



## DISLIPIDEMIA

A dislipidemia é definida como distúrbio que altera os níveis séricos dos lipídeos (gorduras). Assim como a hipertensão, também é um dos fatores de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares. Para reduzir o risco de infarto, acidente vascular cerebral (AVC) e outros eventos cardiovasculares, são indicados tratamentos não medicamentosos (basicamente relacionados à alteração do estilo de vida) e medicamentosos, dentre esses as estatinas. Devido ao grande número de evidências científicas com diferenças em qualidade e desenho de estudo, não existe um consenso sobre a superioridade delas na redução das DCV. Em uma análise por substância, verificou-se que a diferença entre o mais caro e mais barato pode chegar a 383%, como no caso da sinvastatina. A diferença pode chegar a 715% quando se compara a sinvastatina mais barata com a pravastatina mais cara do mercado.



### A Doença

Na dislipidemia há alteração dos níveis séricos dos lipídeos. As alterações do perfil lipídico podem incluir colesterol total alto, triglicerídeos (TG) alto, colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (HDL-c) e níveis elevados de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c).<sup>1</sup> Em consequência, a dislipidemia é considerada como um dos principais determinantes da ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares, dentre elas aterosclerose (espessamento e perda da elasticidade das paredes das artérias), infarto agudo do miocárdio, doença isquêmica do coração (diminuição da irrigação sanguínea no coração) e AVC (derrame).<sup>2</sup> De acordo com o tipo de alteração dos níveis séricos de lipídeos, a dislipidemia é classificada como: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia isolada, hiperlipidemia mista e HDL-C baixo.

Os valores de referência para avaliação dos níveis de lipídios na circulação sanguínea estão descritos na tabela a seguir:

Valores de Referência (adultos até 20 anos)*					
	Baixo	Desejável	Limítrofe	Alto	Muito Alto
<b>Colesterol Total</b>		< 200 mg/dl	200 - 239 mg/dl	≥ 240 mg/dl	
<b>LDL - C</b>		100 -129 mg/dl	130 - 159 mg/dl	160 -189 mg/dl	≥ 190 mg/dl
<b>HDL - C</b>	Homens: < 40 mg/dl	-	≥ 60 mg/dl		
<b>Mulheres: &lt; 50 mg/dl</b>					
<b>VLDL</b>		< 30mg/dl	30-67 mg/dl	> 67 mg/dl	
<b>Triglicérides</b>		< 150 mg/dl	150-200 mg/dl	200 - 499 mg/dl	≥ 500 mg/dl

Fonte: Adaptado de Sposito et al<sup>3</sup> e Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>4</sup>

\* Os valores de referência ou metas terapêuticas dependem além da idade, do sexo e da presença de outras doenças, tais como hipertensão arterial, aterosclerose, síndrome metabólica e diabetes mellitus.

Os níveis de lipídios na corrente sanguínea estão associados ao hábito de praticar exercícios, de ingerir bebidas alcoólicas, carboidratos e gorduras. Além disso, o índice de massa corpórea e idade influenciam as taxas de gordura sérica. A atividade física aeróbica regular, como corrida e caminhada, constitui medida auxiliar para o controle da dislipidemia.

Tais exercícios físicos levam à redução de triglicerídeos e aumento do HDL-c ("colesterol bom"), sem alterar na quantidade de LDL-c ("colesterol mau").<sup>3,5</sup> O hábito de fumar está associado à queda das taxas de HDL-c e aumento do VLDL-c, enquanto o abandono do tabagismo leva a uma melhor taxa de HDL-c, sem afetar as taxas de LDL-c.<sup>5,6</sup> O consumo de grandes quantidades de gordura saturada encontrada em alimentos de origem animal, em especial as vísceras, leite integral e seus deriva-

dos, embutidos, frios, pele de aves e frutos do mar, está associado ao aumento das taxas de LDL-c e colesterol total (CT).<sup>3,7</sup> As taxas de colesterol total e suas frações também aumentam com a idade nos dois sexos, sendo que a redução de estrógeno em mulheres em menopausa também contribui para esse aumento.<sup>5</sup>

Em 1998 foi conduzido um estudo de avaliação das taxas de CT em nove capitais brasileiras com 8.045 indivíduos. Como resultado, observaram que

38% dos homens e 42% das mulheres possuíam CT acima de 200mg/dL e, comparativamente, os valores do CT foram mais altos no sexo feminino e nas faixas etárias mais elevadas. Devido ao alto índice do distúrbio no Brasil, em 2002 o Ministério da Saúde estabeleceu o primeiro protocolo clínico para o tratamento de dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares, que está em fase de revisão.<sup>9,10</sup>

## Tratamento

Alguns autores afirmam que a redução do risco de eventos cardiovasculares depende muito mais do grau da redução do colesterol do que da forma usada para reduzi-lo. O tratamento pode ser classificado em medicamentoso e não medicamentoso, o qual é definido como mudança de estilo de vida.<sup>3,9,10</sup>

**Prevenção primária de doenças cardiovasculares:** conjunto de intervenções que visam prevenir eventos cardiovasculares (infarto, AVC etc) em pessoas que não apresentam DCV.

**Prevenção secundária de doenças cardiovasculares:** conjunto de medidas usadas para diminuir o risco de novas manifestações de DCV em pessoas que já apresentam DCV.<sup>11</sup>

De maneira geral, os hipolipemiantes, medicamentos usados no tratamento de dislipidemias, devem ser empregados quando não houver efeito satisfatório do tratamento não medicamentoso ou na impossibilidade de aguardar seus efeitos.<sup>3,9</sup> Dentre os medicamentos, destacam-se os seguintes grupos:

Estatinas; Ezetimiba; Colestiramina; Fibratos; e Ácido nicotínico.

Apesar das opções terapêuticas existentes para o tratamento das dislipidemias, este boletim avaliará o custo de tratamento das estatinas no controle das taxas de colesterol. As estatinas comercializadas no mercado brasileiro são: atorvastatina; flu-

vastatina; lovastatina; pravastatina e rosuvastatina.

De acordo com a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a escolha da classe terapêutica está condicionada ao tipo de dislipidemia presente. Para o tratamento da hipercolesterolemia isolada são recomendadas as estatinas (sinvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina), que podem ser administradas em associação à ezetimiba, colestiramina e eventualmente a fibratos ou ácido nicotínico. Para o tratamento de hipertrigliceridemia, a diretriz recomenda o uso de fibratos, ácido nicotínico e ácidos graxos de ômega três (como adjuvante ao tratamento).<sup>3</sup>

Já a revisão do Protocolo do Ministério da Saúde, publicada para consulta, não recomenda o uso de lovastatina, fluvastatina e rosuvastatina em pacientes com alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares<sup>10</sup>. Como justificativa, ao analisar a evidência científica em 2010, os revisores concluíram que as melhores

### Quais são as modificações do estilo de vida para controle do colesterol?

- Adoção de dieta balanceada (redução de ingestão de gordura de origem animal)
- Prática de exercícios regulares
- Controle de peso
- Abandono do hábito de fumar



e mais contundentes evidências, no que se refere à prevenção de mortalidade no tratamento da dislipidemia, são disponíveis para a sinvastatina<sup>12, 13</sup> e pravastatina<sup>14, 15</sup>. Apesar de a atorvastatina ter reduzido desfechos cardiovasculares maiores, sem demonstrar benefício em mortalidade em pacientes sem doença cardiovascular<sup>16</sup>, posteriormente outros estudos demonstraram que a atorvastatina reduz os eventos cardiovasculares, demonstrando redução na ocorrência de novos episódios cardiovasculares e de mortalidade em pacientes com histórico desses eventos<sup>17, 18</sup>. A lovastatina apresenta evidência de redução em alguns desfechos cardiovasculares, mas não em mortalidade<sup>19</sup>. A seleção das evidências para fluvastatina não apresentaram como resultado benefício em desfechos cardiovasculares maiores ou mortalidade<sup>10</sup>. Já a rosuvastatina não está incluída na consulta de revisão do protocolo, pois o estudo para prevenção primária em pacientes de risco intermediário de eventos cardiovasculares possui limitações que prejudicam a avaliação dos seus resultados.<sup>20</sup>

## ATENÇÃO!

AS MODIFICAÇÕES DO ESTILO DE VIDA SÃO IMPORTANTES E DEVEM SER CONTINUADAS INDEPENDENTEMENTE DO USO DE MEDICAMENTOS PARA O CONTROLE DO COLESTEROL.

As revisões sistemáticas encontradas nas bases eletrônicas são as mais diversas e com qualidade distinta. São encontrados estudos que avaliam todas as estatinas, sem distinguir as diferenças dos resultados apresentados. Alguns estudos são específicos para o uso de estatinas em pacientes com insuficiência renal, diabetes, pacientes com risco de desenvolver doenças cardiovasculares, pacientes que apresentaram algum episódio de doença cardiovascular etc. A diferença entre os objetivos das revisões, bem como do método de desenvolvimento delas, levam a conclusões distintas.

Uma das revisões sistemáticas analisou 16 ensaios clínicos randomizados realizados no período de 1994 a 2006, com o objetivo de avaliar o uso das estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares, ou seja, em pessoas que não tiveram nenhum evento cardiovascular. Como resultado, observaram que as estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina) reduziram a taxa de mortalidade total (RR 0.83, 95% IC 0.73 a 0.95) e eventos fatais e não fatais cardiovasculares (RR 0.70, 95% CI 0.61 to 0.79). Entretanto, apesar das estatinas reduzirem as taxas de colesterol total e LDL, observaram que existem diferenças entre os desenhos dos estudos, o que leva a diferença entre os resultados.<sup>21</sup>

Outra revisão sistemática avaliou estudos clínicos entre 1966 a 2008 com objetivo de estimar a relação entre as várias intervenções usadas para redução de colesterol e o risco de AVC e de infarto. Observaram que todos os tipos de medidas usadas para redução de colesterol (dentre eles, medicamentos, cirurgias e dietas) reduzi-

ram o risco de AVC fatal e não fatal (OR 0.88, 95% CI 0.83 a 0.94), de AVC não fatal (OR 0.87, 95% CI 0.81 a 0.94). As estatinas reduziram de maneira estatisticamente significativa o índice total de AVC (OR 0.85, 95% CI 0.78 a 0.92;) e de AVC não-fatal (OR 0.81, 95% CI 0.74 a 0.89), sem apresentar redução estatisticamente significativa na taxa da AVC fatal. Entretanto, foi observada diferença entre os desenhos dos estudos. Além disso, a própria revisão sistemática possui limitações, dentre eles o uso de apenas uma fonte de pesquisa.<sup>22</sup>

Uma revisão sistemática, que combina uma metanálise e uma análise de comparação indireta, avaliou 76 estudos clínicos desde 1993 com o objetivo de atualizar a revisão das evidências sobre os efeitos das estatinas para redução de eventos cardiovasculares, em especial a mortalidade consequente desses eventos. Como resultado observou-se que os efeitos das estatinas na redução de LDL levaram à redução de efeitos cardiovasculares maiores e mortalidade. A comparação indireta sugere não haver diferença entre elas na redução de desfechos cardiovasculares ou mortalidade.<sup>23</sup>

A grande maioria das evidências encontradas possui limitações e vieses que dificultam a comprovação de superioridade terapêutica entre as estatinas. Provavelmente, isso reflete na diferença entre a diretriz da sociedade de cardiologia, o protocolo do Ministério da Saúde e as recomendações em outros países. Por exemplo, na Austrália, são recomendadas para diminuição das taxas de lipídios: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina<sup>24</sup>. No Reino Unido, também é previsto o uso dessas mesmas drogas.<sup>25</sup>

O Instituto Nacional para Saúde e Excelência Clínica do Reino Unido (NICE) publicou, em 2006, sua avaliação das estatinas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares. Tal entidade concluiu que, diante da evidência disponível, para o início de tratamento de dislipidemia não havia dados que comprovassem a superioridade de uma estatina sobre todas as outras na diminuição dos eventos cardiovasculares.<sup>25</sup>

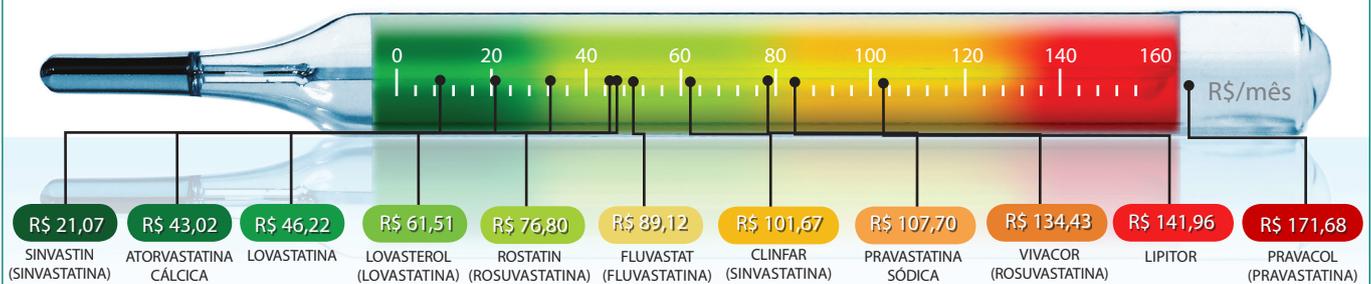
Não há um consenso acerca da superioridade terapêutica entre as estatinas na prevenção de doenças cardiovasculares ou na redução da mortalidade. Entretanto, as evidências disponíveis para as estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina) não comprovam superioridade entre si na redução de desfechos clínicos relevantes. A melhora do perfil lipídico (principalmente a redução de LDL) é considerada um desfecho intermediário, ou seja um parâmetro fisiológico importante associado, parcialmente, ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares e mortalidade em decorrência das mesmas.

### CONSULTE SEU MÉDICO E SEMPRE CONFIRA OS PREÇOS DOS MEDICAMENTOS NO SITE DA ANVISA.

Acesse: <http://anvisa.gov.br>>Regulação de Mercado>  
Listas de Preços de Medicamentos>  
Preços de Medicamentos  
(Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor)

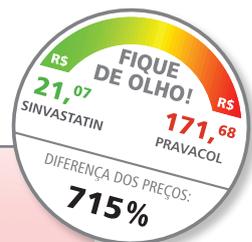
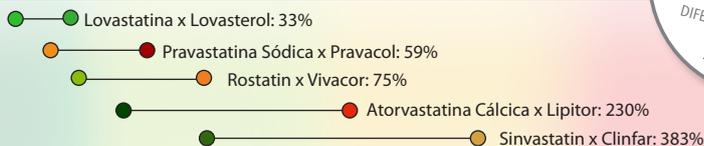


## Custo de tratamento



<b>SINVASTIN (SINVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 20 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30</li> <li>• Custo tratamento: R\$21,07</li> </ul>	<b>ROSTATIN (ROSUVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30</li> <li>• Custo tratamento: R\$76,80</li> </ul>	<b>VIVACOR (ROSUVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10</li> <li>• Custo tratamento: R\$134,43</li> </ul>
<b>ATORVASTATINA CÁLCICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 10</li> <li>• Custo tratamento: R\$43,02</li> </ul>	<b>FLUVASTAT (FLUVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 40 MG CAP GEL DURA CT 2 STR AL X 14</li> <li>• Custo tratamento: R\$ 89,12</li> </ul>	<b>LIPITOR (ATORVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 10 MG X 10 COMP REV</li> <li>• Custo tratamento: R\$ 141,96</li> </ul>
<b>LOVASTATINA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 20 MG COMP CT 2 BL AL PLAS INC X 14</li> <li>• Custo tratamento: R\$ 46,22</li> </ul>	<b>CLINFAR (SINVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 20 MG COM REV CT CART BL AL PLAS INC X 30</li> <li>• Custo tratamento: R\$101,67</li> </ul>	<b>PRAVACOL (PRAVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 40 MG COM CT FR PLAS OPC X 30</li> <li>• Custo tratamento: R\$171,68</li> </ul>
<b>LOVASTEROL (LOVASTATINA)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 20 MG COM CT 3 BL AL PLAS INC X 10</li> <li>• Custo tratamento: R\$ 61,51</li> </ul>	<b>PRAVASTATINA SÓDICA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apresentação: 40 MG COM CT BL AL/AL X 10</li> <li>• Custo tratamento: R\$ 107,70</li> </ul>	

PERCENTUAIS DE DIFERENÇA DOS CUSTOS DE TRATAMENTO ENTRE O MEDICAMENTO DE MARCA, O GENÉRICO E O SIMILAR



Como não há consenso na evidência científica de superioridade entre as estatinas em evitar desfechos clínicos, fez-se um levantamento de preços com a finalidade de mensurar as diferenças nos respectivos custos de tratamento mensais e o impacto monetário no custo de tratamento anual.

Foram separados os medicamentos mais caros e mais baratos, por substância, comercializados no ano de 2011 no Brasil. Em uma análise por substância, verificou-se que a diferença, entre o mais caro e mais barato, pode chegar a 383%, como no caso da sinvastatina. A diferença pode chegar a 715% quando se compara a sinvastatina mais barata com a pravastatina mais cara do mercado. Em termos monetários, esta diferença representa uma economia, no custo de tratamento anual, de R\$ 1.832,42 (um mil, oitocentos e trinta e dois reais e quarenta e dois centavos).

Cabe ressaltar que para efeitos do cálculo do custo de tratamento foram considerados: as doses iniciais previstas em bula e Preços Máximos de Venda ao Consumidor dos medicamentos analisados, com alíquota de 18% de ICMS.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E CARTAS

As referências bibliográficas referentes a este informe podem ser encontradas no site <http://anvisa.gov.br> >>Regulação de Mercado>>Avaliação de Novas Tecnologias para a Saúde - ATS >>Boletim Saúde e Economia

#### SAÚDE E ECONOMIA

**ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
**NUREM** – Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação  
**GERAE** – Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias  
**Endereço:** SIA, Trecho 5, Área Especial 57, 71.205-050, Brasília/DF  
**E-mail para contato:** saude.economia@anvisa.gov.br

**Texto e pesquisa:** Gustavo Cunha Garcia e Telma Rodrigues Caldeira. **Revisão do texto:** Bernardo Tura, Gabrielle Cunha Barbosa Cavalcanti e C. Troncoso, Giselle Silva Pereira Calais, Renata Faria Pereira, Misani Akiko Kanamota Ronchini e Symone Oliveira Lima. **Coordenação:** Symone Oliveira Lima



Ministério da Saúde

