dias alternados¹¹⁻¹³.

No estudo que compara fluvastatina ER 80mg, fluvastatina IR 40mg uma vez ao dia e fluvastatina IR 40mg duas vezes ao dia, observou-se que os resultados obtidos quanto aos parâmetros lipídicos tanto no grupo da fluvastatina ER quanto no grupo fluvastatina IR 40mg duas vezes ao dia mostraram-se semelhantes, porém quando se compara os grupos fluvastatina ER e fluvastatina IR 40mg uma vez ao dia observou-se uma diminuição mais significativa nos níveis de LDL e TC no grupo da fluvastatina ER, sendo constatados também diminuição dos níveis de TG e aumento dos níveis de HDL sem significância estatística¹¹.

O outro estudo comparativo do tipo de liberação da fluvastatina, desta vez, analisou somente dois grupos de estudo – fluvastatina ER 80mg e fluvastatina IR 40mg. Observaram-se modificações significativas a favor dos bons níveis lipídêmicos de LDL e TC para o grupo tratado com fluvastatina ER¹².

Matalka (2002) comparou o tipo de uso da atorvastatina, se com doses diárias ou com doses em dias alternados. Percebeu-se uma diminuição dos níveis de LDL, TC e TG em ambos os grupos de tratamento, com índices semelhantes entre os grupos. Entretanto, o que se espera após tratamento medicamentoso é que ocorra um aumento nos níveis de HDL, o que somente se observou até a 6ª semana do grupo tratado com doses em dias alternados. No grupo tratado com doses diárias observou-se diminuição nos níveis de HDL até a conclusão do período de tratamento (12 semanas). Os níveis de HDL no grupo tratado com doses em dias alternados, ao invés de manter-se elevado, diminuíram ainda mais após 6ª semana de tratamento¹³.

3.3.2.2 INIBIDOR DE ABSORÇÃO DE COLESTEROL BILIAR E DIETÉTICO

Para melhor elucidação, os estudos em que os IACBDs aparecem em conjunto com outras classes serão abordados em outro tópico. Identificamos apenas quatro estudos em que há a comparação dos IACBD, os quais comparam o Ezetimiba 10mg com placebo¹⁴⁻¹⁷.

Dois estudos, Knoop (2003) e Dujovne (2002), trazem separadamente, cálculos de índices de LDL como LDL direto e LDL calculado e o fracionamento de HDL em HDL, HDL₂ e HDL₃^{14,15}. Em ambos os estudos, a diminuição dos níveis de LDL no grupo tratado mostrou-se estatisticamente significativa^{14,15}. Em relação aos outros índices lipídêmicos, principalmente o TC, no estudo de Dujovne (2002) houve um aumento significativo deste marcador lipídêmico¹⁵. Entretanto, Knoop (2003) demonstrou diminuição significativa deste índice lipídêmico¹⁴. Os estudos que fracionavam o HDL para representar seus dados finais mostraram-se favoravelmente significantes ao aumento deste, principalmente ao HDL₂^{14,15}. Apenas no estudo de Dujovne (2002) observou-se diminuição nos níveis de TG ($p < 0,01$)¹⁵. No estudo de Cruz-Fernández (2005) os índices de alterações lipídêmicas, apesar de mostrarem diferenças significativas entre os grupos, apresentaram alta variabilidade¹⁶. Farnier (2005) demonstra, em seu estudo, uma diminuição significativa dos níveis de LDL, TC e TG no grupo tratado, porém um aumento inexpressivo dos níveis de HDL¹⁷.

3.3.2.3 FIBRATOS

Dois estudos encontrados nesta revisão compararam fenofibrato micronizado a placebo^{18,19}. No estudo de Davidson (2005), cujo objetivo principal era uma análise acerca da influência da alimentação sobre a eficácia do fenofibrato micronizado, foi demonstrado que tanto os pacientes que receberam fenofibrato micronizado quanto aqueles que receberam fenofibrato micronizado mais alimento obtiveram diminuições significativas dos níveis de TG e aumentos significativos dos níveis de HDL-C quando comparados ao grupo do placebo. Entretanto, no grupo tratado com fenofibrato micronizado mais alimento, houve aumento significativo dos níveis de LDL-C¹⁸. Keech (2005) demonstrou que a terapia com o fenofibrato micronizado quando comparada ao placebo apresenta melhora significativa em todos os parâmetros avaliados neste estudo¹⁹.

3.3.2.4 COMBINAÇÃO DE ESTATINAS COM INIBIDOR DE ABSORÇÃO DE COLESTEROL BILIAR E DIETÉTICO

Quatro estudos comparando estatinas e IACBD em monoterapia ou terapia combinada foram encontrados nesta revisão²⁰⁻²³.

Em um dos estudos, os pacientes utilizavam o ezetimiba e a pravastatina em monoterapia e em terapia conjugada. Os índices de diminuição dos níveis plasmáticos de LDL, TC e TG foram estatisticamente significantes no grupo tratado em terapia conjugada e mostrou-se mais eficaz que os grupos tratados com ezetimiba e pravastatina em monoterapia ($p < 0,01$). Os resultados dos níveis de HDL foram apresentados através do seu fracionamento, sendo o aumento de HDL o único índice significativo entre os grupos da terapia conjugada em relação ao ezetimiba em monoterapia ($p = 0,02$)²⁰.

Goldberg (2004) compara a sinvastatina e o ezetimiba, ambos em monoterapia e terapia combinada. Este estudo demonstrou uma melhora significativa dos níveis de LDL, TC e TG na terapia combinada quando comparada a monoterapia de sinvastatina e semelhança entre estes grupos em relação ao HDL ($p=0,53$). Todas as alterações lipídêmicas apresentaram alta variabilidade²¹.

Em dois estudos, comparou-se atorvastatina em monoterapia a ezetimiba combinada com sinvastatina, sendo esta administrada, no primeiro estudo, inicialmente na dose de 10mg em um grupo e 20mg no outro, igualando-se as doses ao final das 24 semanas de tratamento. Tanto no grupo da atorvastatina quanto no grupo do ezetimiba 10mg combinada com a sinvastatina 10mg dobrava-se a dose a cada seis semanas de tratamento. Já no grupo do ezetimiba 10mg em conjunto com a sinvastatina com maior dose inicial, a dose era

dobrada a cada 12 semanas. Observou-se que entre os grupos ezetimiba combinado com sinvastatina não há diferenças significativas nas mudanças lipídicas observadas durante as 24 semanas de tratamento. Porém, ao se comparar estes dois grupos ao grupo da atorvastatina existem diferenças significativas nos níveis lipídicos com efeitos benéficos para os grupos referentes à ezetimiba combinado com sinvastatina, exceto para TG²². No segundo estudo, observou-se que ao se comparar o grupo ezetimiba/sinvastatina 10/20 mg/d aos grupos atorvastatina 10 ou 20 mg/d e o grupo ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg/d aos grupos atorvastatina 40 mg/d os grupos ezetimiba/sinvastatina promovem efeitos benéficos adicionais, estatisticamente significantes, nas mudanças lipídicas ocorridas, excetuando-se TG, quando comparados aos grupos das atorvastatinas²³.

3.3.2.5 COMBINAÇÃO DE ESTATINAS COM FIBRATOS

Foram encontrados dois estudos comparando fibratos, sendo que um dos estudos compara um tipo de fibrato em conjunto com estatina e a estatina em monoterapia²⁴. No outro, o fibrato é comparado com estatina, ambos em monoterapia²⁵.

No estudo em que se comparava fluvastatina ER em monoterapia a fluvastatina ER combinada com fenofibrato micronizado, apenas o LDL teve melhora significativa nos primeiros seis meses com terapia conjugada. Entretanto, em doze meses de tratamento houve melhora significativa do perfil lipídico no grupo tratado com terapia combinada²⁴.

No outro estudo comparando pravastatina e genfibrosila, em monoterapia, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de LDL e TC nos pacientes tratados com pravastatina e TG nos pacientes tratados com genfibrosila, apesar da alta variabilidade²⁵.

3.3.2.6 COMBINAÇÃO DE FIBRATO COM INIBIDOR DE ABSORÇÃO DE COLESTEROL BILIAR E DIETÉTICO

Foi encontrado apenas um estudo comparando fibrato, fenofibrato (grupo controle), ao fenofibrato associado a um IACBD (colesevelam). Os níveis de LDL e TC diminuíram consideravelmente no grupo fenofibrato associado ao colesevelam quando comparado ao grupo controle ($p < 0,0001$), enquanto que os níveis de HDL e TG não tiveram diferenças significativas. Vale ressaltar que os níveis de TG no grupo fenofibrato associado ao colesevelam aumentaram com o decorrer do estudo²⁶.

3.3.3 EFEITOS ADVERSOS

Alguns dos estudos avaliados continham apenas os dados de efeitos adversos sem avaliação estatística. Dentre aqueles que realizaram testes de significância estatística, Wu (2002), Cruz-Fernández (2005) e Schweitzer (2002), nenhum efeito adverso apresentou diferença significativa entre os grupos^{7,16,18,23,26}.

Os efeitos adversos mais comuns dentre os estudos incluídos nesta revisão foram aqueles relacionados a sintomas músculo-esqueléticos, como mialgia^{6,9,24,26}, artralgia^{6,15,18}, convulsão muscular⁸, enfraquecimento muscular¹³ e desordens musculares em geral^{5,11,12,14,15,18,19}. Os efeitos musculares se deram com maior frequência nos estudos com pacientes tratados com medicamentos do grupo das estatinas^{5,6,8,9,11-13,24}. Outros efeitos adversos também foram encontrados nos estudos com estes pacientes, como dores de cabeça⁸, distúrbios gastrintestinais^{11,12,25}, vertigem⁸, dentre outros sinais e sintomas generalizados do sistema nervoso e respiratório^{11,25}.

No grupo dos fibratos, os efeitos mais comuns foram constipação²⁶ e sintomas genéricos – gastrintestinais, metabólicos^{18,19,25} e cardíacos¹⁹ além de mialgia na terapia combinada as estatinas²⁴. Para o ezetimiba os efeitos adversos foram semelhantes aos fibratos, como sintomas respiratórios, dores nas costas, músculo-esquelético^{14,15} constipação¹⁴ e artralgia¹⁵. Alguns estudos revelavam somente o número de pacientes que relataram efeitos adversos^{16,17,20-22}. Nos oito estudos que avaliaram os medicamentos em foco com placebo foi verificado que o grupo placebo apresentava efeitos adversos similares ao grupo tratado, como desordens no trato respiratório, sintomas músculo-esqueléticos, dores de cabeça e vertigem^{10,14,15,18,19}.

3.4 Discussão

Meta-análise mostrou resultados favoráveis da rosuvastatina nas doses de 5mg e 10mg, tanto em relação à diminuição de LDL (-49% e -44%, respectivamente) quanto de TC (-33% e -30%, respectivamente), quando comparada a outras estatinas²⁷. Resultados semelhantes foram observados em estudo desta revisão, em que a rosuvastatina foi comparada a atorvastatina⁹. Entretanto, editorial publicado na revista *The Lancet* revela que, apesar da rosuvastatina mostrar melhores resultados frente às terapias mais utilizadas – atorvastatina, sinvastatina e pravastatina – existem debates importantes em relação à qualidade e segurança deste medicamento. *The Lancet* ainda menciona o episódio de retirada da dose de rosuvastatina 80mg do mercado devido a questões relacionadas à sua segurança e manifesta preocupações em relação à dose de rosuvastatina 40mg²⁸.

Estudos que compararam atorvastatina a sinvastatina demonstraram que estas alternativas terapêuticas provocaram melhoras significativas nos perfis lipidêmicos, sendo observados melhores resultados com a atorvastatina⁵⁻⁷. Em meta-análise os resultados mostraram diminuição de LDL e TC nos pacientes tratados com atorvastatina²⁷.

Nesta revisão foram demonstrados somente resultados de intervenções nos níveis lipidêmicos dos pacientes, não possibilitando a avaliação de risco de morte e desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entretanto, além de demonstrar que as estatinas possuem o mais alto índice de diminuição do colesterol (-2,9%) comparado às outras intervenções, estudo de revisão que comparou o risco de desenvolvimento de doença coronária nos pacientes tratados com os grupos terapêuticos utilizados para dislipidemias, apresenta resultados também favoráveis à diminuição do risco de desenvolver doenças cardiovasculares (-2%) e mortalidade²⁹.

A fluvastatina obteve melhores resultados quanto aos parâmetros lipídicos dos pacientes quando administrada na dose de 80mg ER^{11,12}. O acréscimo de fenofibrato à terapia com fluvastatina melhora consideravelmente estes parâmetros²⁴. Entretanto, dentre as estatinas de escolha para o tratamento das dislipidemias elas representam a alternativa terapêutica menos eficaz frente às demais estatinas²⁷.

As estatinas mostraram-se ainda mais eficazes quando administradas em terapia combinada com IACBDs e fibratos²⁰⁻²³. Nesta revisão estudos comparativos do uso de estatinas com placebo demonstraram que os níveis lipidêmicos obtiveram melhores resultados frente aos níveis normais dos marcadores no grupo tratado¹⁰. Entretanto, não houve diferenças na redução do colesterol total em comparações de pacientes tratados e controle em meta-análise²⁷.

Ainda que as estatinas tenham-se mostrado eficazes na diminuição de TG em pacientes hipercolesterolêmicos, quando comparados aos fibratos estes promovem uma diminuição ainda mais significativa neste parâmetro lipidêmico²⁵. No que diz respeito à diminuição dos níveis de TG em pacientes hipertrigliceridêmicos, estudo de meta-análise mostrou resultados favoráveis à utilização de fibratos como terapia de escolha³⁰.

As estatinas mostraram-se mais eficazes na prevenção e tratamento das dislipidemias, entretanto, os efeitos adversos também são muito mais presentes nesta classe terapêutica. Os efeitos adversos mais comuns são aqueles relacionados a sintomas músculo-esqueléticos, o que representam barreiras à habitualidade terapêutica e à adesão de pacientes dislipidêmicos à terapia com estatinas.

Nesta revisão sistemática, muitos estudos, mas não todos, mostraram significância estatística dos resultados observados, principalmente comparação das alterações lipídicas entre os grupos tratados. Estudos acerca das estatinas foram os de maior frequência frente às demais terapias antihiperlipidemiantes. Apenas seis estudos abordados nesta revisão não foram financiados pelas indústrias farmacêuticas^{8,10,13,14,19,24}.

3.5 CONCLUSÃO

As estatinas são o grupo de medicamentos mais freqüentes nos ensaios clínicos o que se relaciona à sua comprovada eficácia terapêutica frente às demais terapias medicamentosas disponíveis no mercado farmacêutico. Entretanto, seu uso pode se restringir devido à quantidade e severidade dos efeitos adversos ocorridos com sua utilização.

Com o intuito de minimizar os efeitos adversos causados por essa classe terapêutica, novas alternativas utilizando o mesmo princípio farmacodinâmico estão sendo desenvolvidas – rosuvastatina e pitavastatina – porém sua segurança terapêutica ainda é desconhecida.

O Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e a IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia preconizam o uso de estatinas em pacientes hipercolesterolêmicos e fibratos em hipertrigliceridêmicos. Esta revisão confirmou a utilização destas terapias nos respectivos grupos dislipidêmicos.

A terapia combinada também vem sendo crescentemente utilizada em ensaios clínicos e mostrou-se bastante eficaz no tratamento das dislipidemias, principalmente a combinação de estatinas com as demais classes antihiperlipidemiantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(Suppl 1): 2-19.
2. Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. Arq Bras Cardiol 2003; 80: 635-38.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília. 2002. (on line). [Acesso em: 21 out. 2007]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>.
4. Woodroffe R. Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modeling study. Health Technol Assess. 2005; 9(21): 1-193.
5. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, Kjellström T, Lanke J, Larsen ML, et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: the treat-to-target (3T) study. Clin Ther. 2003; 25: 119-38.
6. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 1997; 80: 39-44.
7. Wu C, Sy R, Tanphaichir V, Hin ATT, Suyono S, Lee Y. Comparing the efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in asians with elevated low-density lipoprotein-cholesterol – a multinacional, multicenter, double-blind study. J Formos Med Assoc. 2002; 101(7): 478-87.
8. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2002; 162: 373-9.
9. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. Am Heart J. 2004; 148: 105.
10. Beigel Y, Brook G, Eisenberg S, Fainaru M, Harats D, Levy Y, et al. Efficacy and safety of pravastatin once daily in primary moderate hypercholesterolemia: the Israeli experience. Israel J Med Sci. 1993 Maio; 29(5): 272-7.
11. Olsson AG, Pauciullo P, Soska V, Luley C, Pieters RE, Broda G, et al. Comparison of efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release and immediate-release

- formulations in the treatment of primary hypercholesterolemia: a randomized trial. *Clin Ther.* 2001; 23: 45-61.
12. Isaacsohn JL, LaSalle J, Chao G, Gonasun L. Comparison of treatment with fluvastatin extended-release 80-mg tablets and immediate-release 40-mg capsules in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2003; 25: 904-18.
 13. Matalaka MS, Ravnan MC, Deedwania PC. Is alternative daily of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The alternate day versus daily dosing of atorvastatin study (ADDAS). *Am Heart J.* 2002; 144: 674-7.
 14. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003 Apr; 24(8): 729-41.
 15. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1092-6.
 16. Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 619-27.
 17. Farnier, M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2005; 102(2): 327-32.
 18. Davidson MH, Bays H, Rhyne J, Stein E, Rotenberg K, Doyle R. Efficacy and safety profile of fenofibrate-coated microgranules 130 mg, with and without food, in patients with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2005; 27(6): 715-27.
 19. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR *et al.* Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* (2005); 366: 1849-61.
 20. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J.* 2003 Apr; 24(8): 717-28.
 21. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capese R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004 Maio; 79(5): 620-9.

22. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 1487-94.
23. Goldberg RB, Guyton, JR, Mazzone, T, Weinstock, RS, Polis, A, Edwards, P. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(12): 1579-88.
24. Derosa G, Cicero AFG, Bertone G, Piccini MN, Ciccarelli L, Roggeri D. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2004; 26: 1599-607.
25. Schweitzer M, Tessier D, Vlahos WD, Leiter L, Collet JP, McQueen MJ, et al. A comparison of pravastatin and gemfibrozil in the treatment of dyslipoproteinemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis.* 2002; 162: 201-10.
26. McKenney J, Jones M, Abby S. Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(9): 1403-12.
27. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized, double blind trials. *BMC Fam Pract.* 2003; 4(18): 1-19.
28. The statin wars: why AstraZeneca must retreat. *Lancet.* (2003); 362(9393): 1341.
29. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(2): 187-95.
30. Miller M. Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J.* 2000; 140(2): 232-40.

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos clínicos controlados randomizados para a revisão sistemática

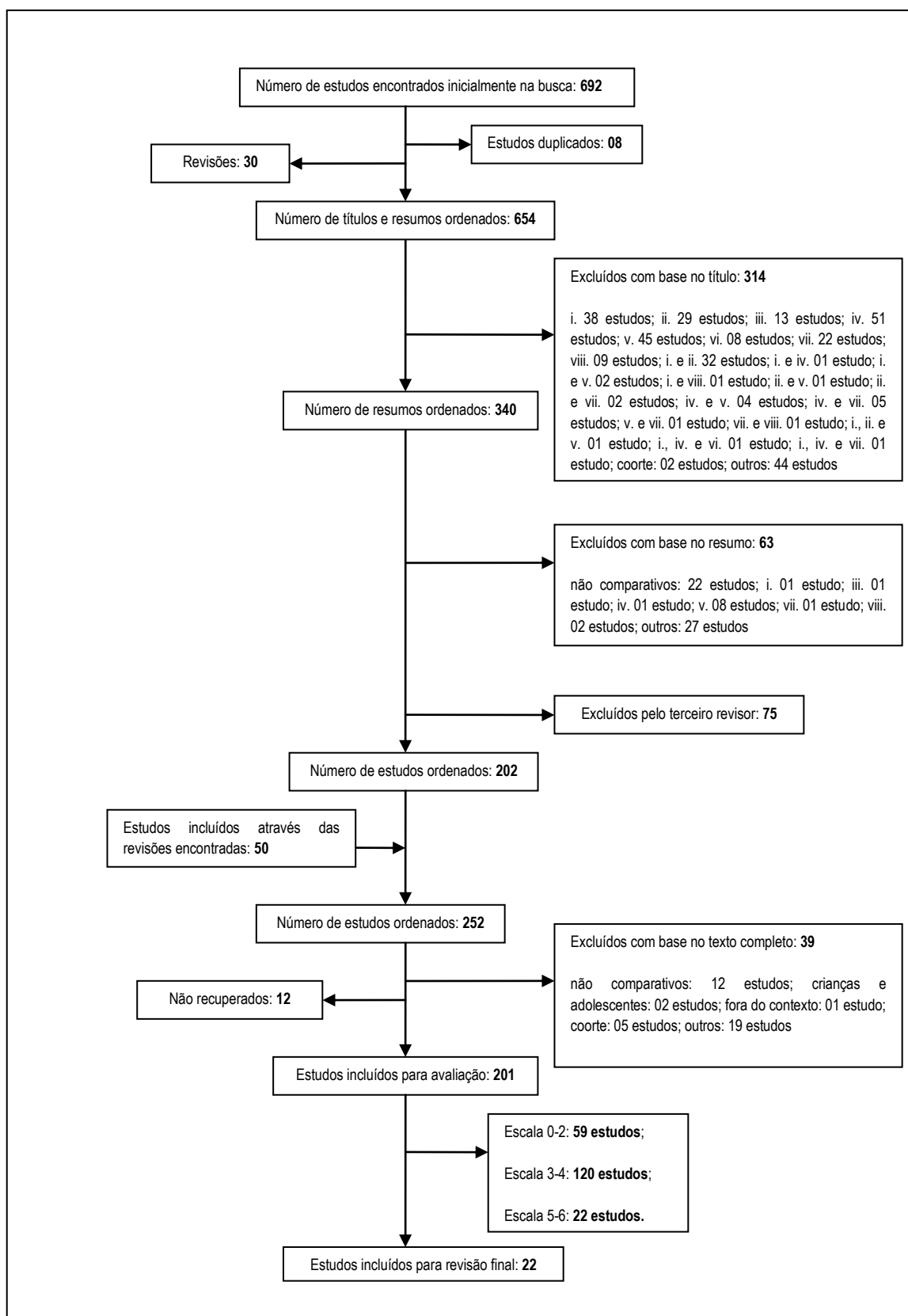


Tabela 1: Características e escore da Escala de Jadad modificada para estudos clínicos controlados randomizados selecionados enfocando hipolipemiantes

REFERÊNCIA	ESTUDO	Nº DE PARTICIPANTES / PERDAS	TEMPO DE ESTUDO / TEMPO DE SEGUIMENTO	TIPO DE INTERVENÇÃO	ESCORE
05	Olsson <i>et al</i> , 2003	1 - 552 pacientes / 27 pacientes 2 - 535 pacientes / 29 pacientes	60 semanas / 52 semanas	1 - Atorvastatina 20mg / 40mg 2 - Simvastatina 20mg / 40mg	6
06	Dart, <i>et al</i> , 1997	1 - 132 pacientes / 7 pacientes 2 - 45 pacientes / 3 pacientes	58 semanas / 52 semanas	1 - Atorvastatina 10mg / 20mg 2 - Simvastatina 10mg / 20mg	5
07	Wu <i>et al</i> , 2002	1 - 79 pacientes / 9 pacientes 2 - 78 pacientes / 10 pacientes	22 semanas / 16 semanas	1 - Atorvastatina 10mg/20mg 2 - Simvastatina 10mg/20mg	6
08	Saito <i>et al</i> , 2002	1 - 127 pacientes / 7 pacientes 2 - 113 pacientes / 8 pacientes	20 semanas / 12 semanas	1 - Pitavastatina 2mg 2 - Pravastatina 10 mg	5
09	Schwartz <i>et al</i> , 2004	1 - 127 pacientes / 12 pacientes 2 - 128 pacientes / 11 pacientes 3 - 128 pacientes / 15 pacientes	30 semanas / 24 semanas	1 - Rosuvastatina 5mg/20mg/80mg 2 - Rosuvastatina 10mg/40mg/80mg 3 - Atorvastatina 10mg/40mg/80mg	6
10	Beigel <i>et al</i> , 1993	1 - 38 pacientes / 2 pacientes 2 - 39 pacientes / 2 pacientes	32 semanas / 26 semanas	1 - Pravastatina 20mg/40mg 2 - Placebo	5
11	Olsson <i>et al</i> , 2001	1 - 346 pacientes / 20 pacientes 2 - 174 pacientes / 1 paciente 3 - 175 pacientes / 6 pacientes	28 semanas / 24 semanas	1 - Fluvastatina ER 80mg (1x dia) 2 - Fluvastatina IR 40mg (1x dia) 3 - Fluvastatina IR 40mg (2x dia)	5
12	Isaacsohn <i>et al</i> , 2003	1 - 86 pacientes / 6 pacientes 2 - 87 pacientes / 6 pacientes	20 semanas / 12 semanas	1 - Fluvastatina ER 80mg 2 - Fluvastatina IR 40mg	5
13	Matalka <i>et al</i> , 2002	1 - 18 pacientes / 4 pacientes 2 - 17 pacientes / 5 pacientes	18 semanas / 12 semanas	1 - Atorvastatina 10mg (1x / 2 dias) 2 - Atorvastatina 10mg (1x dia)	5
14	Knoop <i>et al</i> , 2003	1 - 622 pacientes / 48 pacientes 2 - 205 pacientes / 13 pacientes	18-28 semanas / 12 semanas	1 - Ezetimiba 10mg 2 - Placebo	5
15	Dujovne <i>et al</i> , 2002	1 - 666 pacientes / 60 pacientes 2 - 226 pacientes / 16 pacientes	18-32 semanas / 12 semanas	1 - Ezetimiba 10mg 2 - Placebo	5
16	Cruz-Fernández <i>et al</i> , 2005	1 - 220 pacientes / 1 paciente 2 - 230 pacientes / 5 pacientes	10 semanas / 6 semanas	1 - Ezetimiba 10mg 2 - Placebo	5
17	Famier, <i>et al</i> , 2005	1 - 181 pacientes 2 - 191 pacientes	10 semanas / 6 semanas	1 - Ezetimiba 10mg + Simvastatina 10mg/20mg 2 - Placebo + Simvastatina 10mg/20mg	5
18	Davidson <i>et al</i> , 2005	1 - 54 pacientes / 7 pacientes 2 - 42 pacientes / 3 pacientes 3 - 50 pacientes / 5 pacientes	14 semanas / 8 semanas	1 - Fenofibrato micronizado 130mg + alimento 2 - Fenofibrato micronizado 130mg 3 - Placebo	6
19	Keech <i>et al</i> , 2005	1 - 4900 pacientes / 950 pacientes 2 - 4895 pacientes / 954 pacientes	5 anos e 16 semanas / 5 anos	1 - Placebo 2 - Fenofibrato micronizado 200mg	6
20	Melani <i>et al</i> , 2003	1 - 65 pacientes / 8 pacientes 2 - 64 pacientes / 5 pacientes 3 - 205 pacientes / 13 pacientes 4 - 204 pacientes / 20 pacientes	18-28 semanas / 12 semanas	1 - Placebo 2 - Ezetimiba 10mg 3 - Pravastatina 10mg/20mg/40mg 4 - Ezetimiba 10mg + Pravastatina 10mg/20mg/40mg	5

21	Goldberg <i>et al</i> , 2004	1 – 93 pacientes / 8 pacientes 2 – 92 pacientes / 9 pacientes 3 – 349 pacientes / 27 pacientes 4 – 353 pacientes / 30 pacientes	16 semanas / 12 semanas	1 – Placebo 2 – Ezetimiba 10mg 3 – Sinvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg 4 – Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg	5
22	Ballantyne <i>et al</i> , 2004	1 – 262 pacientes / 39 pacientes 2 e 3 – 263 pacientes / 47 pacientes	28 semanas / 24 semanas	1 – Atorvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg 2 – Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg 3 – Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg/40mg/80mg	5
23	Goldberg <i>et al</i> , 2006	1 – 245 pacientes / 8 pacientes 2 – 247 pacientes / 9 pacientes 3 – 245 pacientes / 5 pacientes 4 – 247 pacientes / 5 pacientes 5 – 245 pacientes / 4 pacientes	13-15 semanas / 6 semanas	1 – Atorvastatina 10mg/d 2 - Ezetimiba/Sinvastatina 10/20 mg/d 3 – Atorvastatina 20mg/d 4 – Ezetimiba/Sinvastatina 10/40 mg/d 5 – Atorvastatina 40mg/d	5
24	Derosa <i>et al</i> , 2004	1 – 25 pacientes / 3 pacientes 2 – 23 pacientes / 2 pacientes	14 semanas / 12 semanas	1 – Fenofibrato micronizado 200mg + Fluvastatina ER 80mg 2 – Fluvastatina ER 80mg	5
25	Schweitzer <i>et al</i> , 2002	1 – 70 pacientes / 2 pacientes 2 – 66 pacientes / 6 pacientes	24-28 semanas / 16 semanas	1 - Pravastatina 40mg (2 x 20mg) 2 - Genfribosila 1200mg (4 x 300mg)	6
26	McKenney <i>et al</i> , 2005	1 – 64 pacientes / 4 pacientes 2 – 65 pacientes / 6 pacientes	22 semanas / 6 semanas	1 – Fenofibrato 160mg/dia + Cloridrato de Colesevelam 3,75g/dia 2 – Fenofibrato 160mg/dia	5

Tabela 2: Resultados dos estudos clínicos controlados randomizados selecionados enfocando hipolipemiantes

REFERÊNCIA	LDL	HDL	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDES
05	1 – 8 semanas: -45% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: -49% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – 8 semanas: -40% / 52 semanas: -44%	1 – 8 semanas: -0,1% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: +6% (p=NS versus grupo 2) 2 – 8 semanas: +3,3% / 52 semanas: +8,3%	1 – 8 semanas: -36% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: -37% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – 8 semanas: -30% / 52 semanas: -33%	1 – 8 semanas: -45% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: -51% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – 8 semanas: -41% / 52 semanas: -48%
06	1 – 16 semanas: -37% (p≤0,05 versus grupo 2) / 52 semanas: -38% (p≤0,05 versus grupo 2) 2 – 16 semanas: -30% / 52 semanas: -33%	1 – 16 semanas: +7% / 52 semanas: +7% 2 – 16 semanas: +7% / 52 semanas: +7%	1 – 16 semanas: -29% (p≤0,05 versus grupo 2) / 52 semanas: -30% (p≤0,05 versus grupo 2) 2 – 16 semanas: -24% / 52 semanas: -25%	1 – 16 semanas: -23% (p≤0,05 versus grupo 2) / 52 semanas: -21% (p≤0,05 versus grupo 2) 2 – 16 semanas: -15% / 52 semanas: -12%
07	1 – 8 semanas: -42,5% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 16 semanas: -48,1% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) 2 – 8 semanas: -34,8% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: -40,9% (p<0,01 versus baseline)	1 – 8 semanas: +4,6% / 16 semanas: +6,1% (p<0,05 versus baseline e grupo 2) 2 – 8 semanas: +9,2% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: +8,7% (p<0,05 versus baseline)	1 – 8 semanas: -31,9% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 16 semanas: -35,6% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) 2 – 8 semanas: -23,9% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: -28,6% (p<0,01 versus baseline)	1 – 8 semanas: -22,4% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 16 semanas: -23,5% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) 2 – 8 semanas: -11,3% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: -10,4% (p<0,01 versus baseline)
08	1 – -37,6% (p<0,01 versus baseline e p<0,05 versus grupo 2) 2 – -18,4% (p<0,01 versus baseline)	1 – +8,9% 2 – +9,8%	1 – -28,2% (p<0,01 versus baseline e p<0,05 versus grupo 2) 2 – -14,0% (p<0,01 versus baseline)	1 – -23,3% 2 – -20,2%
09	1 – 12 semanas: -39,8% (p<0,01 versus grupo 3) / 18 semanas: -51,6% (p<0,01 versus grupo 3) / 24 semanas: -59,6% (p<0,001 versus grupo 3) 2 – 12 semanas: -47,1% (p<0,001 versus grupo 3) / 18 semanas: -58,8% (p<0,001 versus grupo 3) / 24 semanas: -59,6% (p<0,001 versus grupo 3) 3 – 12 semanas: -35,0% / 18 semanas: -47,2% / 24 semanas: -52,0%	1 – 12 semanas: +6,6% (p<0,01 versus grupo 3) / 18 semanas: +8,3% (p<0,01 versus grupo 3) / 24 semanas: +8,0% (p<0,001 versus grupo 3) 2 – 12 semanas: +7,7% (p<0,001 versus grupo 3) / 18 semanas: +10,0% (p<0,001 versus grupo 3) / 24 semanas: +8,0% (p<0,001 versus grupo 3) 3 – 12 semanas: +2,7% / 18 semanas: +1,4% / 24 semanas: +0,9%	1 – 12 semanas: -29,1% (p<0,05 versus grupo 3) / 18 semanas: -37,4% / 24 semanas: -43,2% (p<0,01 versus grupo 3) 2 – 12 semanas: -33,9% (p<0,001 versus grupo 3) / 18 semanas: -42,1% (p<0,001 versus grupo 3) / 24 semanas: -43,2% (p<0,01 versus grupo 3) 3 – 12 semanas: -26,8% / 18 semanas: -35,6% / 24 semanas: -39,5%	1 – 12 semanas: -17,4% / 18 semanas: -20,7% / 24 semanas: -24,6% 2 – 12 semanas: -19,8% / 18 semanas: -22,9% / 24 semanas: -24,6% 3 – 12 semanas: -17,8% / 18 semanas: -22,1% / 24 semanas: -27,0%
10	1 – -23-30% (estatisticamente significativa) 2 – Não causou mudança significativa	1 – +9-13% (estatisticamente significativa) 2 – Não causou mudança significativa	1 – -19-22% (estatisticamente significativa) 2 – Não causou mudança significativa	1 – -10-30% (estatisticamente significativa) 2 – Não causou mudança significativa
11	1 – -33,7% (p<0,001 versus grupo 2) / Ila: -37% / Ilb: -34% 2 – -24,4% / Ila: -28% / Ilb: -22% 3 – -33,9% / Ila: -39% / Ilb: -33%	1 – +8,5% / Ila: +6% / Ilb: +10% 2 – +6,5% / Ila: +6% / Ilb: +6% 3 – +7,5% / Ila: +4% / Ilb: +10%	1 – -23,6% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – -16,8% 3 – -24,3%	1 – -12,4% / Ila: -15% / Ilb: -28% 2 – -7,4% / Ila: -11% / Ilb: -22% 3 – -14,4% / Ila: -15% / Ilb: -28%
12	1 – -32% (p<0,001 versus baseline e grupo 2) 2 – -22% (p<0,001 versus baseline)	1 – +6% (p<0,001 versus baseline e p=NS versus grupo 2) 2 – +8% (p<0,001 versus baseline)	1 – -22% (p<0,001 versus baseline e grupo 2) 2 – -15% (p<0,001 versus baseline)	1 – -10% (p<0,001 versus baseline e p=NS versus grupo 2) 2 – -12% (p<0,001 versus baseline)
13	1 – 6 semanas: -27% / 12 semanas: -35% 2 – 6 semanas: -38% (p=0,04) / 12 semanas: -38%	1 – 6 semanas: +4% / 12 semanas: -4% 2 – 6 semanas: -2% / 12 semanas: -5%	1 – 6 semanas: -21% / 12 semanas: -27% 2 – 6 semanas: -28% / 12 semanas: -31%	1 – 6 semanas: -26% / 12 semanas: -20% 2 – 6 semanas: -11% / 12 semanas: -23%

14	1 – LDL-C direto: -17,69% / LDL-C calculado: -18,24% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – LDL-C direto: +0,79% / LDL-C calculado: +1,36%	1 – HDL-C: +1,01% (p<0,01 versus grupo 2) / HDL ₂ -C: +5,03% (p=0,01 versus grupo 2) / HDL ₃ -C: +2,84 (p=0,49 versus grupo 2) 2 – HDL-C: -1,26% / HDL ₂ -C: -1,14% / HDL ₃ -C: +3,94	1 – -12,4% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – +0,57%	1 – -1,71% (p=0,09 versus grupo 2) 2 – +2,43%
15	1 – LDL-C direto: -16,86% / LDL-C calculado: -17,68% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – LDL-C direto: -0,36% / LDL-C calculado: -1,11%	1 – HDL-C: +1,31% (p<0,01) / HDL ₂ -C: +1,25% (p=0,76 versus grupo 2) / HDL ₃ -C: +5,65 (p<0,01 versus grupo 2) 2 – HDL-C: -1,60% / HDL ₂ -C: +0,55% (p=76) / HDL ₃ -C: +1,01	1 – +12,48% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – +0,84%	1 – -5,65% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – +5,74%
16	1 – -31,1% (DP=15,5 / p≤0,001 versus grupo 2) 2 – -4,2% (DP=15,6)	1 – +2,9% (DP=12,8 / p<0,050 versus grupo 2) 2 – +0,1% (DP=12,3)	1 – -20,1% (DP=11,0 / p≤0,001 versus grupo 2) 2 – -2,5% (DP=10,8)	1 – -15,4% (DP=29,0 / p≤0,001 versus grupo 2) 2 – -0,8% (DP=34,9)
17	1 – -25,2% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – -0,9%	1 – +2% 2 – +1,3%	1 – -16,5% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – +0,4%	1 – -12,5% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – +5,7%
18	1 – LDL-C: +15,4% (p<0,005 versus grupo 3) 2 – LDL-C: +14,5% 3 – LDL-C: +3,2%	1 – HDL-C: +13,7% (p<0,001 versus grupo 3) 2 – HDL-C: +14,3% (p<0,001 versus grupo 3) 3 – HDL-C: +0,8%	1 – -5,1% 2 – -3,4% 3 – -0,8%	1 – -36,7% (p<0,001 versus grupo 3) 2 – -36,6% (p<0,001 versus grupo 3) 3 – +0,7%
19	2 em relação a 1 – 4 meses: -12% / 1 ano: -11,9% / 2 anos: -11,7% / 5 anos: -5,8% (p<0,05)	2 em relação a 1 – 4 meses: +5,1% / 1 ano: +4,5% / 2 anos: +3,5% / 5 anos: +1,2% (p<0,05)	2 em relação a 1 – 4 meses: -11,4% / 1 ano: -11,6% / 2 anos: -11,1% / 5 anos: -6,9% (p<0,05)	2 em relação a 1 – 4 meses: -28,6% / 1 ano: -30,2% / 2 anos: -27,4% / 5 anos: -21,9% (p<0,05)
20	1 – LDL-C direto: +1,3% / LDL-C calculado: -0,6% 2 – LDL-C direto: -18,7% / LDL-C calculado: -19,6% 3 – LDL-C direto: -24,3% / LDL-C calculado: -25,2% 4 – LDL-C direto: -37,7% / LDL-C calculado: -38,6% (p<0,01 versus grupos 2 e 3)	1 – HDL-C: +2,0% / HDL ₂ -C: +10,4% / HDL ₃ -C: +1,6) 2 – HDL-C: +4,1% / HDL ₂ -C: +13,8% / HDL ₃ -C: +0,5 3 – HDL-C: +6,7% / HDL ₂ -C: +17,0% / HDL ₃ -C: +5,4 4 – HDL-C: +8,1% (p=0,02 versus grupo 2 e p=NS versus grupo 3) / HDL ₂ -C: +17,0% (NS versus grupos 2 e 3) / HDL ₃ -C: +4,0 (NS versus grupos 2 e 3)	1 – +0,2% 2 – -13,2% 3 – -17,2% 4 – -27,1% (p<0,01 versus grupos 2 e 3)	1 – +2,0% 2 – -2,1% 3 – -7,6% 4 – -17,6% (p<0,01 versus grupos 2 e 3)
21	1 – +2,7% (DP=13,3) 2 – -19,8% (DP=10,5) 3 – -38,5% (DP=14,2) 4 – -53,2% (DP=17,2 / p<0,001 versus grupo 3)	1 – +2,3% (DP=10,8) 2 – +7,0% (DP=12,6) 3 – +7,6% (DP=11,9) 4 – 8,2% (DP=13,1 / p=0,53 versus grupo 3)	1 – +2,2% (DP=9,9) 2 – -13,7% (DP=7,9) 3 – -26,4% (DP=11,3) 4 – -37,7% (DP=13,3 / p<0,001 versus grupo 3)	1 – -2,2% (DP=33) 2 – -13,2% (DP=27,8) 3 – -15,2% (DP=34,1) 4 – -28,0% (DP=28,0 / p<0,001 versus grupo 3)
22	1 – 6 semanas: -37,2% / 12 semanas: -44,3% / 18 semanas: -49,1% / 24 semanas: -52,5% 2 – 6 semanas: -46,1% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -50,2% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -55,6% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -59,4% (p<0,05 versus grupo 1) 3 – 6 semanas: -50,3% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -54,3% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -55,6% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -59,4% (p<0,05 versus grupo 1)	1 – 6 semanas: +5,1% / 12 semanas: +6,9% / 18 semanas: +7,8% / 24 semanas: +6,5% 2 – 6 semanas: +8,0% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: +9,0% / 18 semanas: +11,4% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: +12,3% (p<0,05 versus grupo 1) 3 – 6 semanas: +9,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: +12,4% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: +11,4% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: +12,3% (p<0,05 versus grupo 1)	1 – 6 semanas: -28,1% / 12 semanas: -33,1% / 18 semanas: -37,0% / 24 semanas: -40,2% 2 – 6 semanas: -33,9% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -36,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -40,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -43,3% (p<0,05 versus grupo 1) 3 – 6 semanas: -36,2% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -39,2% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -40,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -43,3% (p<0,05 versus grupo 1)	1 – 6 semanas: -22,5% / 12 semanas: -28,4% / 18 semanas: -31,2% / 24 semanas: -34,8% 2 – 6 semanas: -26,3% / 12 semanas: -27,7% / 18 semanas: -32,0% / 24 semanas: -35,3% 3 – 6 semanas: -24,6% / 12 semanas: -30,8% / 18 semanas: -32,0% / 24 semanas: -35,3%

23	1 – -38,3%	1 – +4,3%	1 – -27,8%	1 – -22,7%
	2 – -53,6%	2 – +8,0%	2 – -37,5%	2 – -25,7%
	3 – -44,6%	3 – +4,5%	3 – -32,5%	3 – -26,1%
	4 – -57,6%	4 – +6,3%	4 – -40,5%	4 – -29,7%
	5 – -50,9%	5 – +2,3%	5 – -37,0%	5 – -28,4%
24	1 – 6 meses: -25% (p<0,05 versus baseline e grupo 2) / 12 meses: -35% (p<0,05 versus grupo 2 e p<0,01 versus baseline)	1 – 6 meses: +12% (p<0,05 versus baseline) / 12 meses: +34% (p<0,05 versus grupo 2 e p<0,01 versus baseline)	1 – 6 meses: -19% (p<0,05 versus baseline) / 12 meses: -26% (p<0,01 versus baseline)	1 – 6 meses: -11% / 12 meses: -32% (p<0,05 versus grupo 2 e baseline)
	2 – 6 meses: -13% / 12 meses: -25% (p<0,05 versus baseline)	2 – 6 meses: +7% / 12 meses: +14% (p<0,05 versus baseline)	2 – 6 meses: -15% / 12 meses: -20% (p<0,05 versus baseline)	2 – 6 meses: -9% / 12 meses: -17%
25	1 – -31,3% (p<0,001 versus grupo 2 / DP=12,93)	1 – +5,84% (p = 0,80 / p ajustado = 0,87 versus grupo 2/ DP=12,62)	1 – -21,22% (p<0,001 versus grupo 2/ DP=9,74)	1 – -6,34% (p<0,001 versus grupo 2 / DP=32,06)
	2 – -5,15% (DP=19,81)	2 – +6,44% (DP=14,64)	2 – -6,59% (DP=12,66)	2 – -29,64% (DP=34,6)
26	1 – -10,4% (p<0,0001 versus grupo 2)	1 – +0,2% (p = 0,3854 versus grupo 2)	1 – -5,9% (p<0,0001 versus grupo 2)	1 – +5,6% (p = 0,1583 versus grupo 2)
	2 – +2,3%	2 – -1,1%	2 – +1,6%	2 – -2,6%

4 ARTIGO 2 – Perfil e gastos dos pacientes dislipidêmicos inseridos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde

4.1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento demográfico, a urbanização e a globalização têm levado a mudanças no estilo de vida das populações que implicam na epidemia das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), consideradas as maiores causas de mortes no mundo. Em 2008, das 57 milhões de mortes ocorridas no mundo, praticamente dois terços (36 milhões) foram atribuídas às DCNT, e entre elas, a doença cardiovascular foi responsável por 17 milhões de mortes¹.

No Brasil, em 2007, aproximadamente 72% das mortes foi devido às DCNT, notadamente por causa das doenças cardiovasculares. Os eventos cardiovasculares foram responsáveis pelo maior custo referente às internações hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS), correspondendo a 27,4% das internações de indivíduos com 60 anos ou mais².

Durante décadas foram conduzidos estudos sobre fatores de risco cardiovascular. A coorte de Framingham³, os estudos caso-controle nacionais FRICAS⁴ e AFIRMAR⁵, bem como o estudo internacional INTERHEART⁶ demonstram que um dos principais fatores de risco cardiovascular são as dislipidemias.

A prevenção e o tratamento das dislipidemias vão desde tratamentos dietéticos, exercícios físicos e cessação do tabagismo ao uso de medicamentos para redução do colesterol e triglicérides^{7,8}. O tratamento farmacológico das dislipidemias é feito pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)⁹, anteriormente denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Tal programa foi criado em 1993 e desde então apresenta aumento dos custos econômicos devido à elevação dos gastos com medicamentos e ao aumento do número de pacientes beneficiados.

O acesso às terapias hipolipemiantes se dá por meio da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (Apac), instrumento do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS), que cadastra os usuários no banco de dados nacional. O Apac/SIA/SUS contém dados clínico-epidemiológicos e demográficos que permitem avaliar o perfil dos usuários, da utilização de medicamentos e dos gastos relacionados. Acurcio et al¹⁰ explicita, de um lado,

que há a escassez de estudos nacionais sobre o tema e, de outro, que existe relevância na realização destas investigações.

A descrição do perfil e dos gastos destes pacientes pode contribuir para tomar decisões que visem modificar o quadro histórico das dislipidemias, prevenindo a ocorrência das doenças cardiovasculares, economizando os recursos escassos e aumentando a eficiência das políticas públicas. Portanto, o presente estudo pretende descrever os gastos e o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes portadores de dislipidemias atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no período de 2003 a 2006. Bem como identificar as características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos destinados ao tratamento das dislipidemias.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 DESENHO E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Coorte histórica de pacientes dislipidêmicos que iniciaram seu tratamento por meio do CEAF, no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006, e apresentaram ao menos três registros de gastos no primeiro semestre de acompanhamento, sendo o primeiro registro referente a um hipolipemiante.

Foram considerados dislipidêmicos os pacientes que possuíam o diagnóstico E 78. – Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Revisão (CID-10).

4.2.2 FONTE DE DADOS

Base Nacional de Usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, formada a partir dos registros existentes no banco de dados Apac/SIA/SUS, construído pelo método de *linkage* determinístico-probabilístico¹¹.

4.2.3 VARIÁVEIS

As variáveis de interesse foram classificadas em:

- Demográficas - sexo, idade e região de residência no início do tratamento (variáveis explicativas).

- Epidemiológicas - medicamento utilizado e diagnóstico declarado no início do tratamento descritos, respectivamente, pelo princípio ativo e CID-10 (variáveis explicativas).
- Econômica - gasto médio mensal individual (variável resposta), obtido pela soma dos gastos individuais com medicamentos no primeiro ano de tratamento dividido pelo número de meses que o paciente permaneceu em tratamento. Os valores foram atualizados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA - para dezembro de 2010.

4.2.4 ANÁLISE DOS DADOS

Foi realizada análise descritiva dos dados, incluindo medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas e distribuições de frequências para as variáveis categóricas.

No intuito de verificar associação entre o gasto médio mensal individual e demais variáveis, foi realizada uma análise multivariada por meio de um modelo de regressão linear incluindo todas as variáveis explicativas, que apresentaram valores de p menores que 0,20 na análise univariada, e procedendo a deleção sequencial de acordo com a importância estatística. Permaneceram no modelo final as variáveis com valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas por meio do software SPSS® versão 17.0.

4.2.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este artigo é parte integrante da pesquisa intitulada “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil”, financiada pelo CNPq e desenvolvida pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia (GPFE) da Faculdade de Farmácia e pelo Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Tal projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética de Pesquisas da UFMG, Parecer nº. ETIC 0101/06.

4.3 RESULTADOS

No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2006, 107.420 pacientes iniciaram tratamento para dislipidemia. Destes, permaneceram no estudo 67.142 (62,5%) indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão definidos. A coorte, assim composta, apresenta a maioria do sexo

feminino (63,0%), com idade entre 50 e 79 anos (76,9%) no início do tratamento e idade média de 60,0 anos (Desvio Padrão de 12,0 anos) e mediana de 60,4 anos. A maioria dos pacientes residia na região Sudeste (77,6%). O diagnóstico mais frequente foi a hipercolesterolemia pura (98,6%) e 82,0% dos usuários utilizaram os medicamentos Sinvastatina ou Atorvastatina (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes dislipidêmicos usuários, segundo características demográficas e epidemiológicas, do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, Brasil – 2003 – 2006

Variável	N	%
Sexo		
Feminino	42296	63,0
Masculino	24846	37,0
Faixa etária (em anos)		
0 a 4	102	0,2
5 a 9	56	0,1
10 a 14	92	0,1
15 a 19	105	0,2
20 a 29	465	0,7
30 a 39	2112	3,1
40 a 49	8370	12,5
50 a 59	19333	28,8
60 a 69	20181	30,0
70 a 79	12059	18,0
80 e mais	2500	3,7
Sem registro	1767	2,6
Região de residência		
Sudeste	52128	77,6
Nordeste	6344	9,4
Sul	5081	7,6
Centro oeste	3127	4,7
Norte	462	0,7

Diagnóstico

Hipercolesterolemia pura	66189	98,6
Hipergliceridemia pura	260	0,4
Hiperlipidemia mista	198	0,3
Outros	495	0,7

Medicamento

Sinvastatina	30196	45,0
Atorvastatina	24875	37,0
Benzafibrato	3680	5,5
Pravastatina	2719	4,0
Lovastatina	2160	3,2
Genfibrozila	1378	2,1
Ciprofibrato	1140	1,7
Fenofibrato	535	0,8
Fluvastatina	247	0,4
Etofibrato	212	0,3

Total	67142	100,0
--------------	--------------	--------------

Fonte: Base Nacional de Usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (UFMG)

O gasto médio mensal individual dos pacientes no primeiro ano de tratamento foi de aproximadamente sessenta e oito reais. Na análise univariada, todas as variáveis apresentaram valores de $p < 0,20$. Na multivariada, as variáveis incluídas no modelo final explicam 8,1% da variação do gasto médio mensal individual. Dentre os principais resultados destacam-se que: (i) o aumento da idade leva a um menor gasto; (ii) pacientes do sexo masculino tendem a gastar mais que as mulheres; (iii) residentes na região sul apresentam maior gasto; (iv) atorvastatina é o medicamento que mais impacta no gasto médio mensal individual (Tabela 2).

Tabela 2 – Análise multivariada do gasto médio mensal individual dos pacientes dislipidêmicos usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, Brasil – 2003 – 2006

Variáveis explicativas	β	Erro-padrão	Valor de p
Intercepto	55,47	2,60	0,00
Idade	-0,36	0,03	0,00
Sexo masculino	2,75	0,86	0,00
Região de residência (categoria de referência: Nordeste)			
Sul	20,60	2,06	0,00
Norte	15,27	5,17	0,00
Centro-Oeste	12,20	2,35	0,00
Sudeste	5,15	1,45	0,00
Medicamento (categoria de referência: fenofibrato)			
Atorvastatina	66,84	0,92	0,00
Fluvastatina	41,76	6,90	0,00
Etofibrato	28,54	7,38	0,00
Genfibrozila	24,79	2,96	0,00
Pravastatina	23,28	2,14	0,00
Benzafibrato	8,50	1,89	0,00

Variável dependente – gasto médio mensal individual no primeiro ano de tratamento ($R^2=0,081$)

4.4 DISCUSSÃO

Os resultados desta investigação indicam uma alta frequência de hipercolesterolemia pura em mulheres adultas e idosas residentes predominantemente na região Sudeste. Estudos sobre perfil de saúde cardiovascular dos brasileiros identificaram alta prevalência de hipercolesterolemia (em torno de 30 a 40%) predominantemente em mulheres adultas e idosas^{12,13}. O estudo de SOUZA et al (2003), entretanto, detectou baixa prevalência (4,2%) dessa dislipidemia e predominância nos homens adultos¹⁴.

Estudos transversais sobre dislipidemias conduzidos especificamente no estado de São Paulo corroboram e refutam alguns achados do presente estudo. COLTRO et al (2009) observou dislipidemias em 25,8% de sua população de estudo, sendo 58% mulheres com idade média de 57 ± 14 anos¹⁵. No estudo de BEVILACQUA (2007), 81,5% dos participantes

apresentaram algum tipo de dislipidemia, sendo a maior proporção encontrada em homens (83,7%) com mais de 60 anos (84,8%)¹⁶.

Sabe-se que a hipercolesterolemia aumenta com a idade tende a cair nas mulheres a partir dos 60-70 anos^{12,14}. As frequências observadas no presente estudo mostram-se coerentes com esta informação, verificando-se maior aumento entre os 50 e 69 anos, e queda a partir dos 70 anos, embora mais acentuada a partir dos 80 anos. A respeito do predomínio do sexo feminino é importante destacar que este pode ser devido à mudança do perfil demográfico brasileiro ao longo do século XX, que resultou em maior percentual de mulheres¹⁰. Bem como por fatores biológicos e socioculturais e pelo fato das mesmas procurarem mais assistência médica¹².

Por outro lado, obesos e sedentários têm mais chance de desenvolverem dislipidemias. Nos estudos de PEREIRA (2008) e CARNELOSSO (2010), foram encontradas maiores prevalências de ambos fatores nas mulheres^{12,13}. Estudo transversal, que utilizou dados do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizado em 27 capitais brasileiras detectou prevalência de obesidade em 11% dos indivíduos sendo mais referida pelas mulheres de 65 anos ou mais¹⁷.

As principais classes terapêuticas para tratamento das dislipidemias são as estatinas, os fibratos e o ácido nicotínico (ou niacina). A escolha da classe é condicionada ao tipo de dislipidemia presente. Na hipercolesterolemia recomendam-se as estatinas. Na hipertrigliceridemia os fibratos, seguido do ácido nicotínico ou associação de ambos^{7,8}. Logo, a predominância de utilização dos medicamentos sinvastatina e atorvastatina na coorte justifica-se já que hipercolesterolemia pura foi o diagnóstico mais frequente nos pacientes.

As dislipidemias são doenças crônicas, por vezes com duração por toda a vida. O gasto médio mensal individual dos pacientes foi de aproximadamente sessenta e oito reais. Há de se lembrar que cerca de 20% das famílias brasileira têm rendimento total e variação patrimonial mensal de até dois salários mínimos¹⁸. Portanto, o custo total do tratamento torna-se alto e difícil de ser mantido pela população.

Menores gastos com estes medicamentos foram observados com o aumento da idade, o que pode estar relacionado ao fato de que a hipercolesterolemia tende a cair em idades mais avançadas. Por outro lado, o comportamento das mulheres, que procuram mais assistência médica ao longo da vida evitando tratamentos em estágios mais avançados da doença, pode ser uma das possíveis explicações dos menores gastos observados entre elas.

Além disso, verifica-se necessidade de atualização Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas das dislipidemias⁷, publicado em 2002, para que se assegure ao gestor, ao profissional de saúde e ao paciente, respectivamente, a incorporação, a indicação e o recebimento do que há de melhor para aquela condição clínica. Por exemplo, em 2011 foi realizada uma análise de custo-efetividade da sinvastatina versus atorvastatina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares. A perspectiva adotada foi a do SUS e concluiu-se que, em comparação ao placebo, a sinvastatina é custo-efetiva e a atorvastatina não¹⁹. Neste nosso estudo detectamos, também, que a atorvastatina é o medicamento que mais impacta no gasto médio mensal individual. A sinvastatina foi o medicamento mais utilizado na coorte, mas na análise multivariada não apresentou significância estatística.

Apesar de estratégicos na formulação e estipulação de prioridades de saúde, os sistemas de informações do SUS, como o SIA/SUS, têm finalidade administrativa e estão sujeitos à lacunas de informação e erros de alimentação¹¹. A quase totalidade de hipercolesterolemia pura identificada pode se dever a isso. Mesmo assim, tais sistemas podem contribuir para a produção de informações, como os resultados obtidos no presente estudo, úteis para subsidiar tomada de decisões mais equânimes e efetivas, com vistas à modificação do quadro histórico das dislipidemias, prevenindo a ocorrência das doenças cardiovasculares, e à racionalização e otimização dos escassos recursos públicos disponíveis. Assim, ações de saúde, prevenção e promoção devem ser concentradas aos adultos e idosos, faixa etária de 40 a 69 anos, residentes na região Sudeste. Tais ações incluem mudanças do estilo de vida (tratamentos dietéticos, exercícios físicos e combate ao tabagismo), acesso aos medicamentos mais efetivos e orientações adequadas sobre uso da medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [acesso em 09 set 2011]. 176 p. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf
2. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. Lancet [Internet]. 09 mai 2011. [acesso em 09 set 2011]. Disponível em: <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor4.pdf>
3. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from Framingham study. Am J Hypertens. jan 2000;13(1):3S-10S.
4. Silva MAD, Sousa AGMR, Schargodsky H. Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil – estudo FRICAS. Arq Bras Cardiol. 1998;71(5):667-75.
5. Piegas LS, Avezum A, Pereira JCR, Neto JMR, Hoepfner C, Farran JA *et al.* Risk factors for myocardial infarction in Brazil. Am Heart J. ago 2003;146(2):331-8.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 11 set 2004;364:937-52.
7. Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [acesso em: 09 set 2011]. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/>
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. abr 2007;88(Supl 1):2-19.
9. Brasil. Portaria n° 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, republicação em 01 dez 2009.
10. Acurcio FA, Brandão CMR, Gerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. R Bras Estud Popul. jul/dez 2009;26(2):263-82.
11. Cherchiglia ML, Júnior GAA, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio FA, Júnior WM *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. R Bras Est Pop. jan/jun 2007;24(1):163-67.

12. Pereira JC, Barreto SM, Passos VMA. O perfil de saúde cardiovascular dos idosos brasileiros precisa melhorar: estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(1):1-10.
13. Carnellosso ML, Barbosa MA, Porto CC, Silva SA, Carvalho MM, Oliveira ALI. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na região leste de Goiânia (GO). *Ciênc Saúde Colet.* 2010;15(Supl 1):1073-80.
14. Souza LJ, Filho JTDS, Souza TF, Reis AFF, Neto CG, Bastos DA *et al.* Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacazes, in brazilian state of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(3):257-64.
15. Coltro RS, Mizutani BM, Mutti A, Délia MPB, Martinelli LMB, Cogni AL *et al.* Frequência de fatores de risco cardiovascular em voluntários participantes de evento de educação em saúde. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55(5):606-10.
16. Bevilacqua MR, Gimeno SGA, Matsumura LK, Ferreira SRG. Hiperlipidemias e fatores dietéticos: estudo transversal entre nipo-brasileiros. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(4):547-58.
17. Gigante DP, Moura EC, Sardinha LMV. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. *Rev Saúde Públ.* 2009; 43(Supl 2):83-9.
18. IBGE. Pesquisa de orçamento familiares – despesas, rendimentos e condições de vida – 2008/2009 [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010 [acesso em 14 nov 2011]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf
19. Araujo DV, Souza CPR, Bahia LR, Rey HCV, Junior BS, Tura BR *et al.* Análise de custo-efetividade de sinvastatina versus atorvastatina na prevenção secundária de eventos cardiovasculares no Sistema Único de Saúde brasileiro. *Value in Health.* Jul 2011;14(5):S29-32.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A principal conclusão da revisão sistemática foi a confirmação do tratamento preconizado pelo Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e a IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, que estipula o uso de estatinas em pacientes hipercolesterolêmicos e fibratos em hipertrigliceridêmicos. Porém, há de se ressaltar que: (i) muitos estudos, mas não todos, mostraram significância estatística das alterações lipídicas entre os grupos tratados; (iii) estudos acerca das estatinas foram os de maior frequência frente às demais terapias e; (iv) apenas seis estudos abordados nesta revisão não foram financiados pelas indústrias farmacêuticas. Também não podemos esquecer do viés de publicação, ou seja, ensaios clínicos com resultados negativos que não são publicados.

A respeito do perfil dos pacientes dislipidêmicos inseridos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, demonstrou-se uma alta frequência de hipercolesterolemia pura em mulheres adultas e idosas residentes na região Sudeste. Quanto aos gastos destes pacientes verificou-se que o custo total do tratamento é elevado e difícil de ser mantido pela população, levando em consideração seu rendimento total e variação patrimonial mensal. Foi detectado, também, que: (i) o aumento da idade leva a um menor gasto; (ii) pacientes do sexo masculino tendem a gastar mais que as mulheres; (iii) residentes na região sul apresentam maior gasto e; (iv) atorvastatina é o medicamento que mais impacta no gasto médio mensal individual. Estudos futuros de custo-efetividade das drogas hipolipemiantes, sob a perspectiva do SUS, se fazem necessários.

Sistemas de informações do SUS, como o SIA/SUS, têm finalidade administrativa e estão sujeitos às lacunas de informação e erros de alimentação. A quase totalidade de hipercolesterolemia pura identificada pode se dever a isso. Portanto, seria o caso de se pensar em uma forma de validação por parte do prescritor das informações inseridas no sistema. Mesmo assim, os resultados deste estudo serão importantes ferramentas aos gestores para a tomada de decisões mais equânimes e efetivas e contribuirão para a modificação do quadro histórico das dislipidemias, prevenindo a ocorrência das doenças cardiovasculares, e para a racionalização e a otimização dos escassos recursos públicos disponíveis.

APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA

Juliana Giannetti Duarte

Avaliação farmacoeconômica e epidemiológica das terapias hipolipemiantes

Belo Horizonte/MG

2010

Juliana Giannetti Duarte

**AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS TERAPIAS
HIPOLIPEMIANTES**

**Projeto apresentado em exame de Qualificação
no Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública
da Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial à obtenção do título de
mestrado.**

Orientador: Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte/MG

2010

LISTA DE SIGLAS

APAC - Autorização de Procedimentos de Alto Custo

CID - Classificação Internacional de Doenças

CPF - Cadastro de Pessoa Física

g/dia – gramas por dia

HDL-C – colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade

LDL-C – colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade

LILACS - Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde

mg/dia – miligramas por dia

mg/dL – miligramas por decilitro

MS – Ministério da Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PUBMED - National Library of Medicine / National Institutes of Health

SIA/SUS - Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

TC - Colesterol Total

TG – triglicérides

SUMÁRIO

1 – PROBLEMA E JUSTIFICATIVA	04
2 – HIPÓTESE	07
3 – OBJETIVOS	08
3.1 – GERAL	08
3.1 – ESPECÍFICOS	08
4 – FORMA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO	08
5 – METODOLOGIA DO ARTIGO EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS.....	09
5.1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA	09
5.2 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	09
5.3 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	10
5.4 – QUALIDADE DOS ESTUDOS	10
5.5 – TABULAÇÃO DOS ESTUDOS	10
6 – METODOLOGIA DO ARTIGO PERFIL E GASTOS DOS USUÁRIOS DE TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES INSERIDOS NO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DE DISPENSAÇÃO EM CARÁTER EXCEPCIONAL/ALTO CUSTO DO SUS	11
6.1 – FONTE DE DADOS	11
6.2 – DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO	11
6.3 – VARIÁVEIS E ANÁLISE DOS DADOS	11
7 – VIABILIDADE	12
8 – CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO	13
9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14
ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFMG - COEP	16

ANEXO II – ARTIGO “EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS” ENVIADO À REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS.....	17
---	----

1 PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

As dislipidemias são alteração dos níveis séricos das lipoproteínas ocasionadas por distúrbios no metabolismo lipídico. O aumento destes níveis lipídicos na corrente sanguínea pode favorecer o aparecimento de doenças cardiovasculares que são as principais causas de mortes em todo o mundo, sendo responsáveis por 250 mil mortes anuais no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; MAHLEY & BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

De acordo com a SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2007) as dislipidemias podem ser classificadas em quatro tipos principais: i) Hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do colesterol ligado a lipoproteínas de baixa densidade - LDL-C - a valores maiores ou iguais a 160mg/dL); ii) Hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada do triglicérides - TG - a valores maiores ou iguais a 150mg/dL); iii) Hiperlipidemia mista (elevação do LDL-C e TG, respectivamente, a valores maiores ou iguais a 160mg/dL e 150mg/dL); e iv) Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) baixo (diminuição do HDL-C a valores menores que 40mg/dL em homens ou 50mg/dL em mulheres, podendo ocorrer de forma isolada ou em associação com aumento de LDL-C ou de TG).

Estudo observacional realizado nas principais cidades brasileiras verificou a prevalência de indivíduos com níveis de colesterol acima de 200mg/dL em torno de 40% e acima de 240mg/dL de 13%, o que caracteriza uma situação epidemiológica preocupante (MARTINEZ *et al*, 2003).

O tratamento das dislipidemias consiste na alteração dos hábitos de vida e uso crônico de medicamentos para redução de colesterol e triglicérides. As mudanças no estilo de vida incluem tratamentos dietéticos, exercícios físicos e combate ao tabagismo. Recomenda-se dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas para pacientes com hipercolesterolemia. Quanto aos pacientes com hipertrigliceridemia deve-se reduzir a ingestão de gordura total. No que se refere à atividade física, a prática de exercícios deve ser adotada de três a seis vezes por semana em sessões de trinta a sessenta minutos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; MAHLEY & BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As principais classes terapêuticas para tratamento das dislipidemias são as estatinas, os fibratos e o ácido nicotínico (ou niacina). A escolha da classe é condicionada ao tipo de dislipidemia presente. Na hipercolesterolemia, recomendam-se as estatinas e, na hipertrigliceridemia, os fibratos ou o

ácido nicotínico. Dentro de cada classe terapêutica, há vários fármacos. Dependendo do fármaco e da dose utilizada, as estatinas podem reduzir os níveis de LDL-C em 15 a 55% e de TG em 7 a 30% e aumentar os níveis de HDL-C em 2 a 15%. Os fibratos reduzem o TG em 10 a 60% e aumentam o HDL-C em cerca de 15%. Sua ação sobre o LDL-C é variável. O ácido nicotínico reduz os níveis de LDL-C em 5 a 25% e de TG em 10 a 70% e aumenta os níveis de HDL-C em 15 a 35% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; MAHLEY & BERSOT, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O tratamento das dislipidemias é feito pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo do Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente chamado de Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009). Esse programa foi criado em 1993 e desde então vem mostrando aumento dos custos econômicos devido à elevação dos gastos com medicamentos, bem como aumento do número de pacientes beneficiados (ver Tabela 1).

TABELA 1 - Gastos do Ministério da Saúde com medicamentos excepcionais - 1995 a 2005 (milhões de reais).

ANO	GASTOS COM MEDICAMENTOS*
1995	175,5
1996	151,1
1997	343,6
1998	326,2
1999	312,6
2000	538,8
2001	611,8
2002	498,2
2003	597,4
2004	763,0
2005	961,0

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE E INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (2005, p.89).

Obs (*): valores a preços de dez. 2003.

O acesso aos medicamentos de dispensação em caráter excepcional se dá através da aprovação do processo individual, periodicamente renovado, de solicitação de medicamentos no qual são anexados exames médicos que comprovem o diagnóstico, justificativa médica, receita e formulários próprios de controle do MS. Os pacientes aprovados são cadastrados no sistema de Autorização de Procedimentos de Alto Custo (APAC), que é um módulo do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) e que serve de instrumento de coleta de

informações gerenciais e cobrança dos procedimentos de alta complexidade. O controle das APAC's é feito de forma individualizada por meio do Cadastro de Pessoa Física (CPF), utilização da Classificação Internacional de Doenças (CID), definição de quantidades máximas de medicamentos e outros procedimentos (SILVA, 2000; CONASS, 2004; SILVA, 2008; BRANDÃO, 2008).

Considerando esta necessidade de gerenciar adequadamente o Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo e a necessidade de promover o uso racional de medicamentos, o MS vem criando desde 2000 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT, que levam em consideração o conceito da Medicina Baseada em Evidências, têm por objetivo, dentre outros, o estabelecimento dos critérios de diagnóstico e de tratamento preconizado para determinadas doenças. Conforme CONASS (2004), um dos atributos importantes das diretrizes é a atualização, atributo vinculado à validade, que assegura ao gestor, ao profissional de saúde e ao paciente, respectivamente, a incorporação, a indicação e o recebimento do que há de melhor para aquela condição clínica.

No PCDT de 2002, sobre dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares estão recomendadas cinco diferentes estatinas (i. lovastatina 20 a 80mg/dia; ii. sinvastatina 10 a 80mg/dia; iii. pravastatina 20 a 40mg/dia; iv. fluvastatina 10 a 80mg/dia; e v. atorvastatina 10 a 80mg/dia) para o tratamento da hipercolesterolemia e seis diferentes fibratos (i. clofibrato 1000 a 2000mg/dia; ii. bezafibrato 200 a 600mg/dia; iii. etofibrato 500mg/dia; iv. ciprofibrato 100mg/dia; v. genfibrosila 600 a 1200mg/dia; e vi. fenofibrato 200mg/dia) para o tratamento da hipertrigliceridemia. O ácido nicotínico está preconizado na forma tradicional da dose de 2 a 6g/dia.

ACURCIO (2009) explicita a escassez de estudos nacionais sobre a utilização de medicamentos excepcionais e expõe sobre a necessidade de uma melhor compreensão do perfil de seus usuários, do uso dos medicamentos e dos gastos relacionados, que poderá refletir em decisões mais equânimes e mais efetivas. BRANDÃO (2008) e SILVA (2008) realizaram estudos farmacoecônômicos e epidemiológicos enfocando pacientes residentes em Minas Gerais, atendidos pelo Programa de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo do MS. BRANDÃO (2008), que avaliou pacientes em uso de medicamentos para o tratamento da osteoporose, encontrou predominância do sexo feminino com idade igual ou superior a 50 anos e diagnóstico

principal de osteoporose pós-menopáusia, sendo o alendronato de sódio o medicamento mais utilizado no início do tratamento. Os fatores associados ao gasto médio individual mensal foram o tipo de medicamento e o diagnóstico no início do tratamento. SILVA (2008), que avaliou pacientes em uso de medicamentos para a doença renal crônica, identificou que a maioria dos pacientes era do sexo masculino, adultos jovens, que iniciaram o tratamento de substituição renal na modalidade de hemodiálise. Na análise dos fatores associados ao gasto médio individual mensal, identificou-se maior gasto em indivíduos que tiveram como diagnóstico principal o diabetes mellitus e uma tendência de menor gasto para indivíduos que iniciaram a terapia renal substitutiva na modalidade de transplante renal. Essas análises puderam contribuir para o conhecimento do perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes, bem como dos gastos relacionados, fornecendo subsídios aos tomadores de decisão a respeito da melhor alocação dos recursos financeiros. Vale ressaltar que avaliações de usuários de medicamentos hipolipemiantes ainda não foram publicadas.

As dislipidemias podem ser consideradas um problema de saúde pública de grande importância e as terapias medicamentosas para seu controle são consideradas de alto custo. Esta situação impõe uma barreira às políticas de saúde pública no enfrentamento do problema, que buscam a racionalização e a otimização dos recursos públicos disponíveis. O problema desse projeto consiste em verificar quais as variáveis que influenciam o aumento do gasto público no tratamento das dislipidemias. Propõe-se realizar uma avaliação farmacoeconômica e epidemiológica das terapias hipolipemiantes para subsídio da política de medicamentos na adequação das terapias utilizadas no tratamento e na alocação eficiente de recursos públicos destinados à saúde.

2 HIPÓTESE

Supõe-se que o envelhecimento da população, sexo dos pacientes e o tipo de terapia medicamentosa adotada influenciam o aumento do gasto público no tratamento das dislipidemias.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Realizar uma avaliação farmacoeconômica e epidemiológica, enfocando os indivíduos em

tratamento das dislipidemias no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo do SUS, no período de 2000 a 2004.

3.2 ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão sistemática de publicações que avaliem a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias;
- Descrever o perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de terapias hipolipemiantes inscritos no Programa;
- Descrever gastos e identificar características relacionadas ao gasto individual médio mensal com medicamentos excepcionais destinados ao tratamento das dislipidemias, no período de 2000 a 2004;

4 FORMA DE DEFESA DA DISSERTAÇÃO

A dissertação será defendida na forma de dois artigos:

Artigo 1: Eficácia dos medicamentos hipolipemiantes no tratamento das dislipidemias.

Artigo 2: Perfil e gastos dos usuários de terapias hipolipemiantes inseridos no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo do SUS.

5. METODOLOGIA DO ARTIGO EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

5.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A revisão sistemática será realizada mediante consulta às publicações sobre dislipidemias nas bases eletrônicas de dados bibliográficos da National Library of Medicine / National Institutes of Health (PUBMED) e da Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS).

Os critérios de busca serão aplicados aos títulos e aos resumos. A pesquisa se limitará a trabalhos

publicados em português, inglês ou espanhol e estudos realizados em humanos. Não haverá restrição na data de publicação dos artigos.

Os descritores serão agrupados em doenças e medicamentos, sendo que, dentro do mesmo agrupamento o conector utilizado será o “OR” e entre os diferentes agrupamentos o “AND”.

No grupo dos medicamentos serão utilizados os seguintes descritores: lovastatina, lovastatin, mevacor, sinvastatina, sinvastatin, zocor, pravastatina, pravastatin, pravacol, fluvastatina, fluvastatin, lescor, atorvastatina, atorvastatin, lipitor, citalor, clofibrato, clofibrate, claripex, bezafibrato, bezafibrate, cedur, etofibrato, etofibrate, tricerol, fenofibrato, fenofibrate, lipidil, ciprofibrato, ciprofibrate, oroxadin, genfibrosila, genfibrosil, lopid, nicotínico, nicotinic, ezetimiba, ezetimibe, inibidor, inibitor, statin, acat e mtp.

No grupo das doenças: dislipidemia, dyslipidemia, hiperlipidemia, hyperlipidemia, hipercolesterolemia, hypercholesterolemia, hipertrigliceridemia e hypertriglyceridemia.

Como esta revisão sistemática visa à análise da eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento das dislipidemias, também serão utilizados como descritores, em um agrupamento adicional, as palavras “eficácia” e “efficacy”.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os ensaios clínicos randomizados das medidas terapêuticas definidas no protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e dos novos medicamentos para o controle e tratamento das dislipidemias nos adultos e idosos dislipidêmicos com ou sem eventos cardiovasculares e/ou diabetes mellitus.

Os estudos encontrados serão analisados por dois revisores, independentes, com a participação de um terceiro revisor quando não ocorrer consenso na avaliação. A análise compreenderá quatro etapas: i. identificação e exclusão das duplicações, ii. análise dos títulos e resumos de acordo com os critérios de elegibilidade adotados, iii. análise dos estudos completos, e iv. avaliação da qualidade dos estudos selecionados.

Artigos de revisão que preencherem os critérios de inclusão serão selecionados e suas referências bibliográficas analisadas detalhadamente, com o objetivo de identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os estudos: i. que não utilizem as alternativas terapêuticas em foco ou utilizem essas alternativas para outros fins que não o tratamento das dislipidemias e a prevenção de eventos cardiovasculares, ii. que envolvam outras doenças não relacionadas às dislipidemias, iii. em pacientes com dislipidemias secundárias, exceto nos casos de dislipidemias secundárias a diabetes mellitus, iv. em pacientes com fatores de risco adicional (pacientes soro-positivos e/ou pacientes transplantados), v. que relatem apenas os efeitos adversos ou propriedades farmacológicas dos medicamentos em questão, vi. de avaliação econômica ou custo-efetividade do tratamento das dislipidemias, vii. conduzidos em crianças, adolescentes e animais, e viii. que se limitem a apenas um sexo.

5.4 QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade dos ensaios clínicos randomizados será avaliada pelos critérios da escala de Jadah modificada (JADAD, *et al* 1996) cujo escore varia de 0 a 6. Estudos que obterem: i. escore de 0 a 2 serão classificados como de pobre qualidade/alto risco de bias, ii. 3 ou 4, como pouco claro/risco moderado de bias, e iii. 5 ou 6, como alta qualidade/baixo risco de bias.

5.5 TABULAÇÃO DOS ESTUDOS

Os dados dos estudos serão organizados de acordo com as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, nº de participantes, perdas, tempo de estudo, tempo de seguimento, protocolo de tratamento, escore e resultados observados. As medidas de resultados consideradas serão as alterações dos níveis plasmáticos de LDL-C, Colesterol Total (TC), TG e HDL-C.

Os desfechos/resultados dos estudos a serem considerados serão os resultados das intervenções nos níveis lipídêmicos dos pacientes (ANEXO II).

6 METODOLOGIA DO ARTIGO PERFIL E GASTOS DOS USUÁRIOS DE TERAPIAS HIPOLIPEMIANTE INSCRITOS NO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DE DISPENSAÇÃO EM CARÁTER EXCEPCIONAL/ALTO CUSTO DO SUS

6.1 FONTE DE DADOS

Para descrever o perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de terapias hipolipemiantes inscritos no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto do SUS, descrever gastos e identificar as características relacionadas ao gasto individual médio mensal com estes medicamentos, no período de 2000 a 2004, será utilizada uma Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional formada a partir dos registros existentes no banco de dados do subsistema APAC/SIA/SUS. Para a construção desta Base utilizou-se o método de *linkage* determinístico-probabilístico. Os procedimentos metodológicos e os resultados gerais foram publicados por ACURCIO *et al*, 2009.

6.2 DESENHO E POPULAÇÃO DE ESTUDO

Coorte histórica formada por pacientes cobertos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional/Alto Custo do SUS, que iniciaram tratamento das dislipidemias no período de 2000 a 2004 e apresentaram, no mínimo, dois registros de procedimentos no primeiro semestre de acompanhamento.

6.3 VARIÁVEIS E ANÁLISE DOS DADOS

No intuito de fazer uma descrição do perfil dos usuários, as variáveis de interesse selecionadas serão sexo, região de nascimento, idade, diagnóstico principal à entrada do paciente no Programa e medicamentos utilizados. A análise descritiva incluirá medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuições de frequências para as variáveis categóricas.

Os fatores associados ao gasto médio mensal individual serão identificados por meio de análise univariada e multivariada de um modelo de regressão linear, a fim de determinar a influência de determinadas variáveis explicativas (sexo, idade, medicamento e diagnóstico) sobre o gasto médio mensal individual (variável dependente). O gasto médio mensal individual será obtido pela soma

dos gastos individuais com medicamentos no primeiro ano de tratamento dividido pelo número de meses que o paciente permaneceu em tratamento.

O software a ser utilizado na análise estatística é o SPSS® 16 e o nível de significância adotado será de 0,05.

7 VIABILIDADE

Este projeto é parte integrante da pesquisa intitulada “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil”, financiada pelo CNPq e desenvolvida pelo Grupo de Pesquisas em Farmacoepidemiologia (GPFE) da Faculdade de Farmácia e pelo Grupo de Pesquisas em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Quanto aos aspectos éticos, o projeto de pesquisa “Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS no Brasil” foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisas da UFMG (ANEXO I).

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acurcio FA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, *et al.* Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. R bras Estud Popul. 2009; 26 (2):263-82.

Brandão CMR. Avaliação econômica dos medicamentos destinados ao tratamento da osteoporose no programa de medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

Brasil. Portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, republicação em 01 dez. 2009.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DA SAÚDE (CONASS). Para entender a gestão do programa nacional de dispensação em caráter excepcional. Brasília, 2004. 100p.

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17:1-12.

Mahley RW, Bersot TP. Terapia farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: Brunton, LL, Lazo, JS, Parker, KL (eds). Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Mac GrawHill; 2006. p. 837-68.

Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, *et al.* Campanha nacional de alerta sobre o colesterol elevado. Determinação do nível de colesterol de 81.262 brasileiros. Arq Bras Cardiol. 2003; 80 (6): 631-4.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Assistência a Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília. 2002. (on line). [Acesso em: 21 out. 2007]. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/docs/pcdt/>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE E INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (Brasil). SCTIE/DES – DISOC/IPEA. Atenção de alta complexidade no SUS: desigualdades no acesso e no financiamento. Brasília. 2005. (on line). [Acesso em out. 2010]. Disponível em: http://getinternet.ipea.gov.br/economiadasaude/adm/arquivos/destaque/alta_complexidade.pdf.

Silva GD. Avaliação dos gastos realizados pelo Ministério da Saúde com medicamentos de alto custo utilizados no tratamento da DRC por pacientes do SUS no estado de Minas Gerais – 2000 a 2004 [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2008.

Silva RCS. Medicamentos excepcionais no âmbito da assistência farmacêutica no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007; 88 (Suppl 1): 2-19.

ANEXO II – ARTIGO “EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTES NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS” ENVIADO À REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS

Eficácia dos medicamentos hipolipemiantes no tratamento das dislipidemias

Efficacy of hipolipidemic drugs in the treatment of dyslipidemias

Eficácia de hipolipemiantes nas dislipidemias

Efficacy of hipolipidemic drugs in dyslipidemias

Autores: Juliana Giannetti Duarte¹, Rafael Fernandes Ferreira¹, Augusto Afonso Guerra Júnior¹, Grazielle Dias Silva¹, Mariângela Leal Cherchiglia², Eli Iola Gurgel Andrade², Francisco de Assis Acurcio^{1,2}

¹Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Autor correspondente: Francisco de Assis Acúrcio

Endereço: Av. Antônio Carlos, 6.627 – Faculdade de Farmácia da UFMG – Sala 1.048 – Bloco 2 – CEP: 31.270-901 – Belo Horizonte, MG

Telefone: (31) 3409-6855

Fax: (31) 3409-6852

E-mail: acurcio@ufmg.br

Descritores: dislipidemias, hipercolesterolemia, inibidores de hidroximetilglutaril-coa redutases, eficácia.

Descriptors: dyslipidemias, hypercholesterolemia, hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, efficacy.

Total de palavras: 5.797 palavras

Resumo

FUNDAMENTO: Estudos indicam que alterações nos perfis lipídicos podem ocasionar maior frequência de eventos cardiovasculares. O controle e tratamento destas dislipidemias pode ser a melhor estratégia para minimizar tais eventos. Para isso, são recomendados dieta e exercício físico, além de fármacos hipolipemiantes caso não haja controle desejável dos níveis lipídêmicos.

OBJETIVO: Realizar revisão sistemática que avalie a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias.

MÉTODO: Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas PUBMED e LILACS de publicações enfocando dislipidemias. Os estudos foram analisados em quatro etapas: identificação e exclusão das duplicações, análise dos títulos e resumos, análise dos estudos completos e avaliação da qualidade dos estudos segundo a escala de Jadad modificada.

RESULTADOS/DISCUSSÃO: Foram incluídos 22 estudos nesta revisão. As estatinas mostraram-se mais eficazes na prevenção e tratamento das dislipidemias, entretanto, os efeitos adversos também são muito mais presentes nesta classe. Embora as estatinas tenham demonstrado serem eficazes na diminuição de TG em pacientes hipercolesterolêmicos, quando comparadas aos fibratos estes promovem uma diminuição ainda mais significativa neste parâmetro lipídêmico. A terapia combinada de estatinas com IACBDs e fibratos mostraram-se ainda mais eficazes quanto a melhora dos perfis lipídêmicos dos pacientes.

CONCLUSÕES: O Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e a IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia preconizam o uso de estatinas em pacientes hipercolesterolêmicos e fibratos em hipertrigliceridêmicos. Esta revisão confirmou a utilização destas terapias nos respectivos grupos dislipidêmicos.

Introdução

As dislipidemias são alterações metabólicas das concentrações plasmáticas dos lipídios provocadas por distúrbios genéticos ou por dietas enriquecidas de gordura saturada e colesterol. Esse descontrole lipídico é um fator de risco para eventos cardiovasculares, tais como aterosclerose e doenças associadas, doença cardíaca coronariana, doença cerebrovascular isquêmica e doença vascular periférica^{1,2}.

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza como passíveis de tratamento farmacológico, pacientes com níveis de LDL (Low Density Lipoprotein) acima de 100 mg/dL após tratamento não farmacológico por 03 meses ou pacientes com LDL acima de 130 mg/dL ou TG (Triglicérides)

acima de 200 mg/dL após 06 meses de dieta e exercícios físicos, além de fatores de risco adicionais para todos os casos³. Em um estudo observacional realizado nas principais cidades brasileiras, observou-se a prevalência de indivíduos com níveis de colesterol acima de 200mg/dL em torno de 40% e acima de 240mg/dL de 13%, o que caracteriza uma situação epidemiológica preocupante quanto à ocorrência desses eventos cardiovasculares⁴.

O controle e tratamento dos distúrbios lipidêmicos pode ser não farmacológico, por meio de dietas pobres em colesterol e gorduras saturadas e da prática de exercícios físicos. Caso não haja um controle desejável dos níveis plasmáticos de colesterol e triglicérides, a adição de fármacos hipolipemiantes é a melhor estratégia para reduzir a taxa de eventos cardiovasculares^{2,3}.

A incidência de doença isquêmica do coração pode reduzir em 25% a 60% bem como o risco de morte em 30% com o uso de medicamentos na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares³.

Dentre os grupos medicamentosos indicados para o tratamento das dislipidemias estão as estatinas, os fibratos e o ácido nicotínico e os inibidores de absorção do colesterol biliar e dietético (IACBD) – Ezetimiba, além de novas alternativas terapêuticas para o controle das dislipidemias que estão sendo investigadas como os inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP)^{1,2}.

O presente trabalho teve por objetivo a realização de uma revisão sistemática para avaliar a eficácia das medidas terapêuticas para o controle e tratamento das dislipidemias, pretendendo-se, com isso, subsidiar a discussão sobre este tema.

Métodos

Estratégia de busca

Esta revisão sistemática foi realizada mediante consulta às principais publicações sobre dislipidemias. Os estudos foram obtidos por meio de bases eletrônicas de dados bibliográficos da National Library of Medicine / National Institutes of Health – PUBMED e da Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS (<http://www.bireme.br/>). Para isso utilizou-se o software Reference Manager 12⁵.

A pesquisa limitou-se a trabalhos publicados em português, inglês ou espanhol e estudos realizados em humanos. Os descritores foram agrupados em doenças e medicamentos, sendo que, dentro do mesmo agrupamento o conector utilizado foi o "OR" e entre os diferentes agrupamentos foi o "AND".

No grupo dos medicamentos foram utilizados os seguintes descritores: lovastatina, lovastatin,

mevacor, sinvastatina, sinvastatin, zocor, pravastatina, pravastatin, pravacol, fluvastatina, fluvastatin, lescor, atorvastatina, atorvastatin, lipitor, citalor, clofibrato, clofibrate, claripex, bezafibrato, bezafibrate, cedur, etofibrato, etofibrate, tricerol, fenofibrato, fenofibrate, lipidil, ciprofibrato, ciprofibrate, oroxadin, genfibrosila, genfibrosil, lopid, nicotínico, nicotinic, ezetimiba, ezetimibe, inibidor, inibitor, statin, acat e mtp.

No grupo das doenças foram utilizados os seguintes descritores: dislipidemia, dyslipidemia, hiperlipidemia, hyperlipidemia, hipercolesterolemia, hypercholesterolemia, hipertrigliceridemia e hypertriglyceridemia.

Como esta revisão sistemática visa à análise da eficácia dos medicamentos disponíveis para o tratamento das dislipidemias, utilizou-se também como descritores, em um agrupamento adicional, as palavras “eficácia” e “efficacy”.

Artigos de revisão que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos foram selecionados e suas referências bibliográficas analisadas detalhadamente, com o objetivo de identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos estudos comparativos, RCT (Randomized Clinical Trials), de eficácia das medidas terapêuticas atualmente adotadas (definidas no protocolo do Ministério da Saúde do Brasil disponível no site http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/dislip_pcdt.pdf) e dos novos medicamentos para o controle e tratamento das dislipidemias nos adultos e idosos dislipidêmicos com ou sem eventos cardiovasculares e/ou diabetes mellitus.

Foram excluídos os estudos: i. que não utilizaram as alternativas terapêuticas em foco ou utilizaram essas alternativas para outros fins que não o tratamento das dislipidemias e a prevenção de eventos cardiovasculares, ii. que envolviam outras doenças não relacionadas às dislipidemias, iii. em pacientes com dislipidemias secundárias, exceto nos casos de dislipidemias secundárias a diabetes mellitus, iv. em pacientes com fatores de risco adicional (pacientes soropositivos e/ou pacientes transplantados), v. que relatavam apenas os efeitos adversos ou propriedades farmacológicas dos medicamentos em questão, vi. de avaliação econômica ou custo-efetividade do tratamento das dislipidemias, vii. conduzidos em crianças, adolescentes e animais, e viii. que se limitavam a apenas um sexo.

Análise dos Dados

Os estudos encontrados foram analisados por dois revisores independentes, com a participação de um terceiro revisor quando não ocorreu consenso na avaliação. A análise compreendeu quatro etapas: identificação e exclusão das duplicações, análise dos títulos e resumos de acordo

com os critérios de elegibilidade adotados, análise dos estudos completos e avaliação da qualidade dos estudos selecionados.

Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos adotou-se a escala de Jadad modificada cujo escore varia de 0 a 6 pontos⁶. Nesta revisão são apresentados somente os estudos classificados como de alta qualidade (5 e 6 pontos).

Os dados dos estudos foram organizados de acordo com as seguintes variáveis: autor, ano de publicação, nº de participantes, perdas, tempo de estudo, tempo de seguimento, protocolo de tratamento, escore e resultados observados. As medidas de resultados consideradas foram alterações dos níveis plasmáticos de LDL, TC (Total Cholesterol), TG e HDL (High Density Lipoprotein).

Resultados

Análise dos Estudos

Obtiveram-se na busca eletrônica 692 estudos publicados no período de fevereiro de 1981 a março de 2009 (Figura 01). Destes, foram identificados 30 estudos de revisão que foram submetidos a uma análise manual de suas referências bibliográficas.

A identificação das duplicações também foi realizada manualmente. Oito duplicações foram encontradas e os estudos excedentes foram excluídos.

Dos 654 estudos restantes, 377 estudos foram excluídos após a análise dos títulos (314) e resumos (63) além de 75 estudos excluídos após a análise de divergência de opinião por um terceiro revisor. Assim, 202 estudos capturados na busca eletrônica foram incluídos nesta revisão, além dos 50 estudos selecionados pela análise das referências bibliográficas das revisões.

No processo de busca e aquisição dos 252 textos completos selecionados foram encontrados 240 estudos. Destes, 39 estudos foram excluídos após leitura por se tratar de estudos fora do escopo dos critérios de inclusão e mantiveram-se nesta revisão sistemática 201 estudos.

Para a avaliação da eficácia dos medicamentos para o tratamento das dislipidemias são apresentados neste trabalho os 22 estudos classificados como os de mais alta qualidade, conforme Tabelas 01 e 02.

Grupos de Medicamentos

Estatinas

Podemos agrupar os estudos das estatinas selecionados em: i. estudos comparando estatinas

com placebo; ii. estudos comparativos de dois tipos de estatinas; iii. estudos comparativos de estatinas a outros grupos antihiperlipidêmiantes; iv. comparação de doses de estatinas; v. estudos comparativos da terapia combinada de estatinas e outros grupos antihiperlipidêmiantes a monoterapia destas classes medicamentosas.

No que tange aos estudos que compararam dois tipos de estatinas, em um deles foi demonstrado que a atorvastatina possui uma diminuição mais significativa em relação a sinvastatina nos níveis de LDL, TC e TG, tanto em 08 quanto em 52 semanas de tratamento. Entretanto, os níveis de HDL para a atorvastatina diminuíram e para o grupo da sinvastatina houve aumento durante as 08 primeiras semanas de tratamento ($p < 0,001$). Em 52 semanas, os níveis deste marcador lipídêmico mantiveram-se semelhantes entre os grupos de comparação⁷.

Dart (1997) e Wu (2002) realizaram estudos comparando as mesmas estatinas utilizadas no estudo supracitado^{8,9}. O primeiro estudo utilizou mesmo período de tratamento de Olsson (2003), porém com doses menores de cada medicamento administradas aos pacientes. Observou-se uma diminuição mais significativa dos níveis de LDL, TC e TG no grupo tratado com atorvastatina em relação ao grupo tratado com sinvastatina e uma similaridade quanto ao aumento dos níveis de HDL em ambos os grupos de tratamento⁸. Wu (2002) desenvolveu um estudo de 16 semanas no qual na oitava semana as doses dos medicamentos eram dobradas. Medições de HDL, LDL, TC e TG foram feitas tanto na 8ª quanto na 16ª semana e ambas demonstraram melhoras significativas nos perfis lipídêmicos dos pacientes, sobressaindo-se a atorvastatina⁹.

O estudo de Saito (2002) discutiu a eficácia da pitavastatina comparada a pravastatina. Em relação aos níveis lipídêmicos de LDL e TC houve diminuição no grupo da pitavastatina quando comparada a pravastatina em 12 semanas de tratamento ($p < 0,05$) enquanto que para os níveis de HDL e TG não houve diferenças significativas nas alterações destes parâmetros durante período de estudo entre os grupos¹⁰.

Estudo comparativo entre a utilização da rosuvastatina ou atorvastatina em pacientes ateroscleróticos/diabéticos, foi realizado por Schwartz (2004). Neste estudo havia três grupos de tratamento sendo que em dois deles foram administrados aos pacientes rosuvastatina em doses iniciais de 5mg e 10mg em cada grupo. Durante seguimento das vinte e quatro semanas de tratamento foram realizadas três medidas dos níveis lipídêmicos dos pacientes sendo que os perfis lipídêmicos mais favoráveis pertenceram ao grupo das rosuvastatinas, com diminuição dos níveis de LDL e TC e aumento dos níveis de HDL em todas as medições, estatisticamente significantes. Quanto aos níveis de TG não houve alterações significativas entre os grupos¹¹.

Houve apenas um estudo comparando uma estatina, a pravastatina, ao placebo (grupo controle).

Os níveis de LDL, TC e TG diminuíram consideravelmente no grupo tratado bem como o aumento dos níveis de HDL quando comparados ao grupo controle, todos com significância estatística¹².

Em relação aos grupos comparativos das doses terapêuticas, estudos analisaram a eficácia terapêutica da fluvastatina com liberação imediata (IR) ou prolongada (ER) em doses de 40mg e 80mg e outro estudo avaliou a eficácia da atorvastatina 10mg diários e em dias alternados¹³⁻¹⁵.

No estudo que compara fluvastatina ER 80mg, fluvastatina IR 40mg uma vez ao dia e fluvastatina IR 40mg duas vezes ao dia, observou-se que os resultados obtidos quanto aos parâmetros lipídicos tanto no grupo da fluvastatina ER quanto no grupo fluvastatina IR 40mg duas vezes ao dia mostraram-se semelhantes, porém quando se compara os grupos fluvastatina ER e fluvastatina IR 40mg uma vez ao dia observou-se uma diminuição mais significativa nos níveis de LDL e TC no grupo da fluvastatina ER, sendo constatados também diminuição dos níveis de TG e aumento dos níveis de HDL sem significância estatística¹³.

O outro estudo comparativo do tipo de liberação da fluvastatina, desta vez, analisou somente dois grupos de estudo – fluvastatina ER 80mg e fluvastatina IR 40mg. Observaram-se modificações significativas a favor dos bons níveis lipídêmicos de LDL e TC para o grupo tratado com fluvastatina ER¹⁴.

Matalka (2002) comparou o tipo de uso da atorvastatina, se com doses diárias ou com doses em dias alternados. Percebeu-se uma diminuição dos níveis de LDL, TC e TG em ambos os grupos de tratamento, com índices semelhantes entre os grupos. Entretanto, o que se espera após tratamento medicamentoso é que ocorra um aumento nos níveis de HDL, o que somente se observou até a 6ª semana do grupo tratado com doses em dias alternados. No grupo tratado com doses diárias observou-se diminuição nos níveis de HDL até a conclusão do período de tratamento (12 semanas). Os níveis de HDL no grupo tratado com doses em dias alternados, ao invés de manter-se elevado, diminuíram ainda mais após 6ª semana de tratamento¹⁵.

Inibidor de Absorção de Colesterol Biliar e Dietético

Para melhor elucidação, os estudos em que os IACBDs aparecem em conjunto com outras classes serão abordados em outro tópico. Identificamos apenas quatro estudos em que há a comparação dos IACBD, os quais comparam o Ezetimiba 10mg com placebo¹⁶⁻¹⁹.

Dois estudos, Knoop (2003) e Dujovne (2002), trazem separadamente, cálculos de índices de LDL como LDL direto e LDL calculado e o fracionamento de HDL em HDL, HDL₂ e HDL₃^{16,17}. Em ambos os estudos, a diminuição dos níveis de LDL no grupo tratado mostrou-se estatisticamente significativa^{16,17}. Em relação aos outros índices lipídêmicos, principalmente o TC, no estudo de Dujovne (2002) houve um aumento significativo deste marcador lipídêmico¹⁷. Entretanto, Knoop

(2003) demonstrou diminuição significativa deste índice lipidêmico¹⁶. Os estudos que fracionavam o HDL para representar seus dados finais mostraram-se favoravelmente significantes ao aumento deste, principalmente ao HDL₂^{16,17}. Apenas no estudo de Dujovne (2002) observou-se diminuição nos níveis de TG ($p < 0,01$)¹⁷. No estudo de Cruz-Fernández (2005) os índices de alterações lipidêmicas, apesar de mostrarem diferenças significativas entre os grupos, apresentaram alta variabilidade¹⁸. Farnier (2005) demonstra, em seu estudo, uma diminuição significativa dos níveis de LDL, TC e TG no grupo tratado, porém um aumento inexpressivo dos níveis de HDL¹⁹.

Fibratos

Dois estudos encontrados nesta revisão compararam fenofibrato micronizado a placebo^{20,21}. No estudo de Davidson (2005), cujo objetivo principal era uma análise acerca da influência da alimentação sobre a eficácia do fenofibrato micronizado, foi demonstrado que tanto os pacientes que receberam fenofibrato micronizado quanto aqueles que receberam fenofibrato micronizado mais alimento obtiveram diminuições significativas dos níveis de TG e aumentos significativos dos níveis de HDL-C quando comparados ao grupo do placebo. Entretanto, no grupo tratado com fenofibrato micronizado mais alimento houve aumento significativo dos níveis de LDL-C²⁰. Keech (2005) demonstrou que a terapia com o fenofibrato micronizado quando comparada ao placebo apresenta melhora significativa em todos os parâmetros avaliados neste estudo²¹.

Estatinas combinado com Inibidor de Absorção de Colesterol Biliar e dietético

Quatro estudos comparando estatinas e IACBD em monoterapia ou terapia combinada foram encontrados nesta revisão²²⁻²⁵.

Em um dos estudos, os pacientes utilizavam o ezetimiba e a pravastatina em monoterapia e em terapia conjugada. Os índices de diminuição dos níveis plasmáticos de LDL, TC e TG foram estatisticamente significantes no grupo tratado em terapia conjugada e mostrou-se mais eficaz que os grupos tratados com ezetimiba e pravastatina em monoterapia ($p < 0,01$). Os resultados dos níveis de HDL foram apresentados através do seu fracionamento, sendo o aumento de HDL o único índice significativo entre os grupos da terapia conjugada em relação ao ezetimiba em monoterapia ($p = 0,02$)²².

Goldberg (2004) compara a sinvastatina e o ezetimiba, ambos em monoterapia e terapia combinada. Este estudo demonstrou uma melhora significativa dos níveis de LDL, TC e TG na terapia combinada quando comparada a monoterapia de sinvastatina e semelhança entre estes grupos em relação ao HDL ($p=0,53$). Todas as alterações lipidêmicas apresentaram alta variabilidade²³.

Em dois estudos, comparou-se atorvastatina em monoterapia a ezetimiba combinada com

sinvastatina, sendo esta administrada, no primeiro estudo, inicialmente na dose de 10mg em um grupo e 20mg no outro, igualando-se as doses ao final das 24 semanas de tratamento. Tanto no grupo da atorvastatina quanto no grupo do ezetimiba 10mg combinada com a sinvastatina 10mg dobrava-se a dose a cada seis semanas de tratamento. Já no grupo do ezetimiba 10mg em conjunto com a sinvastatina com maior dose inicial, a dose era dobrada a cada 12 semanas. Observou-se que entre os grupos ezetimiba combinado com sinvastatina não há diferenças significativas nas mudanças lipídicas observadas durante as 24 semanas de tratamento. Porém, ao se comparar estes dois grupos ao grupo da atorvastatina existem diferenças significativas nos níveis lipídicos com efeitos benéficos para os grupos referentes à ezetimiba combinado com sinvastatina, exceto para TG²⁴. No segundo estudo, observou-se que ao se comparar o grupo ezetimiba/sinvastatina 10/20 mg/d aos grupos atorvastatina 10 ou 20 mg/d e o grupo ezetimiba/sinvastatina 10/40 mg/d aos grupos atorvastatina 40 mg/d os grupos ezetimiba/sinvastatina promovem efeitos benéficos adicionais, estatisticamente significantes, nas mudanças lipídicas ocorridas, excetuando-se TG, quando comparados aos grupos das atorvastatinas²⁵.

Estatinas combinado com Fibratos

Foram encontrados dois estudos comparando fibratos, sendo que um dos estudos compara um tipo de fibrato em conjunto com estatina e a estatina em monoterapia²⁶. No outro, o fibrato é comparado com estatina, ambos em monoterapia²⁷.

No estudo em que se comparava fluvastatina ER em monoterapia a fluvastatina ER combinada com fenofibrato micronizado, apenas o LDL teve melhora significativa nos primeiros seis meses com terapia conjugada. Entretanto, em doze meses de tratamento houve melhora significativa do perfil lipídico no grupo tratado com terapia combinada²⁶.

No outro estudo comparando pravastatina e genfibrosila, em monoterapia, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de LDL e TC nos pacientes tratados com pravastatina e TG nos pacientes tratados com genfibrosila, apesar da alta variabilidade²⁷.

Fibrato combinado com Inibidor de Absorção de Colesterol Biliar e Dietético

Foi encontrado apenas um estudo comparando fibrato, fenofibrato (grupo controle), ao fenofibrato associado a um IACBD (colesevelam). Os níveis de LDL e TC diminuíram consideravelmente no grupo fenofibrato associado ao colesevelam quando comparado ao grupo controle ($p < 0,0001$), enquanto que os níveis de HDL e TG não tiveram diferenças significativas. Vale ressaltar que os níveis de TG no grupo fenofibrato associado ao colesevelam aumentaram com o decorrer do estudo²⁸.

Efeitos Adversos

Alguns dos estudos avaliados continham apenas os dados de efeitos adversos sem avaliação estatística. Dentre aqueles que realizaram testes de significância estatística, Wu (2002), Cruz-Fernández (2005) e Schweitzer (2002), nenhum efeito adverso apresentou diferença significativa entre os grupos^{9,18,20,25,28}.

Os efeitos adversos mais comuns dentre os estudos incluídos nesta revisão foram aqueles relacionados a sintomas músculo-esqueléticos, como mialgia^{8,11,26,28}, artralgia^{8,17,20}, convulsão muscular¹⁰, enfraquecimento muscular¹⁵ e desordens musculares em geral^{7,13,14,16,17,20,21}. Os efeitos musculares se deram com maior frequência nos estudos com pacientes tratados com medicamentos do grupo das estatinas^{7,8,10,11,13-15,26}. Outros efeitos adversos também foram encontrados nos estudos com estes pacientes, como dores de cabeça¹⁰, distúrbios gastrintestinais^{13,14,27}, vertigem¹⁰, dentre outros sinais e sintomas generalizados do sistema nervoso e respiratório^{13,27}.

No grupo dos fibratos, os efeitos mais comuns foram constipação²⁸ e sintomas genéricos – gastrintestinais, metabólicos^{20,21,27} e cardíacos²¹ além de mialgia na terapia combinada as estatinas²⁶. Para o ezetimiba os efeitos adversos foram semelhantes aos fibratos, como sintomas respiratórios, dores nas costas, músculo-esquelético^{16,17} constipação¹⁶ e artralgia¹⁷. Alguns estudos revelavam somente o número de pacientes que relataram efeitos adversos^{18,19,22-24}. Nos oito estudos que avaliaram os medicamentos em foco com placebo foi verificado que o grupo placebo apresentava efeitos adversos similares ao grupo tratado, como desordens no trato respiratório, sintomas músculo-esqueléticos, dores de cabeça e vertigem^{12,16,17,20,21}.

Discussão

Meta-análise, estudos de revisão e observacional comparando diversos tipos de estatinas mostraram resultados favoráveis ao grupo da rosuvastatina²⁹⁻³³. A meta-análise mostrou resultados favoráveis da rosuvastatina nas doses de 5mg e 10mg, tanto em relação à diminuição de LDL (-49% e -44%, respectivamente) quanto de TC (-33% e -30%, respectivamente)²⁹. Resultados semelhantes foram observados em estudo desta revisão, em que a rosuvastatina foi comparada a atorvastatina¹¹. Entretanto, editorial publicado na revista The Lancet revela que, apesar da rosuvastatina mostrar melhores resultados frente às terapias mais utilizadas – atorvastatina, sinvastatina e pravastatina – existem debates importantes em relação à qualidade e segurança deste medicamento. The Lancet ainda menciona o episódio de retirada da dose de rosuvastatina 80mg do mercado devido a questões relacionadas à sua segurança e manifesta preocupações em relação à dose de rosuvastatina 40mg³⁴.

Estudos que compararam atorvastatina a sinvastatina demonstraram que estas alternativas terapêuticas provocaram melhoras significativas nos perfis lipidêmicos, sendo observados melhores resultados com a atorvastatina⁷⁻⁹. Em meta-análise os resultados foram favoráveis à diminuição de LDL (-37% e -34%, respectivamente) e TC (-27% e -26%, respectivamente) nos pacientes tratados com atorvastatina²⁹.

Além de demonstrar que as estatinas possuem o mais alto índice de diminuição do colesterol (-2,9%) comparado às outras intervenções, estudo de revisão que comparou o risco de desenvolvimento de doença coronária nos pacientes tratados com os grupos terapêuticos utilizados para dislipidemias, apresenta resultados também favoráveis à diminuição do risco de desenvolver doenças cardiovasculares (-2%) e mortalidade³⁵.

Nesta revisão foram demonstrados somente resultados de intervenções nos níveis lipidêmicos dos pacientes, não possibilitando a avaliação de risco de morte e desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Entretanto, observou-se em meta-análises que alterações para os níveis lipidêmicos normais reduzem consideravelmente o risco de desenvolver doenças coronarianas e de morte³⁵⁻³⁷.

A fluvastatina obteve melhores resultados quanto aos parâmetros lipídicos dos pacientes quando administrada na dose de 80mg ER^{13,14}. O acréscimo de fenofibrato à terapia com fluvastatina melhora consideravelmente estes parâmetros²⁶. Entretanto, dentre as estatinas de escolha para o tratamento das dislipidemias elas representam a alternativa terapêutica menos eficaz frente às demais estatinas²⁹.

As estatinas mostraram-se ainda mais eficazes quando administradas em terapia combinada com IACBDs e fibratos²²⁻²⁵. Meta-análise utilizando estudos em adultos hipercolesterolêmicos analisou a adição de ezetimiba à terapia com estatinas. A terapia combinada mostrou resultados favoráveis à diminuição de LDL, CT e aumento de HDL (-25,6%, -16,1% e +1,7%, respectivamente ($p < 0,0001$))³⁸. Além disso, outros estudos demonstraram eficácia da terapia combinada de estatinas e fibratos ou IACBDs frente à monoterapia³⁹⁻⁴¹, inclusive quando comparados diferentes tipos de estatinas⁴⁰. Entretanto, a ocorrência de efeitos adversos nesta terapia combinada também é maior, principalmente no que diz respeito ao aumento dos efeitos miotóxicos das estatinas na combinação de genfibrosila e estatinas³⁹.

Nesta revisão estudos comparativos do uso de estatinas com placebo demonstraram que os níveis lipidêmicos obtiveram melhores resultados frente aos níveis normais dos marcadores no grupo tratado¹². Entretanto, não houve diferenças na redução do colesterol total em comparações de pacientes tratados e controle em meta-análise²⁹.

Ainda que as estatinas tenham-se mostrado eficazes na diminuição de TG em pacientes hipercolesterolêmicos, quando comparados aos fibratos estes promovem uma diminuição ainda mais significativa neste parâmetro lipidêmico²⁷. No que diz respeito à diminuição dos níveis de TG em pacientes hipertrigliceridêmicos, estudo de meta-análise mostrou resultados favoráveis à utilização de fibratos como terapia de escolha³⁶.

As estatinas mostraram-se mais eficazes na prevenção e tratamento das dislipidemias, entretanto, os efeitos adversos também são muito mais presentes nesta classe medicamentosa. Os efeitos adversos mais comuns são aqueles relacionados a sintomas músculo-esqueléticos, o que representam barreiras à habitualidade terapêutica e à adesão de pacientes dislipidêmicos à terapia com estatinas.

Apesar desta revisão sistemática não ter abordado estudos que avaliavam a utilização de dietas e exercícios físicos como terapia primária, estudos de meta-análise e revisão demonstraram sua importância para a melhora dos níveis lipidêmicos^{42,43}.

Os estudos analisados nesta revisão sistemática são considerados de alta qualidade/baixo risco de viés. Análises sensíveis da qualidade das revisões sistemáticas demonstraram que a qualidade metodológica dos estudos primários influencia a ocorrência de viés, sendo que alta qualidade dos estudos minimizam a sua ocorrência⁴⁴.

Nesta revisão sistemática, muitos estudos, mas não todos, mostraram significância estatística dos resultados observados, principalmente comparação das alterações lipídicas entre os grupos tratados. Estudos acerca das estatinas foram os de maior frequência frente às demais terapias antihiperlipidemiantes. Apenas seis estudos abordados nesta revisão não foram financiados pelas indústrias farmacêuticas^{10,12,15,16,21,26}.

Conclusão

As estatinas são o grupo de medicamentos mais frequentes nos ensaios clínicos o que se relaciona à sua comprovada eficácia terapêutica frente às demais terapias medicamentosas disponíveis no mercado farmacêutico. Entretanto, seu uso pode se restringir devido à quantidade e severidade dos efeitos adversos ocorridos com sua utilização.

Com o intuito de minimizar os efeitos adversos causados por essa classe medicamentosa, novas alternativas terapêuticas utilizando o mesmo princípio farmacodinâmico estão sendo desenvolvidas – rosuvastatina e pitavastatina – porém sua segurança terapêutica ainda é desconhecida.

O Protocolo do Ministério da Saúde do Brasil e a IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira

de Cardiologia preconizam o uso de estatinas em pacientes hipercolesterolêmicos e fibratos em hipertrigliceridêmicos. Esta revisão confirmou a utilização destas terapias nos respectivos grupos dislipidêmicos.

A terapia combinada também vem sendo crescentemente utilizada em ensaios clínicos e mostrou-se bastante eficaz no tratamento das dislipidemias, principalmente a combinação de estatinas com as demais classes antihiperlipidemiantes.

Agradecimentos

Agradecemos aos colegas do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia do Programa de Pós Graduação da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Minas Gerais, pela colaboração na implementação da proposta metodológica para realização das revisões sistemáticas que avaliam a eficácia e a custo-efetividade dos medicamentos excepcionais do Ministério da Saúde.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo Centro Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte do projeto de pesquisa "Avaliação Farmacoeconômica e Epidemiológica do Programa de Medicamentos Excepcionais do SUS – Brasil" desenvolvido pelos Grupos de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG.

Bibliografia

1. Mahley RW, Bersot TP. Terapia Farmacológica para a hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: Brunton, LL, Lazo, JS, Parker, KL (eds). Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Mac GrawHill; 2007. p. 837-62.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(Suppl 1): 2-19.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília. 2002. (on line). [Acesso em: 21 out. 2007]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br>.
4. Martinez TLR, Santos RD, Armaganijan D, Torres KP, Loures-Vale A, Magalhães ME, et al. National alert campaign about increased cholesterol: determination of cholesterol levels in 81,262 Brazilians. Arq Bras Cardiol 2003; 80: 635-38.
5. Reference Manager 12 [dados na Internet]. USA: Thomson Reuters [Acesso em 12 mar. 2009]. Disponível em: <http://www.refman.com>.
6. Woodroffe R. Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modeling study. Health Technol Assess. 2005; 9(21): 1-193.
7. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, Kjellström T, Lanke J, Larsen ML, et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: the treat-to-target (3T) study. Clin Ther. 2003; 25: 119-38.
8. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G, et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 1997; 80: 39-44.
9. Wu C, Sy R, Tanphaichir V, Hin ATT, Suyono S, Lee Y. Comparing the efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in asians with elevated low-density lipoprotein-cholesterol – a multinacional, multicenter, double-blind study. J Formos Med Assoc. 2002; 101(7): 478-87.
10. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2002; 162: 373-9.
11. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, et al. Efficacy

and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. *Am Heart J.* 2004; 148: 105.

12. Beigel Y, Brook G, Eisenberg S, Fainaru M, Harats D, Levy Y, et al. Efficacy and safety of pravastatin once daily in primary moderate hypercholesterolemia: the Israeli experience. *Israel J Med Sci.* 1993 Maio; 29(5): 272-7.

13. Olsson AG, Paucillo P, Soska V, Luley C, Pieters RE, Broda G, et al. Comparison of efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of primary hypercholesterolemia: a randomized trial. *Clin Ther.* 2001; 23: 45-61.

14. Isaacsohn JL, LaSalle J, Chao G, Gonasun L. Comparison of treatment with fluvastatin extended-release 80-mg tablets and immediate-release 40-mg capsules in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2003; 25: 904-18.

15. Matalka MS, Ravnan MC, Deedwania PC. Is alternative daily of atorvastatin effective in treating patients with hyperlipidemia? The alternate day versus daily dosing of atorvastatin study (ADDAS). *Am Heart J.* 2002; 144: 674-7.

16. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003 Abr; 24(8): 729-41.

17. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 1092-6.

18. Cruz-Fernández JM, Bedarida GV, Adgey J, Allen C, Johnson-Levonas AO, Massaad R. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract.* 2005; 59: 619-27.

19. Farnier, M, Volpe M, Massaad R, Davies MJ, Allen C. Effect of co-administering ezetimibe with on-going simvastatin treatment on LDL-C goal attainment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2005; 102(2): 327-32.

20. Davidson MH, Bays H, Rhyne J, Stein E, Rotenberg K, Doyle R. Efficacy and safety profile of fenofibrate-coated microgranules 130 mg, with and without food, in patients with hypertriglyceridemia and the metabolic syndrome: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2005; 27(6): 715-27.

21. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. (2005); 366: 1849-61.
22. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*. 2003 Apr; 24(8): 717-28.
23. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capese R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2004 Maio; 79(5): 620-9.
24. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004; 93: 1487-94.
25. Goldberg RB, Guyton, JR, Mazzone, T, Weinstock, RS, Polis, A, Edwards, P. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(12): 1579-88.
26. Derosa G, Cicero AFG, Bertone G, Piccini MN, Ciccarelli L, Roggeri D. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: a 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2004; 26: 1599-607.
27. Schweitzer M, Tessier D, Vlahos WD, Leiter L, Collet JP, McQueen MJ, et al. A comparison of pravastatin and gemfibrozil in the treatment of dyslipoproteinemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2002; 162: 201-10.
28. McKenney J, Jones M, Abby S. Safety and efficacy of colesevelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipidemia. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(9): 1403-12.
29. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomized, double blind trials. *BMC Fam Pract*. 2003; 4(18): 1-19.
30. McKenney, JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62(10): 1033-47.
31. Cheng JWM. Rosuvastatin in the Management of Hyperlipidemia. *Clin Ther*. 2004; 26(9): 1368-86.
32. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of Rosuvastatin compared

with other statins at selected starting doses in Hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol.* 2003; 91(5A): 3C-10C.

33. Fox KM, Gandhi SK, Ohsfeldt RL, Davidson MH. Comparison of Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction after Switching patients on other statins to Rosuvastatin or Simvastatin in a real-world clinical practice setting. *Am J Manag Care.* 2008; 13(Suppl 10): S270-5.

34. The statin wars: why AstraZeneca must retreat. *Lancet.* (2003); 362(9393): 1341.

35. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19(2): 187-95.

36. Miller M. Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J.* 2000; 140(2): 232-40.

37. Gotto Jr AM, Grundy SM. Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial data issues from the interdisciplinary council on reducing the risk for coronary heart disease, ninth council meeting. 1999; 99(8): e1-7.

38. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(8): 2009-26.

39. Tziomalos K, Athyros VG. Fenofibrate: a novel formulation (Triglide™) in the treatment of lipid disorders: a review. *Int J Nanomedicine.* 2006; 1(2): 129-47.

40. Catapano, A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(7): 1123-30.

41. Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4(2): 267-78.

42. Little P, Margetts B. The importance of diet and physical activity in the treatment of conditions managed in general practice. *Br J Gen Pract.* 1996; 46(404): 187-92.

43. Garg A, Simha V. Update on Dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(5): 1581-9.

44. Khan KS, Daya S, Jadad A. The importance of quality of primary studies in producing unbiased systematic reviews. *Arch Intern Med.* 1996; 156(6): 661-6.

Figura 01: Estrutura para apresentação dos dados sobre inclusão/exclusão de estudos

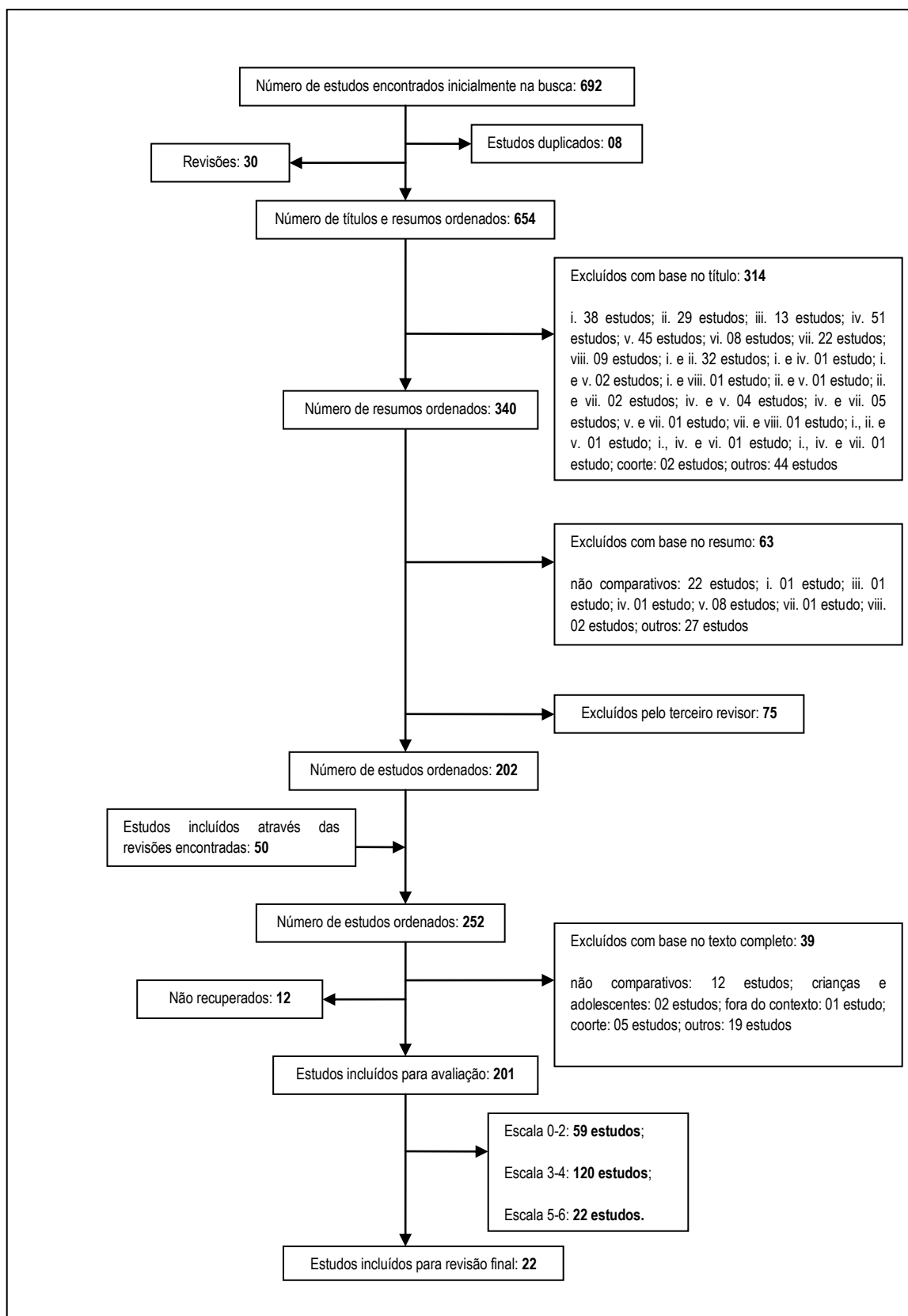


Tabela 01: Dados básicos dos estudos selecionados

REFERÊNCIA	ESTUDO	Nº DE PARTICIPANTES / PERDAS	TEMPO DE ESTUDO / TEMPO DE SEGUIMENTO	TIPO DE INTERVENÇÃO	ESCORE
07	Olsson <i>et al</i> , 2003	1 - 552 pacientes / 27 pacientes 2 - 535 pacientes / 29 pacientes	60 semanas / 52 semanas	1 - Atorvastatina 20mg / 40mg 2 - Sinvastatina 20mg / 40mg	06
08	Dart, <i>et al</i> , 1997	1 – 132 pacientes / 7 pacientes 2 – 45 pacientes / 3 pacientes	58 semanas / 52 semanas	1 – Atorvastatina 10mg / 20mg 2 – Sinvastatina 10mg / 20mg	05
09	Wu <i>et al</i> , 2002	1 – 79 pacientes / 9 pacientes 2 – 78 pacientes / 10 pacientes	22 semanas / 16 semanas	1 – Atorvastatina 10mg/20mg 2 – Sinvastatina 10mg/20mg	06
10	Saito <i>et al</i> , 2002	1 – 127 pacientes / 7 pacientes 2 – 113 pacientes / 8 pacientes	20 semanas / 12 semanas	1 – Pitavastatina 2mg 2 – Pravastatina 10 mg	05
11	Schwartz <i>et al</i> , 2004	1 – 127 pacientes / 12 pacientes 2 – 128 pacientes / 11 pacientes 3 – 128 pacientes / 15 pacientes	30 semanas / 24 semanas	1 – Rosuvastatina 5mg/20mg/80mg 2 – Rosuvastatina 10mg/40mg/80mg 3 – Atorvastatina 10mg/40mg/80mg	06
12	Beigel <i>et al</i> , 1993	1 – 38 pacientes / 2 pacientes 2 – 39 pacientes / 2 pacientes	32 semanas / 26 semanas	1 – Pravastatina 20mg/40mg 2 – Placebo	05
13	Olsson <i>et al</i> , 2001	1 – 346 pacientes / 20 pacientes 2 – 174 pacientes / 1 paciente 3 – 175 pacientes / 6 pacientes	28 semanas / 24 semanas	1 – Fluvastatina ER 80mg (1x dia) 2 – Fluvastatina IR 40mg (1x dia) 3 – Fluvastatina IR 40mg (2x dia)	05
14	Isaacsohn <i>et al</i> , 2003	1 – 86 pacientes / 6 pacientes 2 – 87 pacientes / 6 pacientes	20 semanas / 12 semanas	1 – Fluvastatina ER 80mg 2 – Fluvastatina IR 40mg	05
15	Matalka <i>et al</i> , 2002	1 – 18 pacientes / 4 pacientes 2 – 17 pacientes / 5 pacientes	18 semanas / 12 semanas	1 – Atovastatina 10mg (1x / 2 dias) 2 – Atorvastatina 10mg (1x dia)	05
16	Knoop <i>et al</i> , 2003	1 – 622 pacientes / 48 pacientes 2 – 205 pacientes / 13 pacientes	18-28 semanas / 12 semanas	1 – Ezetimiba 10mg 2 – Placebo	05
17	Dujovne <i>et al</i> , 2002	1 – 666 pacientes / 60 pacientes 2 – 226 pacientes / 16 pacientes	18-32 semanas / 12 semanas	1 – Ezetimiba 10mg 2 – Placebo	05
18	Cruz-Fernández <i>et al</i> , 2005	1 – 220 pacientes / 1 paciente 2 – 230 pacientes / 5 pacientes	10 semanas / 6 semanas	1 – Ezetimiba 10mg 2 – Placebo	05

19	Farnier, <i>et al</i> , 2005	1 – 181 pacientes 2 – 191 pacientes	10 semanas / 6 semanas	1 – Ezetimiba 10mg + Simvastatina 10mg/20mg 2 – Placebo + Simvastatina 10mg/20mg	05
20	Davidson <i>et al</i> , 2005	1 – 54 pacientes / 7 pacientes 2 – 42 pacientes / 3 pacientes 3 – 50 pacientes / 5 pacientes	14 semanas / 8 semanas	1 – Fenofibrato micronizado 130mg + alimento 2 – Fenofibrato micronizado 130mg 3 – Placebo	06
21	Keech <i>et al</i> , 2005	1 – 4900 pacientes / 950 pacientes 2 – 4895 pacientes / 954 pacientes	5 años e 16 semanas / 5 años	1 – Placebo 2 – Fenofibrato micronizado 200mg	06
22	Melani <i>et al</i> , 2003	1 – 65 pacientes / 8 pacientes 2 – 64 pacientes / 5 pacientes 3 – 205 pacientes / 13 pacientes 4 – 204 pacientes / 20 pacientes	18-28 semanas / 12 semanas	1 – Placebo 2 – Ezetimiba 10mg 3 – Pravastatina 10mg/20mg/40mg 4 – Ezetimiba 10mg + Pravastatina 10mg/20mg/40mg	05
23	Goldberg <i>et al</i> , 2004	1 – 93 pacientes / 8 pacientes 2 – 92 pacientes / 9 pacientes 3 – 349 pacientes / 27 pacientes 4 – 353 pacientes / 30 pacientes	16 semanas / 12 semanas	1 – Placebo 2 – Ezetimiba 10mg 3 – Sinvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg 4 – Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg	05
24	Ballantyne <i>et al</i> , 2004	1 – 262 pacientes / 39 pacientes 2 e 3 – 263 pacientes / 47 pacientes	28 semanas / 24 semanas	1 – Atorvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg 2 – Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 10mg/20mg/40mg/80mg 3 – Ezetimiba 10mg + Sinvastatina 20mg/40mg/80mg	05
25	Goldberg <i>et al</i> , 2006	1 – 245 pacientes / 8 pacientes 2 – 247 pacientes / 9 pacientes 3 – 245 pacientes / 5 pacientes 4 – 247 pacientes / 5 pacientes 5 – 245 pacientes / 4 pacientes	13-15 semanas / 6 semanas	1 – Atorvastatina 10mg/d 2 – Ezetimiba/Sinvastatina 10/20 mg/d 3 – Atorvastatina 20mg/d 4 – Ezetimiba/Sinvastatina 10/40 mg/d 5 – Atorvastatina 40mg/d	05
26	Derosa <i>et al</i> , 2004	1 – 25 pacientes / 3 pacientes 2 – 23 pacientes / 2 pacientes	14 semanas / 12 semanas	1 – Fenofibrato micronizado 200mg + Fluvastatina ER 80mg 2 – Fluvastatina ER 80mg	05
27	Schweitzer <i>et al</i> , 2002	1 – 70 pacientes / 2 pacientes 2 – 66 pacientes / 6 pacientes	24-28 semanas / 16 semanas	1 – Pravastatina 40mg (2 x 20mg) 2 – Genfribosila 1200mg (4 x 300mg)	06
28	McKenney <i>et al</i> , 2005	1 – 64 pacientes / 4 pacientes 2 – 65 pacientes / 6 pacientes	22 semanas / 6 semanas	1 – Fenofibrato 160mg/dia + Cloridrato de Colesevelam 3,75g/dia 2 – Fenofibrato 160mg/dia	05

Tabela 02: Resultados dos estudos selecionados

REFERÊNCIA	LDL	HDL	COLESTEROL TOTAL	TRIGLICÉRIDES
07	1 – 8 semanas: -45% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: -49% (p<0,001 versus grupo 2) / 2 – 8 semanas: -40% / 52 semanas: -44%	1 – 8 semanas: -0,1% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: +6% (p=NS versus grupo 2) / 2 – 8 semanas: +3,3% / 52 semanas: +8,3%	1 – 8 semanas: -36% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: -37% (p<0,001 versus grupo 2) / 2 – 8 semanas: -30% / 52 semanas: -33%	1 – 8 semanas: -45% (p<0,001 versus grupo 2) / 52 semanas: -51% (p<0,001 versus grupo 2) / 2 – 8 semanas: -41% / 52 semanas: -48%
08	1 – 16 semanas: -37% (p≤0,05 versus grupo 2) / 52 semanas: -38% (p≤0,05 versus grupo 2) / 2 – 16 semanas: -30% / 52 semanas: -33%	1 – 16 semanas: +7% / 52 semanas: +7% / 2 – 16 semanas: +7% / 52 semanas: +7%	1 – 16 semanas: -29% (p≤0,05 versus grupo 2) / 52 semanas: -30% (p≤0,05 versus grupo 2) / 2 – 16 semanas: -24% / 52 semanas: -25%	1 – 16 semanas: -23% (p≤0,05 versus grupo 2) / 52 semanas: -21% (p≤0,05 versus grupo 2) / 2 – 16 semanas: -15% / 52 semanas: -12%
09	1 – 8 semanas: -42,5% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 16 semanas: -48,1% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 2 – 8 semanas: -34,8% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: -40,9% (p<0,01 versus baseline)	1 – 8 semanas: +4,6% / 16 semanas: +6,1% (p<0,05 versus baseline e grupo 2) / 2 – 8 semanas: +9,2% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: +8,7% (p<0,05 versus baseline)	1 – 8 semanas: -31,9% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 16 semanas: -35,6% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 2 – 8 semanas: -23,9% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: -28,6% (p<0,01 versus baseline)	1 – 8 semanas: -22,4% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 16 semanas: -23,5% (p<0,01 versus baseline e grupo 2) / 2 – 8 semanas: -11,3% (p<0,01 versus baseline) / 16 semanas: -10,4% (p<0,01 versus baseline)
10	1 – -37,6% (p<0,01 versus baseline e p<0,05 versus grupo 2) / 2 – -18,4% (p<0,01 versus baseline)	1 – +8,9% / 2 – +9,8%	1 – -28,2% (p<0,01 versus baseline e p<0,05 versus grupo 2) / 2 – -14,0% (p<0,01 versus baseline)	1 – -23,3% / 2 – -20,2%
11	1 – 12 semanas: -39,8% (p<0,01 versus grupo 3) / 18 semanas: -51,6% (p<0,01 versus grupo 3) / 24 semanas: -59,6% (p<0,001 versus grupo 3) / 2 – 12 semanas: -47,1% (p<0,001 versus grupo 3) / 18 semanas: -58,8% (p<0,001 versus grupo 3) / 24 semanas: -59,6% (p<0,001 versus grupo 3) / 3 – 12 semanas: -35,0% / 18 semanas: -47,2% / 24 semanas: -52,0%	1 – 12 semanas: +6,6% (p<0,01 versus grupo 3) / 18 semanas: +8,3% (p<0,01 versus grupo 3) / 24 semanas: +8,0% (p<0,001 versus grupo 3) / 2 – 12 semanas: +7,7% (p<0,001 versus grupo 3) / 18 semanas: +10,0% (p<0,001 versus grupo 3) / 24 semanas: +8,0% (p<0,001 versus grupo 3) / 3 – 12 semanas: +2,7% / 18 semanas: +1,4% / 24 semanas: +0,9%	1 – 12 semanas: -29,1% (p<0,05 versus grupo 3) / 18 semanas: -37,4% / 24 semanas: -43,2% (p<0,01 versus grupo 3) / 2 – 12 semanas: -33,9% (p<0,001 versus grupo 3) / 18 semanas: -42,1% (p<0,001 versus grupo 3) / 24 semanas: -43,2% (p<0,01 versus grupo 3) / 3 – 12 semanas: -26,8% / 18 semanas: -35,6% / 24 semanas: -39,5%	1 – 12 semanas: -17,4% / 18 semanas: -20,7% / 24 semanas: -24,6% / 2 – 12 semanas: -19,8% / 18 semanas: -22,9% / 24 semanas: -24,6% / 3 – 12 semanas: -17,8% / 18 semanas: -22,1% / 24 semanas: -27,0%
12	1 – -23-30% (estatisticamente significativa) / 2 – Não causou mudança significativa	1 – +9-13% (estatisticamente significativa) / 2 – Não causou mudança significativa	1 – -19-22% (estatisticamente significativa) / 2 – Não causou mudança significativa	1 – -10-30% (estatisticamente significativa) / 2 – Não causou mudança significativa
13	1 – -33,7% (p<0,001 versus grupo 2) / IIa: -37% / IIb: -34,2% / 2 – -24,4% / IIa: -28% / IIb: -22% / 3 – -33,9% / IIa: -39% / IIb: -33%	1 – +8,5% / IIa: +6% / IIb: +10% / 2 – +6,5% / IIa: +6% / IIb: +6% / 3 – +7,5% / IIa: +4% / IIb: +10%	1 – -23,6% (p<0,001 versus grupo 2) / 2 – -16,8% / 3 – -24,3%	1 – -12,4% / IIa: -15% / IIb: -28,7,4% / IIa: -11% / IIb: -22% / 2 – -14,4% / IIa: -15% / IIb: -28%

14	1 – -32% (p<0,001 versus baseline e grupo 2) 2 – -22% (p<0,001 versus baseline)	1 – +6% (p<0,001 versus baseline e p=NS versus grupo 2) 2 – +8% (p<0,001 versus baseline)	1 – -22% (p<0,001 versus baseline e grupo 2) 2 – -15% (p<0,001 versus baseline)	1 – -10% (p<0,001 versus baseline e p=NS versus grupo 2) 2 – -12% (p<0,001 versus baseline)
15	1 – 6 semanas: -27% / 12 semanas: -35% 2 – 6 semanas: -38% (p=0,04) / 12 semanas: -38%	1 – 6 semanas: +4% / 12 semanas: -4% 2 – 6 semanas: -2% / 12 semanas: -5%	1 – 6 semanas: -21% / 12 semanas: -27% 2 – 6 semanas: -28% / 12 semanas: -31%	1 – 6 semanas: -26% / 12 semanas: -20% 2 – 6 semanas: -11% / 12 semanas: -23%
16	1 – LDL-C direto: -17,69% / LDL-C calculado: -18,24% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – LDL-C direto: +0,79% / LDL-C calculado: +1,36%	1 – HDL-C: +1,01% (p<0,01 versus grupo 2) / HDL ₂ -C: +5,03% (p=0,01 versus grupo 2) / HDL ₃ -C: +2,84 (p=0,49 versus grupo 2) 2 – HDL-C: -1,26% / HDL ₂ -C: -1,14% / HDL ₃ -C: +3,94	1 – -12,4% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – +0,57%	1 – -1,71% (p=0,09 versus grupo 2) 2 – +2,43%
17	1 – LDL-C direto: -16,86% / LDL-C calculado: -17,68% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – LDL-C direto: -0,36% / LDL-C calculado: -1,11%	1 – HDL-C: +1,31% (p<0,01) / HDL ₂ -C: +1,25% (p=0,76 versus grupo 2) / HDL ₃ -C: +5,65 (p<0,01 versus grupo 2) 2 – HDL-C: -1,60% / HDL ₂ -C: +0,55% (p=76) / HDL ₃ -C: +1,01	1 – +12,48% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – +0,84%	1 – -5,65% (p<0,01 versus grupo 2) 2 – +5,74%
18	1 – -31,1% (DP=15,5 / p≤0,001 versus grupo 2) 2 – -4,2% (DP=15,6)	1 – +2,9% (DP=12,8 / p<0,050 versus grupo 2) 2 – +0,1% (DP=12,3)	1 – -20,1% (DP=11,0 / p≤0,001 versus grupo 2) 2 – -2,5% (DP=10,8)	1 – -15,4% (DP=29,0 / p≤0,001 versus grupo 2) 2 – -0,8% (DP=34,9)
19	1 – -25,2% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – -0,9%	1 – +2% 2 – +1,3%	1 – -16,5% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – +0,4%	1 – -12,5% (p<0,001 versus grupo 2) 2 – +5,7%
20	1 – LDL-C: +15,4% (p<0,005 versus grupo 3) 2 – LDL-C: +14,5% 3 – LDL-C: +3,2%	1 – HDL-C: +13,7% (p<0,001 versus grupo 3) 2 – HDL-C: +14,3% (p<0,001 versus grupo 3) 3 – HDL-C: +0,8%	1 – -5,1% 2 – -3,4% 3 – -0,8%	1 – -36,7% (p<0,001 versus grupo 3) 2 – -36,6% (p<0,001 versus grupo 3) 3 – +0,7%
21	2 em relação a 1 – 4 meses: -12% / 1 ano: -11,9% / 2 anos: -11,7% / 5 anos: -5,8% (p<0,05)	2 em relação a 1 – 4 meses: +5,1% / 1 ano: +4,5% / 2 anos: +3,5% / 5 anos: +1,2% (p<0,05)	2 em relação a 1 – 4 meses: -11,4% / 1 ano: -11,6% / 2 anos: -11,1% / 5 anos: -6,9% (p<0,05)	2 em relação a 1 – 4 meses: -28,6% / 1 ano: -30,2% / 2 anos: -27,4% / 5 anos: -21,9% (p<0,05)
22	1 – LDL-C direto: +1,3% / LDL-C calculado: -0,6% 2 – LDL-C direto: -18,7% / LDL-C calculado: -19,6% 3 – LDL-C direto: -24,3% / LDL-C calculado: -25,2% 4 – LDL-C direto: -37,7% / LDL-C calculado: -38,6% (p<0,01 versus grupos 2 e 3)	1 – HDL-C: +2,0% / HDL ₂ -C: +10,4% / HDL ₃ -C: +1,6) 2 – HDL-C: +4,1% / HDL ₂ -C: +13,8% / HDL ₃ -C: +0,5 3 – HDL-C: +6,7% / HDL ₂ -C: +17,0% / HDL ₃ -C: +5,4 4 – HDL-C: +8,1% (p=0,02 versus grupo 2 e p=NS versus grupo 3) / HDL ₂ -C: +17,0% (NS versus grupos 2 e 3) / HDL ₃ -C: +4,0 (NS versus grupos 2 e 3)	1 – +0,2% 2 – -13,2% 3 – -17,2% 4 – -27,1% (p<0,01 versus grupos 2 e 3)	1 – +2,0% 2 – -2,1% 3 – -7,6% 4 – -17,6% (p<0,01 versus grupos 2 e 3)
23	1 – +2,7% (DP=13,3) 2 – -19,8% (DP=10,5) 3 – -38,5% (DP=14,2) 4 – -53,2% (DP=17,2 / p<0,001 versus grupo 3)	1 – +2,3% (DP=10,8) 2 – +7,0% (DP=12,6) 3 – +7,6% (DP=11,9) 4 – 8,2% (DP=13,1 / p=0,53 versus grupo 3)	1 – +2,2% (DP=9,9) 2 – -13,7% (DP=7,9) 3 – -26,4% (DP=11,3) 4 – -37,7% (DP=13,3 / p<0,001 versus grupo 3)	1 – -2,2% (DP=33) 2 – -13,2% (DP=27,8) 3 – -15,2% (DP=34,1) 4 – -28,0% (DP=28,0 / p<0,001 versus grupo 3)

24	1 – 6 semanas: -37,2% / 12 semanas: -44,3% / 18 semanas: -49,1% / 24 semanas: -52,5% 2 – 6 semanas: -46,1% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -50,2% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -55,6% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -59,4% (p<0,05 versus grupo 1) 3 – 6 semanas: -50,3% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -54,3% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -55,6% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -59,4% (p<0,05 versus grupo 1)	1 – 6 semanas: +5,1% / 12 semanas: +6,9% / 18 semanas: +7,8% / 24 semanas: +6,5% 2 – 6 semanas: +8,0% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: +9,0% / 18 semanas: +11,4% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: +12,3% (p<0,05 versus grupo 1) 3 – 6 semanas: +9,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: +12,4% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: +11,4% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: +12,3% (p<0,05 versus grupo 1)	1 – 6 semanas: -28,1% / 12 semanas: -33,1% / 18 semanas: -37,0% / 24 semanas: -40,2% 2 – 6 semanas: -33,9% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -36,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -40,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -43,3% (p<0,05 versus grupo 1) 3 – 6 semanas: -36,2% (p<0,05 versus grupo 1) / 12 semanas: -39,2% (p<0,05 versus grupo 1) / 18 semanas: -40,5% (p<0,05 versus grupo 1) / 24 semanas: -43,3% (p<0,05 versus grupo 1)	1 – 6 semanas: -22,5% / 12 semanas: -28,4% / 18 semanas: -31,2% / 24 semanas: -34,8% 2 – 6 semanas: -26,3% / 12 semanas: -27,7% / 18 semanas: -32,0% / 24 semanas: -35,3% 3 – 6 semanas: -24,6% / 12 semanas: -30,8% / 18 semanas: -32,0% / 24 semanas: -35,3%
25	1 – -38,3% 2 – -53,6% 3 – -44,6% 4 – -57,6% 5 – -50,9%	1 – +4,3% 2 – +8,0% 3 – +4,5% 4 – +6,3% 5 – +2,3%	1 – -27,8% 2 – -37,5% 3 – -32,5% 4 – -40,5% 5 – -37,0%	1 – -22,7% 2 – -25,7% 3 – -26,1% 4 – -29,7% 5 – -28,4%
26	1 – 6 meses: -25% (p<0,05 versus baseline e grupo 2) / 12 meses: -35% (p<0,05 versus grupo 2 e p<0,01 versus baseline) 2 – 6 meses: -13% / 12 meses: -25% (p<0,05 versus baseline)	1 – 6 meses: +12% (p<0,05 versus baseline) / 12 meses: +34% (p<0,05 versus grupo 2 e p<0,01 versus baseline) 2 – 6 meses: +7% / 12 meses: +14% (p<0,05 versus baseline)	1 – 6 meses: -19% (p<0,05 versus baseline) / 12 meses: -26% (p<0,01 versus baseline) 2 – 6 meses: -15% / 12 meses: -20% (p<0,05 versus baseline)	1 – 6 meses: -11% / 12 meses: -32% (p<0,05 versus grupo 2 e baseline) 2 – 6 meses: -9% / 12 meses: -17%
27	1 – -31,3% (p<0,001 versus grupo 2 / DP=12,93) 2 – -5,15% (DP=19,81)	1 – +5,84% (p = 0,80 / p ajustado = 0,87 versus grupo 2/ DP=12,62) 2 – +6,44% (DP=14,64)	1 – -21,22% (p<0,001 versus grupo 2/ DP=9,74) 2 – -6,59% (DP=12,66)	1 – -6,34% (p<0,001 versus grupo 2 / DP=32,06) 2 – -29,64% (DP=34,6)
28	1 – -10,4% (p<0,0001 versus grupo 2) 2 – +2,3%	1 – +0,2% (p = 0,3854 versus grupo 2) 2 – -1,1%	1 – -5,9% (p<0,0001 versus grupo 2) 2 – +1,6%	1 – +5,6% (p = 0,1583 versus grupo 2) 2 – -2,6%

ANEXO A

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 0101/06

Interessado: Francisco de Assis Acurcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 01 de junho de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação farmaeconômica e epidemiológica do programa de medicamentos excepcionais do SUS Brasil (2000 e 2005)"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Duena 180 - sala 502
Belo Horizonte - MG - CEP 31274-900
Fone: (31) 3401-0441 FAX: (31) 3401-0444
E-mail: posgrad@fmed.ufmg.br



Ata do exame de qualificação a que se submeteu a mestranda JULIANA GIANNETTI DUARTE

Aos doze dias do mês de novembro de dois mil e dez, convocada pelo Conselho do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia, compareceu a mestranda para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de dissertação intitulado: **"AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES"**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores Francisco de Assis Acurcio/orientador da dissertação - UFMG, Eli Iola Gurgel Andrade - UFMG e Augusto Afonso Guerra Júnior - Secretaria Estadual de Saúde de MG. A sessão iniciou-se às 10:00 horas, na sala 525, 5º andar da Faculdade de Medicina, com a presença dos professores acima citados. Após a exposição da candidata, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação oral do conteúdo, relevância, metodologia e viabilidade do Projeto. Após a arguição, a Comissão Examinadora considerou o Projeto aprovado e a aluna Juliana Giannetti Duarte a prosseguir a sua investigação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 12 de novembro de 2010.

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador _____

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade _____

Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior _____

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia/Coordenadora _____

Profa. Mariângela Leal Cherchiglia
Coordenadora do Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública
Faculdade de Medicina - UFMG

Assinatura
CONSELHO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Centro de Pós-Graduação

ANEXO C

Francisco Acurcio

De: Elza Melo <elzamelo@medicina.ufmg.br>
Enviado em: segunda-feira, 25 de julho de 2011 19:36
Para: acurcio@ufmg.br
Assunto: Artigo RMMG
Anexos: Duarte et al 081109.doc

Professor Francisco Acurcio,
Comunico que seu artigo intitulado **EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS HIPOLIPEMIANTE NO TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS, DE AUTORIA DE**

JULIANA GIANNETTI DUARTE, RAFAEL FERNANDES FERREIRA, AUGUSTO AFONSO GUERRA JÚNIOR, GRAZIELE DIAS SILVA, MARIÂNGELA LEAL CHERCHIGLIA, ELI IOLA GURGEL ANDRADE, FRANCISCO DE ASSIS ACÚRCIO, **FOI ACEITO PARA PUBLICAÇÃO COM PEQUENAS SUGESTÕES DE ALTERAÇÕES NO TEXTO, PARA EFEITO DE MELHOR ENTENDIMENTO. ALÉM DISSO, É NECESSÁRIO AJUSTAR O TAMANHO DO TEXTO ÀS NORMAS DA REVISTA: 16 LAUDAS, COM 30 REFERÊNCIAS, NO MÁXIMO. AS TABELAS E FIGURAS PODEM EXTRAPOLAR ESTE LIMITE.**

ATENCIOSAMENTE,

ELZA MACHADO DE MELO

ANEXO D



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Av. Prof. Alfredo Buena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (051) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Francisco de Assis Acurcio, Gustavo Pinto da Matta Machado, Maria das Graças Braga Ceccato, aprovou a defesa da dissertação intitulada **"AVALIAÇÃO FARMAECONÔMICA E EPIDEMIOLÓGICA DAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTES"**, apresentada pela aluna **JULIANA GIANNETTI DUARTE** para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 13 de fevereiro de 2012.


Prof. Francisco de Assis Acurcio
Orientador


Prof. Gustavo Pinto da Matta Machado


Profa. Maria das Graças Braga Ceccato