ALEXANDRE LUQUE

Uso de estatinas em pacientes com doença isquêmica do coração: análise de custo-efetividade

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Medicina Preventiva

Orientador: Prof. Dr. Moacyr Roberto Cuce Nobre

São Paulo
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Luque, Alexandre
Uso de estatinas em pacientes com doença isquêmica do coração : análise de custo-efetividade / Alexandre Luque. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Medicina Preventiva.
Orientador: Moacyr Roberto Cuce Nobre.

Descritores: 1.Inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases 2.Modelos econômicos 3.Análise de custo-efetividade 4.Estudo observacional 5.Prevenção secundária 6.Base de dados

USP/FM/DBD-345/16

Dedico esta tese à minha família, especialmente à minha esposa Mariana, e a meus filhos Julia e Pedro, por fazerem a minha vida mais feliz a cada dia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu querido professor, orientador e amigo Moacyr Nobre, um profissional e uma pessoa genial, que me recebeu de portas abertas para incansáveis momentos de reflexões metodológicas, filosofia da ciência, epidemiologia, saúde pública, economia da saúde e muitos outros temas. Aprendi com ele a pureza científica, o espírito filosófico por trás de qualquer afirmação, o poder do conflito de interesse e a arte de refletir sobre a ciência.

Agradeço ao meu amigo Henry Dan Kyiomoto, que me apresentou ao grupo de pesquisa de epidemiologia clínica e economia da Saúde do InCor, parceiro de dúvidas e desafios, foi determinante para a viabilidade do meu Doutorado e para as seguintes opções de carreira profissional que foram se concretizando.

À querida Rachel Zanetta, uma fantástica gestora de projetos, que sempre nos norteou nos nossos momentos de devaneios metodológicos, trazendo todos ao chão e garantindo o andamento dos projetos.

Ao grupo de amigos e pesquisadores que estiveram presentes em todos estes momentos: Gustavo Fogolin Rosa, Bruna Taino, Cauê Monaco, Rafael Santos Gomes, André Marques, Fernanda Marques, Lis Proença, Márcio Polydoro e Valter Garcia Santos.

À parceira e colega de projeto Maria Tereza Abrahão, que me apoiou de forma incontestável para a realização desta tese, me ensinando e me orientando sobre os caminhos do *Big Data*, sem a Tereza este trabalho não seria viável.

Ao departamento de Medicina Preventiva da USP, local no qual aprendi muito, e em que conheci grandes pessoas e pesquisadores, um agradecimento especial a duas pessoas muitos importantes, pelas quais tenho profunda admiração, à Profa. Patricia Coelho e ao Prof. José Eluf Neto.

Ao Departamento de Informática do InCor, em especial, ao Prof. Fábio Antero Pires, pelos ensinamentos e pelo apoio e ao Prof. Marco Antonio Gutierrez.

Ao parceiro Fernando Colugnati por todas as reflexões metodológicas e estatísticas.

Aos meus chefes no período que me proporcionaram tempo para a conclusão do doutorado, Adilson Apolinário e Silvio Mauro Junqueira.

Ao meu querido e amado irmão Leandro Luque, que sempre me socorreu em momentos de necessidade de uma super mente para resolver super questões matemáticas.

Ao parceiro Christoffer Santos, pelo auxílio com o *Big Data.*

Aos meus pais, Darcy Luque e Celia Luque, pelo amor incondicional.

Financiamento dos projetos que possibilitaram a realização desta Tese.

A pesquisa de produção da base de dados PAUÁ foi financiada pela FAPESP (2011/19591), a revisão sistemática foi financiada pelo CNPq Processo Número: 551504/2007-2 MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT33/2007-Avaliação de Tecnologias em Saúde, o estudo de avaliação econômica não possui financiador, o doutorando foi contemplado com bolsa CAPES por 12 meses, cota institucional. A demanda das pesquisas é de caráter acadêmico, coordenada pela Equipe de Epidemiologia Clínica e Apoio à Pesquisa do InCor – HCFMUSP e não está vinculada à demanda de empresa farmacêutica ou operadora de sistema privado de saúde.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO 3

1.1 As estatinas 6

1.2 Eficácia das Estatinas 8

1.3 Controvérsias sobre a magnitude da eficácia e os efeitos adversos das estatinas 10

1.4 Efetividade das Estatinas 13

1.5 Custo Efetividade das estatinas 17

2 OBJETIVOS 25

2.1 Objetivo geral 25

2.2 Objetivos específicos 25

3 MÉTODOS 29

3.1 População-alvo e análise de subgrupo 29

3.2 Cenário e local da análise 29

3.3 Perspectivas do estudo 30

3.4 Estratégias comparadas 30

3.5 Horizonte temporal 30

3.6 Taxa de desconto 31

3.7 Escolha das medidas de desfecho 31

3.8 Mensuração das medidas de eficácia e efetividade das intervenções 31

3.8.1 Obtenção da medida de risco basal para eventos não fatais no GC 32

3.8.2 Estimativas de medidas individuais para mortalidade por todas as causas 36

3.8.2.1 Caracterização da base de dados de estudo da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas. 37

3.8.2.2 Definição de usuários e não usuários de estatina 38

3.8.2.3 Definição de usuários incidentes e prevalentes 38
3.8.2.4 Definição da presença de comorbidades 39
3.8.2.5 Dados ausentes e método de imputação múltipla..... 39
3.8.2.6 Método de pareamento e mensuração da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas..... 40
3.9 Mensuração e avaliação dos desfechos baseados em preferência (utilidade) 42
3.10 Estimativa de custos..... 43
3.10.1 Moeda, data dos custos e conversões 45
3.11 Escolha do modelo..... 45
3.11.1 Pressuposições do modelo 46
3.12 Métodos analíticos 47
3.13 Considerações éticas..... 50
4 RESULTADOS..... 53
4.1 A base de dados de avaliação da efetividade das estatinas na MTC 53
4.2 Caracterização dos pacientes da base de avaliação da efetividade das estatinas na MTC..... 54
4.3 Análise de dados ausentes (*"Missing Data"*) 57
4.4 Análise de pareamento por escore de propensão 57
4.5 Efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas..... 59
4.6 Análise de custo-efetividade do caso base 61
4.7 Análise de sensibilidade e validação do modelo 64
5 DISCUSSÃO 69
6 CONCLUSÕES 79
7 ANEXOS 83
7.1 Anexo A - Declaração do parecer consubstanciado da comissão científica do InCor-HCFMUSP 83
8 REFERÊNCIAS..... 87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Aspectos Emocionais
AF	Aspectos Físicos
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AS	Aspectos Sociais
ATC	Angioplastia Transluminal Coronariana
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVS	Anos de Vida Salvo
AVG	Anos de Vida Ganho
CF	Capacidade Funcional
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, versão 10.
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DATASUS	Sistema de informação de dados do SUS
DCV	Doença Cardiovascular
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EGS	Estado Geral de Saúde
EQ-5D	Questionário de Qualidade de Vida EuroQoL
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	Federal Drugs Administration
GC	Grupo-Controle
GE	Grupo Estatina
GEI	Grupo Estatina Incidentes
GEP	Grupo Estatina Prevalentes
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-c	lipoproteína de alta intensidade - Colesterol
HPS	Heart Protection Study
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductase

IAM	Infarto do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
InCor	Instituto do Coração
Int$	Dólar Internacional
LDL-c	Lipoproteína de baixa intensidade - Colesterol
MS	Ministério da Saúde
MTC	Mortalidade por Todas as Causas
NNT	Número Necessário para Tratar
OR	Odds Ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	Anos de vida ajustados pela qualidade
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
HR	Hazard Ratio
RM	Revascularização do Miocárdio
RR	Risco Relativo
RRA	Redução de Risco Absoluto
SI^3	Sistema de Informação do InCor-HCFMUSP
SIM	Sistema de Informação sobre mortalidade
SM	Saúde Mental
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
TPM	Taxa de Posse da Medicação
USD	Dólar dos Estados Unidos da América do Norte
V	Vitalidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução temporal das estatinas, desde o seu desenvolvimento em laboratório até confirmação de segurança e eficácia com elevado nível de evidência..... 8

Figura 2 - Evolução temporal do resultado de pesquisa na Pubmed cruzando as palavras prevenção secundária e estatinas..... 9

Figura 3 - HR dos estudos observacionais investigando a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas. Extraído de Danaei *et al.* (2012)[12]. 15

Figura 4 - HR dos estudos observacionais investigando a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas somente nos usuários prevalentes. Extraído de Danaei *et al.* (2012)[12] 16

Figura 5 - HR dos estudos observacionais investigando a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas somente nos usuários incidentes. Extraído de Danaei *et al.* (2012)[12]. 16

Figura 6 - Resultado da modelagem de custo-efetividade considerando diferentes formas de imputar os dados de efetividade. Adaptado de Kempen *et al*.[81]. 20

Figura 7 - Representação esquemática da obtenção da base dados de estudo da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas (Adaptado da tese de doutoramento de Maria Tereza Fernandes Abrahão[88])..... 37

Figura 8 - Representação esquemática do modelo de estados de microssimulação de Markov utilizado no estudo de custo-efetividade..... 45

Figura 9 - Número absoluto por grupo (GC e CE) a cada estágio de seleção e definição de critérios da base de estudos da efetividade das estatinas na MTC. 53

Figura 10 - Frequência de registro de não usuários de estatinas no período de seguimento da base de avaliação econômica..... 55

Figura 11 - Frequência de registro de usuários de estatinas no período de seguimento da base de avaliação econômica..... 56

Figura 12 - Histograma dos escores de propensão obtidos para toda a base de avaliação econômica. 57

Figura 13 - Distribuição dos escores de propensão obtidos na base de avaliação econômica separados por grupo (GE e GC). 58

Figura 14 - Curva de sobrevida demonstrando o valor da função hazard para os GE e GC na base de dados não pareada. 61

Figura 15 - Análise univariada de tornado, comparando o impacto das variações das variáveis de custos e efetividade na RCEI. 64

Figura 16 - Simulação de Monte Carlo de Segunda Ordem, distribuição de probabilidades de RCEI, estatinas *versus* não estatinas. 65

Figura 17 - Simulação de Monte Carlo de Segunda Ordem na comparação entre estatinas *versus* não estatinas, com limiares de disposição a pagar entre R$ 0 e R$24.000,00 por QALY..... 65

Figura 18 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade, com limiar de disposição a pagar entre R$ 0 e R$24.000,00 por QALY. 66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Risco Relativo dos principais desfechos meta-analisados para diferentes tipos de estatinas e pacientes. 10

Tabela 2 - Comparação dos efeitos das estatinas apresentados como risco relativo ou redução de risco absoluto e NNT. 11

Tabela 3 - Risco Relativo dos principais desfechos de segurança investigados em estudos de longa duração. 12

Tabela 4 - Diferenças fundamentais entre os estudos de eficácia e efetividade. 13

Tabela 5 - Descritivo das avaliações econômicas realizadas a partir de dados de eficácia de ECR. 18

Tabela 6 - Características dos estudos de custo-efetividade no cenário brasileiro. 21

Tabela 7 - Risco de evento não fatal no grupo-controle (não estatina) no horizonte temporal de 5,4 anos. 32

Tabela 8 - Proporção de ATC observada no grupo-controle em ECR de prevenção secundária com estatinas. 33

Tabela 9 - Proporção de RM observada no grupo-controle de ECR de prevenção secundária com estatinas. 33

Tabela 10 - Proporção de IAM Não fatal observada no grupo-controle de ECR de prevenção secundária com estatinas. 34

Tabela 11 - Proporção de AVE Não fatal observada no grupo-controle de ECR de prevenção secundária com estatinas. 34

Tabela 12 - Risco Relativo extraído da meta-análise[52] e o risco de evento no GE. 35

Tabela 13 - Taxa anual média de eventos não fatais nos grupos controle e estatinas, obtidos após as conversões para taxa anual. 36

Tabela 14 - Risco total no horizonte temporal de 5,4 anos e taxa de anual da MTC no grupo-controle. 41

Tabela 15 - Risco de MTC no grupo-controle nos principais ECR de prevenção secundária de estatinas. 41

Tabela 16 - Parâmetros utilizados no modelo. 49

Tabela 17 - Características antropométricas, clínicas e sociais dos pacientes do GC e GE na base MTC, sem ajuste para o escore de propensão..... 54

Tabela 18 - Frequência das estatinas prescritas para os pacientes da base MTC..... 56

Tabela 19 - Valores médios das variáveis que sofreram ajustes após pareamento por escore de propensão, e percentual de viés atribuído à variável antes e após o pareamento. 59

Tabela 20 - Resultados da efetividade das estatinas *versus* não estatinas em diferentes categorias de usuários de estatinas. 60

Tabela 21 - Análise de custo-utilidade para as estatinas *versus* não estatinas no cenário do caso base, Parte I. 63

Tabela 22 - Análise de custo-utilidade e custo-efetividade para as estatinas *versus* não estatinas na análise de subgrupo de usuários incidentes de estatinas - Parte I..... 63

RESUMO

Luque A. *Uso de estatinas em pacientes com doença isquêmica do coração: análise de custo-efetividade* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: As avaliações econômicas completas do tipo custo-utilidade, suportadas por dados de efetividade do mundo real, permitem uma perspectiva diferenciada da avaliação de tecnologia em saúde. **Objetivo:** Realizar uma análise de custo-utilidade do uso de estatinas para a prevenção secundária de eventos cardiovasculares em portadores de doença cardiovascular isquêmica, e avaliar a variabilidade da efetividade e da razão de custo-efetividade incremental com diferentes classificações de usuários de estatina (incidentes e prevalentes). **Método:** Um modelo de microssimulação de Markov com 5 estados, ciclos anuais e horizonte temporal de 20 anos, com taxas de desconto de 5% foi desenvolvido. As probabilidades de transição para mortalidade por todas as causas foram extraídas após pareamento por escore de propensão dos dados e tratamento de dados ausentes de uma base secundária de registro assistencial com *linkage* determinístico com a base de mortalidade do Ministério da Saúde. As probabilidades dos desfechos não-fatais foram obtidas na literatura. As medidas de efetividade (QALY) foram calculadas com dados publicados dos domínios do SF-36 de um estudo realizado com a população do mesmo hospital, no mesmo período e com as mesmas condições clínicas e transformados em medidas de utilidade por modelo validado. Somente custos diretos na perspectiva do reembolso do SUS foram considerados. **Resultados:** 3.150 pacientes foram pareados após o escore de propensão, 1.050 não usuários de estatina, 1.050 usuários de estatinas classificados como prevalentes e 1.050 usuários de estatinas classificados como incidentes, com diagnóstico de doença cardiovascular isquêmica prévia, com seguimento médio de 5,1 anos. A efetividade das estatinas quando considerados todos os usuários em relação aos não usuários resultou em um HR para mortalidade de 0,992 (IC 95% 0,85; 0,96) e de 0,90 (IC 95% 0,85; 0,96) para os usuários incidentes. A RCEI comparando todos os usuários de estatinas *versus* não usuários foi de R$5.846,10/QALY e de R$7.275,61/QALY para os usuários incidentes. **Conclusão:** As estatinas diminuíram a mortalidade por todas as causas, e a análise incluindo usuários prevalentes diminui o tamanho do efeito. O tratamento possui custo-efetividade favorável dentro do limiar de disponibilidade a pagar definido, sendo modificado pela forma de extração do dado de efetividade.

Descritores: inibidores de hidroximetilglutaril-CoA redutases; modelos econômicos; análise de custo-efetividade; estudo observacional; prevenção secundária; base de dados.

ABSTRACT

Luque A. *Statins use in patients with ischemic heart disease: A cost effectiveness analysis* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Background: The complete economic evaluations, such as cost-utility analysis, supported by real world data of effectiveness lead to a more realistic perspective of a health technology assessment. **Objective:** Perform a cost-utility analysis of statins for secondary prevention in ischemic cardiovascular disease patients based on effectiveness from real world data and evaluate the variability of effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio (ICER) considering prevalent and incident users. **Methods:** A Markov microssimulation model with five states, annual cycle and time horizon (TH) of 20 years, with discount rate of 5% was developed. Transition probabilities for all cause mortality was derived from a secondary database of a teaching hospital after record linkage with national registry of mortality database and an analysis of propensity score matching and multiple imputation analysis for missing data. Non-fatal endpoints were derived from a published meta-analysis. Utility measures was calculated with a validated model to derive values from published domains of SF-36 QoL questionnaire, domains was measured for a published RCT in the same teaching hospital, over the same period, with similar age and diagnostic characteristics. Only direct costs were analyzed from the Brazilian public health reimbursement perspective. **Results:** 3150 patients were matched, 1050 non-statins users (CG), 1050 prevalent statins users (PSU) and 1050 incident statins users (ISU) with previous cardiovascular disease, with mean follow-up of 5,1 years. Treatment effects on the treatment group considering all statins users for all cause mortality had a hazard ratio of HR:0,992 (IC 95% 0,85 - 0,96) and HR: 0,90 (IC 95% 0,85 - 0,96) only for ISU. The ICER comparing all users with non-users was R$5.846,10 per QALY and for ISU was R$7.275,61 per QALY. **Conclusion:** Real world evidence demonstrated that statins are an effective treatment to reduce all cause mortality in secondary prevention and are a cost-effective strategy considering the willingness to pay established, but the prevalent users resulted in less effectiveness of the drug when included in the analysis and influenced the ICER.

Descriptors: hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; models, economic; cost-benefit analysis; observational study; secondary prevention; database.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a causa de morte número um no mundo, em 2012, estima-se que foram responsáveis por 17,5 milhões de mortes no planeta, ou 31% do total de mortes[1]. No Brasil, segundo consulta na base de mortalidade, sistema de informação sobre mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (MS), em 2014, somente as classificações internacionais de doenças versão 10 (CID-10) correspondentes ao infarto agudo do miocárdio (IAM) e ao acidente vascular encefálico (AVE) foram responsáveis por 11% das mortes no país[2]. Além do impacto na sobrevida, as DCV possuem elevado impacto orçamentário nos sistemas de saúde, somente no estado de São Paulo, em 2014, as cirurgias para tratamento do aparelho circulatório representaram mais de 12% de todo o gasto da alta complexidade no estado[3].

Os fatores de risco modificáveis são a chave para o manejo adequado das DCV e, dentre eles, a elevação dos níveis plasmáticos da lipoproteína de baixa densidade – colesterol (LDL-c), a redução da lipoproteína de alta densidade – colesterol (HDL-c) e o aumento dos triglicerídeos (TG) são fatores de risco relevantes para eventos cardiovasculares[4].

Dentre as principais estratégias de modificação deste fator de risco, estão as medicações com ações hipolipemiantes, a principal classe de droga utilizada com segurança e eficácia para o tratamento das dislipidemias e consequente redução dos riscos de eventos cardiovasculares são as estatinas[5]. As estatinas atualmente são reconhecidas não somente como uma droga com capacidade de reduzir os níveis de colesterol, mas também por seus efeitos positivos na função endotelial, biodisponibilidade de óxido nítrico, efeitos antioxidantes, inibição da resposta inflamatória e estabilização de placas ateroscleróticas[6,7].

A eficácia das estatinas na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares fatais e não fatais têm sido repetidamente demonstrada na literatura científica, ao longo de mais de duas décadas e em diferentes populações[8-11].

A efetividade das estatinas no mundo real por meio de estudos observacionais têm encontrado resultados similares aos dos ensaios clínicos randomizados (ECR), porém com diferentes magnitudes de efeito, provavelmente associado ao menor controle de fatores confundidores e aderência terapêutica[12]. Embora as diretrizes terapêuticas recomendem o uso amplo das estatinas em pacientes com alto risco[13], as variações geográficas demonstram que esta prática não é homogênea[14].

Os estudos observacionais têm sido considerados chave no processo de tomada de decisão, principalmente pela interessante capacidade de retratar o mundo real[15]. Recentes métodos de análise têm permitido resultados mais aplicáveis às reflexões de tomada de decisão e níveis de evidência, dentre eles, destaca-se o método de pareamento por escore de propensão, que permite um ajuste multivariado das variáveis em análise, criando dois grupos de pacientes altamente comparáveis, mesmo com dados obtidos de forma não randomizada[16]. O método tem sido utilizado em estudos observacionais de pacientes com DCV[17].

O custo-efetividade das estatinas em diferentes cenários também têm sido demonstrado[18-23]. Vale destacar que a maioria dos estudos de avaliação econômica estimou suas medidas de eficácia a partir de ECR, cenário que, geralmente, simula taxas de aderência terapêutica superiores à da prática clínica real e restritos critérios de inclusão, o que destaca a importância de que evidências de estudos observacionais complementem as evidências econômicas[15].

A qualidade da coleta de dados pode influenciar os resultados, uma revisão sistemática comparou as análises de custo-efetividade de estatinas na prevenção primária e secundária financiadas ou não pela indústria farmacêutica, os autores observaram que os estudos financiados pela indústria são mais propensos a obterem uma relação de custo por anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) inferiores a 50.000 dólares dos Estados Unidos (USD) do que os estudos não financiados. O estudo também observou que, na prevenção primária, a proporção de estudos financiados pela indústria que evidenciou desfechos neutros ou negativos em relação a custo-efetividade foram nulos e, enquanto nos estudos não financiados, 37,1% dos estudos

apresentaram relação de custo-efetividade neutra ou desfavorável às estatinas[24].

Embora incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS) sem prévia análise de custo-efetividade no cenário brasileiro, as estatinas foram, posteriormente, avaliadas no contexto do SUS. Um estudo, em 2011[25], modelou o custo-efetividade da sinvastatina 40 mg e da atorvastatina 10 mg no contexto do reembolso do SUS, as medidas de eficácia foram extraídas do estudo Heart Protection Study (HPS)[5], um modelo de Markov com horizonte temporal de 5 anos foi aplicado, resultando em um custo por desfecho evitado inferior a R$ 60.000 para ambas as estratégias.

Em outro estudo publicado pela Pfizer em revista não indexada pelo Medline, no cenário brasileiro, a relação custo/QALY foi investigada em um modelo de coorte de Markov com o tempo de vida como horizonte temporal, os dados de eficácia foram extraídos de diferentes ECR e as medidas de QALY da população dos Estados Unidos da América, os custos diretos foram avaliados na perspectiva do SUS, os regimes de tratamento modelados para a prevenção secundária foram a Atorvastatina 40 mg e a Rosuvastatina 40 mg. A melhor relação de custo-efetividade no modelo foi de USD 16.771 para a rosuvastatina[26].

Outro estudo investigou diferentes regimes de tratamento com estatina na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares[27]. Um modelo de microssimulação de Markov modelou diferentes populações de risco hipotéticas no contexto de custo do reembolso SUS. As medidas de eficácia foram extraídas de uma meta-análise de efeito comparativo realizada pelos próprios autores e as medidas de QALY foram derivadas de um estudo brasileiro que avaliou o impacto da depressão na qualidade de vida de diferentes doenças crônicas, o tempo de vida foi utilizado como horizonte temporal. As doses moderadas de estatina obtiveram um custo por QALY que variaram em dólares internacionais (Int$) de Int$ 2.081,00 a Int$ 9.644,00 e as doses elevadas variando de Int$ 26.667,00 a Int$ 95.292,00.

As medidas de utilidade utilizadas como desfecho de avaliações econômicas têm crescido exponencialmente na literatura científica, saindo de 34 publicações por ano entre 1990 e 1999 para 431 entre 2010 e 2012[28], e

utilizadas em muitos países como a medida de referência para tomada de decisão de políticas públicas[29]. No entanto, as diferenças culturais e sociais de cada país, e suas próprias regiões limitam a metodologia de transpor medidas de utilidade de um país para outro[30,31].

Os estudos brasileiros identificados evidenciam ausência de informação sobre o custo-efetividade modelado a partir de dados de efetividade extraídos de registro assistencial com medidas de QALY derivadas de população local e similar, justificando a proposta deste trabalho.

1.1 As estatinas

"Quanto mais LDL-c existe no sangue, mais rapidamente, a aterosclerose se desenvolve"[32]. A frase ou premissa descrita, em 1984, pelos ganhadores do prêmio Nobel Michael Brown e Joseph Goldstein tem dominado as pesquisas em aterosclerose desde então, com a relação causa-efeito que direciona as pesquisas para a prevenção de DCV.

Segundo a hipótese dos receptores de LDL-c, o desenvolvimento da aterosclerose é causado pela elevação das concentrações de LDL-c no sangue, portanto, reduzir os níveis de LDL-c reverte ou retarda a aterosclerose, prevenindo a DCV[32]. O sucesso dos ECRs com estatinas, com redução substancial dos níveis de LDL-c, parece confirmar a hipótese dos receptores de LDL-c[5,33-35], no entanto, os desfechos observados não estão, necessariamente, ligados aos níveis iniciais da concentração de colesterol, assim como, o grau de sua redução. Não por acaso, a diretriz norte-americana de 2013 sobre o tratamento do colesterol retirou a terapia de meta (atingir um nível pré-estabelecido de redução de colesterol) como guia para a prática clínica, embora alvo de críticas por especialistas da área, o consenso ressalta o fato de que as evidências científicas atuais são favoráveis à redução dos níveis de colesterol, com alterações dos hábitos de vida e/ou com o uso de estatinas, porém, não há evidências definitivas que tenham, primariamente, investigado a relação causal entre o grau de redução do colesterol e o grau de redução de risco de eventos fatais e não fatais[13].

A terapia de metas têm sido questionada também pelo fato de que existe a possibilidade de que a redução acentuada dos níveis de LDL-c ou a busca por ela com maiores doses de estatinas possam contribuir para o desenvolvimento de Diabetes, especialmente nos pacientes com intolerância prévia à glicose, conforme observado por uma meta-análise[36]. No entanto, é importante ressaltar a repetida prova de eficácia que as estatinas têm demonstrado nas pesquisas clínicas ao longo dos últimos 20 anos.

A biossíntese do colesterol é um processo complexo com mais de 30 enzimas envolvidas, no entanto, a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase é uma importante enzima no processo de formação do colesterol, envolvida, inicialmente, no processo, e se tornou foco de estudo para reduzir o colesterol desde os anos 70[37].

O mecanismo de ação das estatinas para obtenção da redução do colesterol se deve à inibição da enzima HMG-CoA redutase, por meio de uma afinidade destes fármacos com o sítio ativo da enzima. Chen *et al*.[38], em 1978, no Laboratório Merck, identificaram um potente inibidor da HMG-CoA redutase, com a fermentação do *Aspergillus terreus*. Eles nomearam a descoberta como mevonolina, posteriormente registrado no Estados Unidos da América sob o nome de lovastatina.

A lovastatina obteve aprovação do Federal Drugs Administration (FDA) para comercialização nos Estados Unidos da América em 31 de agosto de 1987 após um ECR, duplo cego, fase II, testando a segurança e eficácia da droga em pacientes de alto risco, com resultados promissores[39]. No entanto, embora a droga órfã que chegou a vender mais de 1 bilhão de dólares por ano fosse promissora, chegou a ser removida do mercado em alguns países por elevada toxidade.

A segunda estatina entrante no mercado foi a sinvastatina, que difere da lovastatina apenas por ter, adicionalmente, uma cadeia lateral de grupo metil. Aprovada para o mercado inicialmente na Suíça em 1988 e, subsequentemente, lançada em todo o mundo, tornando-se uma das drogas mais prescritas da história recente. A pravastatina foi a terceira, lançada em 1991, seguida da fluvastatina em 1994, a atorvastatina em 1997, a cerivastatina em 1998 e a rosuvastatina em 2003. Vale ressaltar que a

lovastatina é um produto fermentado, como destacado anteriormente, a sinvastatina é um derivado semissintético da lovastatina, a pravastatina é derivada do produto natural compactina por biotransformação, enquanto as demais estatinas são produtos totalmente sintéticos[38]. A Figura 1 apresenta a linha do tempo das estatinas até os seus primeiros ECR de grande relevância.

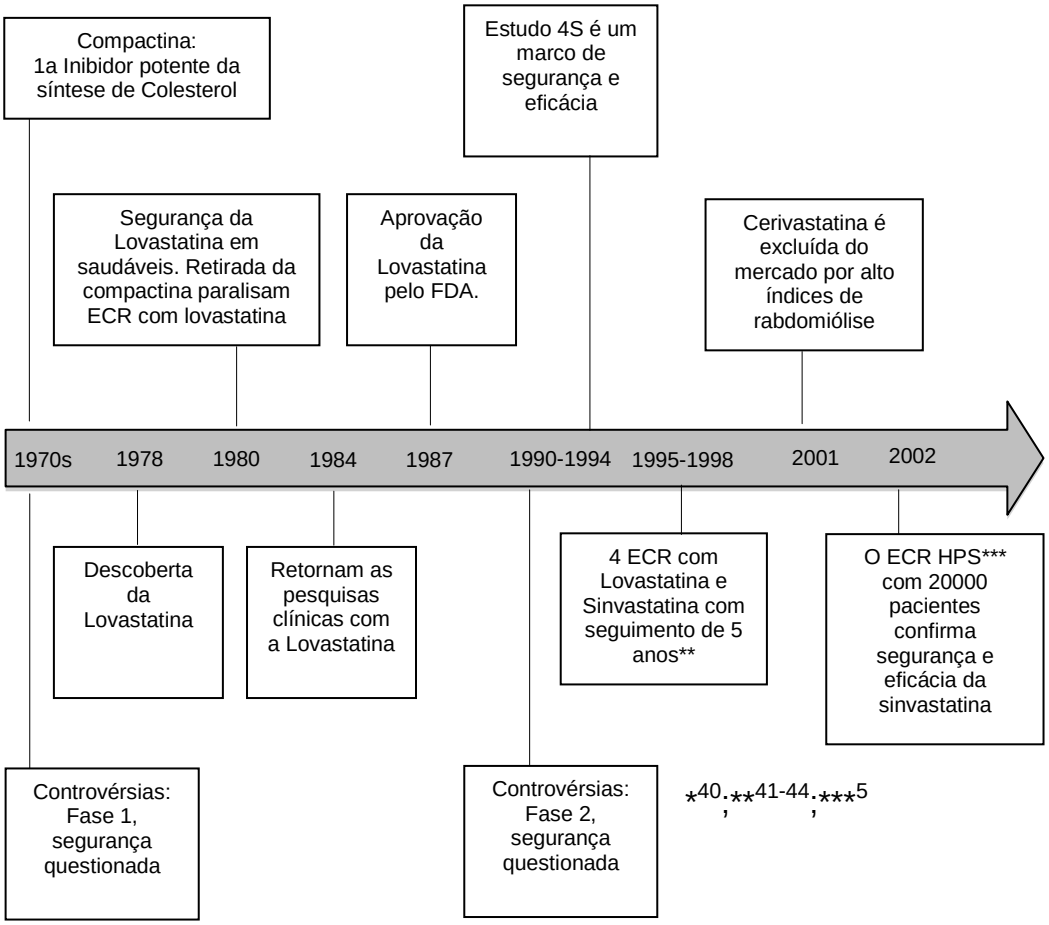


Figura 1 - Evolução temporal das estatinas, desde o seu desenvolvimento em laboratório até confirmação de segurança e eficácia com elevado nível de evidência.

1.2 Eficácia das Estatinas

De 1991 até 2011, ao menos, 92 ensaios clínicos de alta qualidade foram publicados, com centenas de ensaios não filtrados por qualidade metodológica, investigando o uso de diferentes estatinas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares[11]. O interesse das estatinas na prevenção

secundária é natural, por se tratar dos pacientes de maior risco. A Figura 2 abaixo representa o número de estudos publicados por ano e indexados na Pubmed entre 1992 e 2014, cruzando estatinas com prevenção secundária.

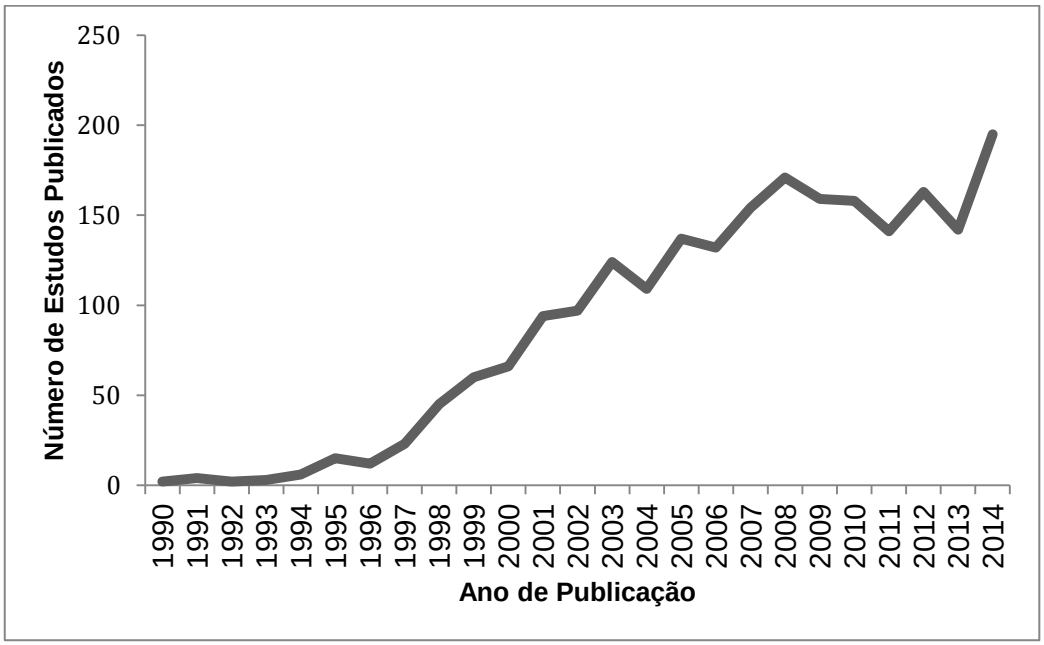


Figura 2 - Evolução temporal do resultado de pesquisa na Pubmed cruzando as palavras prevenção secundária e estatinas.

A primeira revisão sistemática relevante sobre o tema foi publicada em 2003 pelo "British Medical Journal" com dados de 164 ECR de curta duração, com o intuito de relacionar a dose de cada estatina disponível com a redução de LDL-c atingida, o estudo sugere a eficácia da estatina com uma redução relativa do risco de evento isquêmico de 60% e de AVE de 17%[45].

A segurança e a eficácia de diferentes estatinas foram demonstradas em inúmeros ECR[34,46-50] completados posteriormente por revisões sistemáticas e meta-análises[10,11,51,52].

Mills *et al*.[53], em 2010, produziram uma das mais abrangentes revisões sistemáticas comparando estatinas *versus* controle inerte (placebo, cuidado usual ou nenhum tratamento), incluindo 76 estudos com mais de 170 mil pacientes. Foram incluídos quaisquer tipos de estudos, inclusive trabalhos em populações mais específicas, como transplantados, pacientes com insuficiência cardíaca ou renal avançada. Os tempos de seguimento foram bastante

variados, com tempo mínimo de quatro meses. Os resultados desta meta-análise para os principais desfechos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Risco Relativo dos principais desfechos meta-analisados para diferentes tipos de estatinas e pacientes.

Variável	RR (IC 95%)
Mortalidade por Todas as Causas	0,90 (0,86-0,94)
Mortalidade Cardiovascular	0,80 (0,74-0,87)
IAM Não Fatal	0,74 (0,67-0,81)
Revascularizações	0,76 (0,70-0,81)
AVE total	0,86 (0,78-0,95)

RR: Risco Relativo. O RR para morte cardiovascular não diferiu entre pacientes com prevenção primária (0,81) e secundária (0,82).

Os autores também realizaram uma meta-regressão, na tentativa de identificar preditores de maior eficácia das estatinas. Na análise univariada, para cada 10% de redução de LDL-c, foi associada uma redução de 5,6% (IC 95% 2–8%, $p<0.001$) no risco de morte cardiovascular. Este efeito não desapareceu na análise multivariada corrigido para outros fatores, como hipertensão, doença arterial prévia e altas doses de estatina. Os autores também investigaram se alguma das seis estatinas avaliadas parecia ser mais efetiva que as demais na redução de morte por doença cardiovascular, com análise ajustada para a redução de LDL-c, a metodologia empregada foi a técnica bayesiana de "*mixed treatment comparison*" e não houve nenhuma comparação em que uma estatina tenha demostrado benefício estatisticamente significativo sobre outra.

1.3 Controvérsias sobre a magnitude da eficácia e os efeitos adversos das estatinas

Embora as estatinas possuam evidências incontestáveis sobre a sua capacidade de reduzir os níveis de colesterol, e, consequentemente, o risco de eventos cardiovasculares de origem aterosclerótica, a magnitude deste efeito é alvo de reflexão. Quase na sua totalidade os benefícios das estatinas são apresentados com o risco relativo, medida que pode, muitas vezes, inflar a

comunicação sobre os resultados dos estudos[54]. Na Tabela 2, os resultados de 3 grandes estudos são apresentados de duas formas distintas, RR e redução de risco absoluto (RRA) com o Número Necessário para Tratar (NNT). Qual seria o impacto da divulgação do resultado que, para 1(Um) indivíduo se beneficiar do uso das estatinas (reduzir o risco de um evento isquêmico, fatal ou não), 244 pessoas precisam realizar o tratamento sem benefício adicional.

Tabela 2 - Comparação dos efeitos das estatinas apresentados como risco relativo ou redução de risco absoluto e NNT.

Estudo	Desfecho	Risco Relativo	RRA	NNT
JUPITER[55]	Ataque isquêmico fatal e não fatal	0,46	0,41	244
ASCOT-LLA[56]	Composto (Morte + Eventos Coronarianos)	0,64	0,011	90
HPS[5]	IAM Não Fatal + Morte Coronariana	0,73	0,015	67

Porém, quando nos referimos a uma condição, como as DCV, responsáveis por cerca de 17,5 milhões de mortes no mundo, mesmo reduções de pequena magnitude, como evidenciadas pela redução de risco absoluto, podem ser responsáveis por milhares e milhares de vidas salvas ou eventos evitados.

A segurança das estatinas foi muito questionada no início, como descrito anteriormente, no entanto, as análises de segurança da droga, geralmente, resultam em conclusões de que as estatinas são seguras e bem toleradas. Uma das principais investigações de segurança no uso prolongado das estatinas foi uma meta-análise que incluiu apenas ECR com tempo de seguimento superior a 6 anos, 6 ECR com tempo de seguimento que variou de 6,7 anos a 14,7 anos foram incluídos, totalizando 47,296 pacientes[57]. A meta-análise observou que, nos primeiros dois anos após o término do período de seguimento inicial desenhado para análise de eficácia, os pacientes não somente não haviam apresentados diferentes taxas de eventos colaterais, quando comparados ao grupo-controle, mas apresentaram, ainda, melhores resultados de eficácia, os dados dos desfechos investigados em relação à segurança estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Risco Relativo dos principais desfechos de segurança investigados em estudos de longa duração.

Desfecho Investigado	RR (IC 95%)
Incidência de Câncer	0,99 (0,95-1,04)
Mortalidade por Câncer	1,00 (0,93-1,07)
Mortalidade não cardiovascular	0,95 (0,9-1,00)

A rabdomiólise induzida pelas estatinas parecem ser dose-dependente, com um risco descrito de, aproximadamente, 0,04% a 0,2%, taxa de mortalidade subsequente de 7,8% ou uma taxa de 0,15 mortes por 1(Um) milhão de prescrições[58]. Miopatias menos severas também são dose-dependente e ocorrem a uma taxa de, aproximadamente, 0,1 – 1%[59].

Os mecanismos moleculares que explicam a relação entre as estatinas e as miopatias ainda permanecem desconhecidas, mas deficiências pré-existentes de produção de energia podem contribuir para o aparecimento dos sintomas[60]. Estudos recentes *in vivo* e *in vitro* têm sugerido que a terapia com estatinas pode provocar estresse oxidativo celular, comprometendo a função mitocondrial e a homeostasia do cálcio levando à miotoxidade[61,62]. A redução da concentração da coenzima muscular Q10 foi acompanhada de uma queda da fosforilação máxima mitocondrial em pacientes tratados com sinvastatina, comparado ao grupo não exposto à sinvastatina. Esta observação pode, em parte, contribuir para entendermos os mecanismos que as estatinas podem induzir miopatias e intolerância ao exercício[63].

Investigar quais dos efeitos colaterais são verdadeiramente atribuídos às estatinas foi o objetivo de uma meta-análise[64], que observou que 1(Um) a cada 5 casos novos de diabetes foram atribuídos às estatinas, a elevação de enzimas hepáticas foram 0,4% mais presentes nos usuários de estatinas, enquanto os demais efeitos colaterais, como as miopatias, foram discretamente associados às estatinas.

De fato, recente atenção têm sido dada à associação entre novos casos de diabetes nos usuários de estatinas, o risco de desenvolver diabetes parece ser maior quanto mais agressiva for a meta de LDL-c a ser atingida, ou seja, quando a meta de LDL-c estabelecida é inferior a 70mg/dl, meta estabelecida pelo painel de tratamento de colesterol ATP III[65] para pacientes de alto risco, a

chance de desenvolver diabetes se eleva em 33% (*Odd Ratio* (OR) 1,33; IC 95% 1,14-1,56)[36].

As estatinas possuem clara evidência de eficácia e segurança investigadas pelos ECR, no entanto, como existem claras diferenças conceituais entre os estudos de eficácia e efetividade (Tabela 4), a investigação das intervenções no "mundo real" são fundamentais, contribuem e não confrontam as evidências de eficácia, permitindo melhores interpretações para a sociedades e pagadores, ressaltando a importância da existência de estudos de efetividade[66].

Tabela 4 - Diferenças fundamentais entre os estudos de eficácia e efetividade.

	Eficácia	**Efetividade**
Questão	A intervenção funciona em condições ideias?	A intervenção funciona no cenário de vida real?
Cenário	Investimento para construção de cenário ideal	Cenário clínico real do dia a dia.
População do estudo	Altamente selecionada, população homogênea, muitos critérios de exclusão	População heterogênea, Poucos critérios a nenhum critério de exclusão.
Provedores	Pesquisadores altamente treinados e experientes, geralmente fiscalizados por terceiros.	Profissionais do dia a dia.
Intervenção	Restrita e controlada, sem intervenções concorrentes	Flexível, múltiplas intervenções concorrentes.

Adaptado de Singal *et al.*[66] (2014).

1.4 Efetividade das Estatinas

Evidências confiáveis sobre a segurança e efetividade de intervenções clínicas e políticas públicas de saúde são um eixo central nas discussões em diversos países[67,68]. Embora os ECR são usualmente a metodologia preferida para se obter estas evidências, eles nem sempre são factíveis em relação ao tempo do estudo e custos associados, o que, de fato, fortalece a atual premissa que boa parte da evidência de efetividade comparativa, segurança, efetividade em cenário clínico e políticas públicas são e serão derivadas de pesquisas observacionais[69,70].

Uma recente meta-análise avaliou a efetividade das estatinas a partir de estudos observacionais[12] (Figura 3), utilizando de metarregressão para explorar potenciais preditores de heterogeneidade, como: período de seguimento, idade dos participantes no momento basal, proporção de homens, contexto do estudo (comunidade; hospital), local do estudo (país), e métodos de ajustes (modelo de desfecho multivariado *versus* métodos de escore de propensão). Na metarregressão nenhuma das variáveis descritas acima foi identificado como forte preditor de heterogeneidade. No entanto, a discrepância entre o HR obtido para mortalidade total (HR 0,54 (IC 95% 0,45–0,66) em comparação à meta-análise de ECR realizada pelos próprios autores (HR 0,84 (IC 95% 0,77-0,91) fez com que os investigadores analisassem um ponto crítico nos estudos observacionais, a diferença entre usuários prevalentes (início do uso da intervenção testada anterior ao critério index ou basal do estudo observacional) e usuários incidentes (início do uso da intervenção testada após o momento definido como index ou basal), as figuras 4 e 5 apresentam as diferenças entre os HR analisando somente os estudos com usuários prevalentes e incidentes.

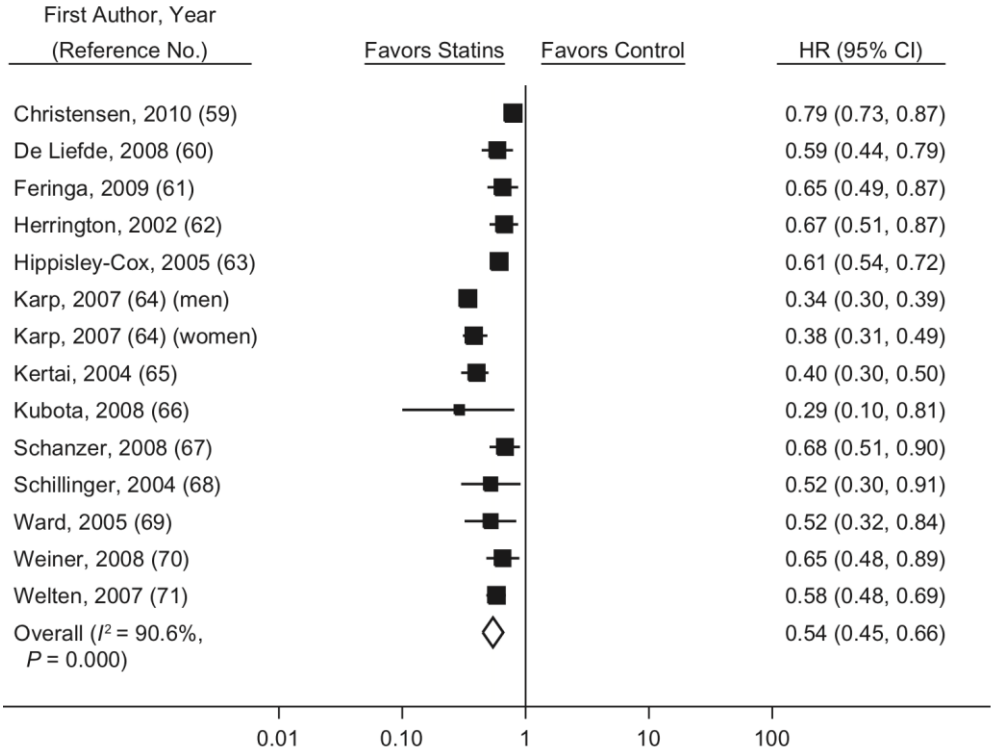


Figura 3 - HR dos estudos observacionais investigando a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas. Extraído de Danaei *et al.* (2012)[12].

A comparação de usuários prevalentes de estatinas com não usuários está sujeita a viés de seleção, porque usuários prevalentes por definição já sobreviveram com o tratamento[71]. Se o tratamento reduz o risco do evento, como comprovado por estudos de eficácia, o grupo de usuários prevalentes será progressivamente enriquecido com pacientes susceptíveis quando comparado a não usuários. Além deste fato, a inclusão de usuários prevalentes na análise implica que os fatores confundidores que deveriam ser mensurados após o início do tratamento sejam analisados somente após a definição do momento index ou basal. A análise, portanto, sempre deveria considerar a possibilidade de verificar a influência dos usuários prevalentes nos desfechos ou, preferencialmente, excluí-los[72,73].

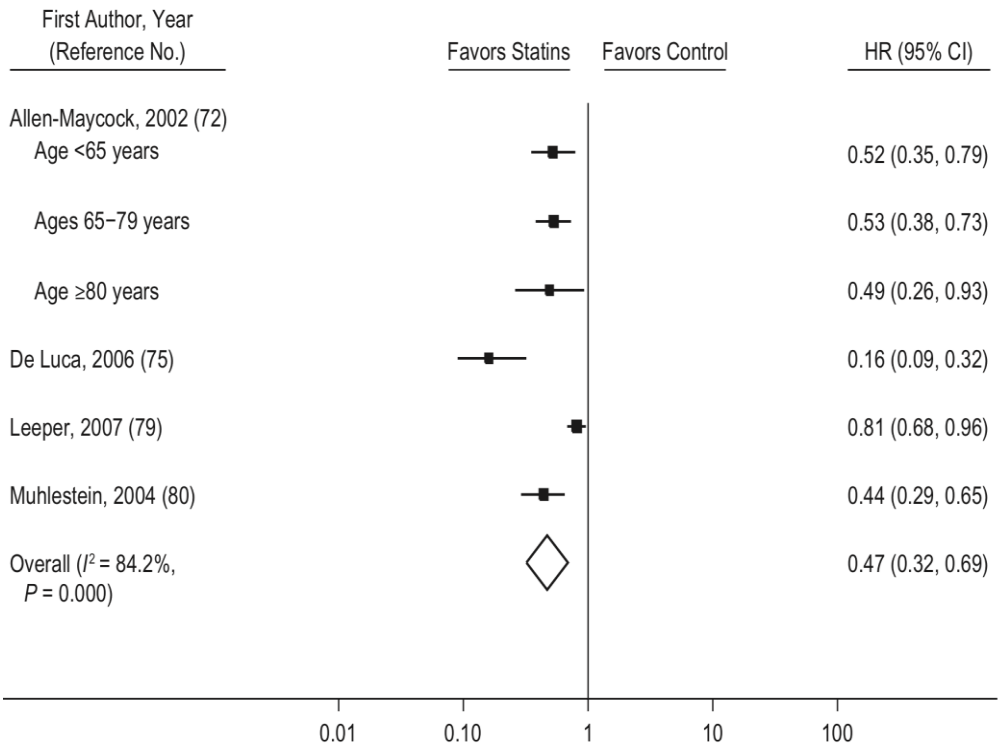


Figura 4 - HR dos estudos observacionais investigando a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas somente nos usuários prevalentes. Extraído de Danaei *et al.* (2012)[12]

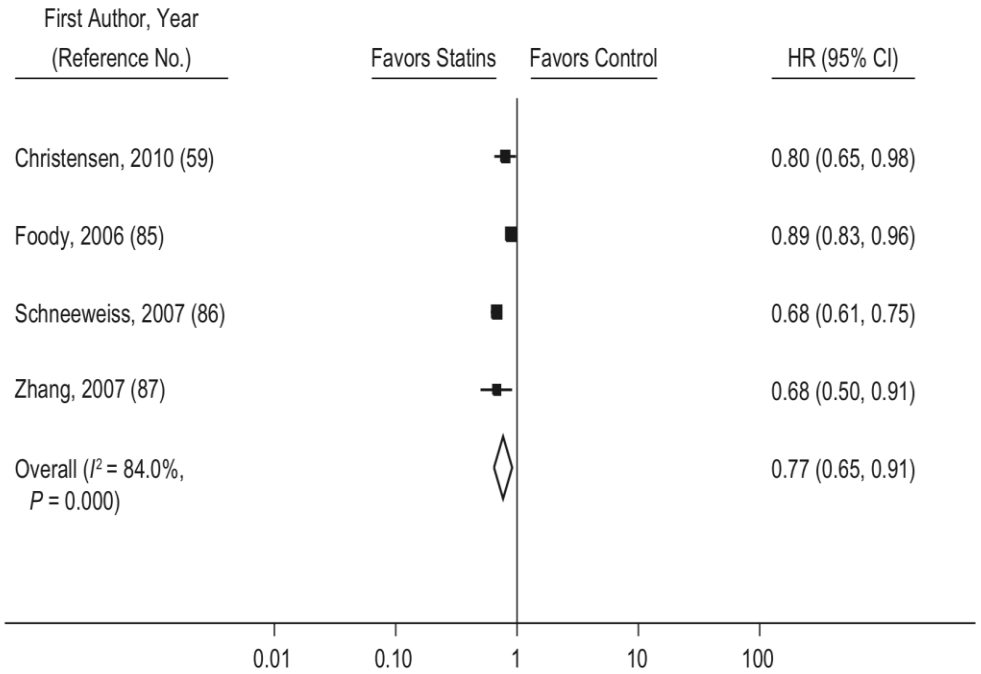


Figura 5 - HR dos estudos observacionais investigando a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas somente nos usuários incidentes. Extraído de Danaei *et al.* (2012)[12].

Além do perfil de usuários, como nos casos citados acima (prevalentes e incidentes), outras inúmeras variáveis confundidoras estão presentes nos estudos observacionais. Uma técnica para lidar com os confundidores em estudos observacionais é a técnica de escore de propensão[74]. Escore de propensão é um método de se obter um escore sumário que pode ser utilizado para controlar uma numerosa quantidade de confundidores presentes no estudo. O escore de propensão para um fator de exposição específico é a probabilidade condicional de um indivíduo ser exposto a este fator dada uma série de covariáveis. Após o cálculo do escore de propensão, os indivíduos em diferentes grupos (expostos e não expostos) podem ser pareados quanto ao valor obtido do escore de propensão, o que permite comparar dois pacientes ou grupos de pacientes que possuam a mesma probabilidade de serem expostos ao tratamento, sendo um grupo verdadeiramente exposto (tratados) e outro grupo não exposto (controle observacional)[16,75]. Este método tem demonstrado acentuada eficácia em reduzir o viés de estudos observacionais[75].

1.5 Custo Efetividade das estatinas

O reconhecimento de que os serviços de saúde, como em outras atividades dinâmicas da economia, possuem recursos limitados para financiamento têm conduzido a uma verdadeira transformação do conceito de economia da saúde, os critérios e conceitos de custo-efetividade têm se espalhado por todos os sistemas de saúde do mundo, uma coleção de métodos com a intenção de auxiliar os tomadores de decisão a decidir pelas melhores escolhas de adoção ou desinvestimento de tecnologias em saúde sob condições de incertezas, objetivos políticos conflitivos e restrição orçamentária[76]. Tomadores de decisão e líderes de políticas públicas têm sido progressivamente guiados por análises de custo-efetividade, e, em diversos países, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) tem se tornado um determinante-chave enquanto a tecnologia de saúde deve ser financiada pelo poder público[77]. As evidências dos benefícios e riscos das estatinas já foram

descritas anteriormente, seu custo-efetividade também têm sido descrito na literatura, com vantajosa relação de custo-efetividade, no entanto, grande parte dos estudos modelam os dados de benefício do tratamento a partir de dados primários dos principais ECR. A Tabela 5 apresenta os principais estudos internacionais modelados com dados de eficácia de ECR de estatinas na prevenção secundária e analisados quanto à classificação de custo-efetividade (muito custo-efetiva; custo-efetiva; não custo-efetiva) da Organização Mundial da Saúde (OMS)[78].

Tabela 5 - Descritivo das avaliações econômicas realizadas a partir de dados de eficácia de ECR.

ECR	Ano	Moeda	PIB/c *	Contexto		Custo	Medida	QALY OMS
4S	1995	Dólar	24.641,00	Público	Suécia	D/ I	AVS	----------
PLAC	1995	Dólar	33.874,00	Privado	Estados Unidos /Bélgica	D	Evento evitado	----------
PLAC	1995	Dólar	33.874,00	Privado	Estados Unidos	D	AVG	----------
4S	1995	Libra	24.641,00	Público	Suécia	D	AVS	----------
4S	1996	CAN Dólar	27.925,00	Público	Canada	D	AVS	----------
CARE	1996	Dólar	34.750,00	Privado	Estados Unidos	D	QALY	MCE
4S	1996	Dólar	27.925,00	Público	Canada	D	AVS	----------
4S	1997	Dólar	35.850,00	Privado	Estados Unidos	D/I	QALY	----------
CARE	1999	Dólar	28.383,00		Hong Kong	D	QALY	MCE
HPS	2001	Libra	29.857,00	Público	Reino Unido	D	Evento evitado	----------
HPS	2001	Libra	29.857,00	Público	Reino Unido	D	QALY	----------
LIPS	2002	Euro	33.890,00	Público	Holanda	D	QALY	CE
LIPS	2002	Libra	30.471,00	Público	Reino Unido	D	QALY	CE
LIPS	2002	Libra	30.471,00	Público	Reino Unido	D	QALY	CE
TNT	2004	Dólar	41.630,00	Privado	Estados Unidos	D	Evento evitado	----------
SPARCL	2005	Dólar	42.516,00	Privado	Estados Unidos	D	QALY	MCE
LIPS	2005	Euro	16.975,00	Público	Hungria	D	QALY	CE
TNT	2005	Euro	32.958,00	Público	Reino Unido/Espanha/ Alemanha	D	QALY	CE
ALLIANCE	2007	Dólar	43.636,00	Privado	Estados Unidos	D	Evento evitado	----------
TNT	2006-2007	CAN Dólar	36.127,00	Público	Canada	D	QALY	MCE
4S	2008	Libra	----	Público	Reino Unido	D	Evento evitado	----------

PIB per capita ajustado para o purchasing power parity no ano econômico da análise, Os estudos que apresentaram a medida de custo/QALY possuem análise do valor quanto aos limites estabelecidos pela OMS (PIB/capita), com os valores de cada estudo atualizados para o ano da análise. AVS: Anos de vida Salvo; AVG Anos de vida ganho; CE: custo-efetivo; MCE: Muito Custo-efetivo. **----: informação ausente**

Embora a análise ganhe em qualidade no que se refere à menor heterogeneidade, maior validação interna e controle de fatores confundidores[79], não avalia de maneira direta o resultado de políticas públicas, uma vez que a aderência farmacológica e a prática clínica podem não ser idênticas às realidades observadas nos ECR[69].

Nos estudos internacionais de custo-efetividade de estatinas na prevenção secundária, o modelo mais utilizado é o modelo de coorte de Markov, com predominância de 6 estados, variando de 4 a 6 estados, horizontes temporais variando de 5 anos a tempo total de vida, com predomínio de 10 anos, taxas de desconto predominantes de 3,5%, variando de 3 a 6%. As recentes evoluções dos modelos de microssimulação em relação ao tempo computacional podem facilitar um método com menos variabilidade e menos limitação que os modelos de coorte[80].

Além de variações de estados, horizontes temporais e taxas de descontos, outros aspectos podem influenciar no resultado do modelo, como a atribuição de como os dados de efetividade são imputados no modelo, Kempen *et al*.[81], em 2012, investigaram diferentes métodos de imputar a efetividade das estatinas no resultado do modelo de prevenção primária, os autores demonstraram que os modelos com efetividade imputados a partir de redução de risco por alteração proporcional dos níveis de LDL-c ou redução de risco fixa (meta-análise) resultam exatamente na mesma relação de custo-efetividade, enquanto a modelagem que incluiu a análise baseado nas alterações do colesterol total e HDL-c trouxe resultados muito diferentes (Figura 6).

A aderência farmacológica é outro fator que pode influenciar a relação de custo-efetividade das estatinas. Aarnio *et al*.[82], 2015, investigaram dados de aderência real às estatinas para a prevenção primária de eventos cardiovasculares e observaram que, considerando um limiar de disposição a pagar (“*willingnes-to-pay-threshold*”) de 20.000 Euros por medida de QALY e aderência de mundo real (banco de dados), mesmo com os baixos custos das estatinas devido à queda de patente da droga, a estatina se demonstrou custo-efetiva apenas para pacientes mais idosos com risco cardiovascular em 10 anos superior à 20% e não se demonstrou custo-efetiva em pacientes mais jovens. Simulando 100% de aderência, as estatinas se demonstram custo-

efetiva em quase todos os grupos investigados com um risco cardiovascular em 10 anos de, pelo menos, 15%.

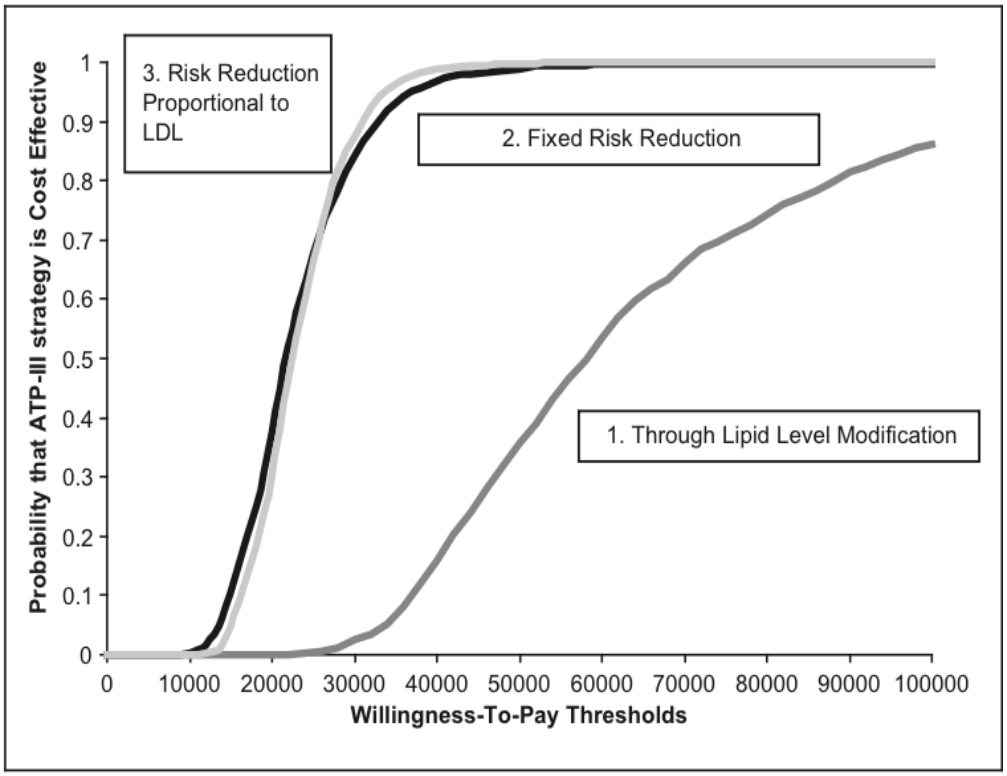


Figura 6 - Resultado da modelagem de custo-efetividade considerando diferentes formas de imputar os dados de efetividade. Adaptado de Kempen *et al*.[81].

Análises de custo-efetividade das estatinas a partir de bases de dados secundário são menos frequentes que as análises produzidas a partir de ECR, no entanto, estão disponíveis para diferentes cenários e contextos[83-86], com resultados favoráveis às estatinas.

As análises de efetividade a partir de dados secundários ajustadas para métodos com escore de propensão foram estudadas por Simpson *et al*.[87], que compararam o custo-efetividade da sinvastatina com a atorvastatina para pacientes estratificados por fatores de risco, não observando vantagens de uma droga em relação a outra na perspectiva estudada.

No cenário brasileiro, até o momento, 3 estudos investigaram o custo-efetividade das estatinas, todos os 3 estudos utilizaram o cenário do SUS para análise e os dados de efetividade extraídos da literatura. A Tabela 6 apresenta as principais características destes estudos.

Tabela 6 - Características dos estudos de custo-efetividade no cenário brasileiro.

Autor	Modelo	Efetividade	Custos	Desfecho
Araujo, VD *et al*. (2011)[25]	Markov	HPS[5]	SUS	Custo por ano de vida ganho
Mould-Quevedo, JF *et al*. (2014)[26]	Markov	Meta-análise	SUS	Custo por QALY*
Ribeiro, RA *et al* (2015)[27]	Microssimulação de Markov	Meta-análise de Efetividade comparativa	SUS	Custo por QALY**

* Medidas de QALY da população de doentes cardiovasculares dos Estados Unidos; ** Medidas de QALY derivada de um estudo brasileiro que investigou a depressão em doenças crônicas.

Em todos os estudos no cenário brasileiro, na prevenção secundária, doses altas ou estatinas de alta intensidade não se demonstraram mais vantajosas que doses moderadas ou baixa ou estatinas mais convencionais, como a sinvastatina. No entanto, no estudo que modelou as medidas de QALY com dados da população americana, a rosuvastatina 40 mg apresentou um cenário de razão de custo-efetividade incremental de USD 16.771,00 por QALY[26].

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma análise de custo-utilidade do uso de estatinas para a prevenção secundária de eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas e a variabilidade da medida considerando:
  a) Tempo de tratamento caracterizado como incidente ou prevalente.
- Avaliar a variabilidade da medida de custo-utilidade considerando:
  b) Tempo de tratamento caracterizado como incidente ou prevalente.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 População-alvo e análise de subgrupo

A população-alvo deste estudo são os pacientes com diagnóstico de doenças cardiovasculares e em tratamento clínico para prevenção secundária. As características demográficas da população-base foram determinadas pelos parâmetros médios da base de dados de registro assistencial utilizada neste estudo após aplicação de métodos de pareamento (detalhados à frente) e consiste em uma população com média de idade de 62 anos, variando entre 18 e 85 anos, com 60% dos pacientes do sexo feminino, que, recentemente, sofreram um evento cardiovascular. A análise de subgrupos avaliou usuários de estatinas definidos como incidentes (detalhadas à frente).

3.2 Cenário e local da análise

O estudo foi conduzido dentro da Unidade de Epidemiologia Clínica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), um hospital conveniado ao SUS e referência nacional em tratamento de doenças cardiovasculares. As estatinas são medicações incorporadas pelo SUS desde 2002. As estatinas são medicações prescritas nos ambulatórios do InCor e os pacientes retiravam as medicações na farmácia central do HCFMUSP até 2010, portanto, com registros eletrônicos de prescrição e dispensação das medicações. Embora as estatinas estejam incorporadas ao SUS, nenhuma análise de custo-efetividade baseada em dados de efetividade a partir de uma base de dados de registro assistencial foi realizada no Brasil com a finalidade de avaliar o desempenho desta incorporação no mundo real. O estudo foi idealizado com a finalidade de incentivar estudos de avaliação econômica com dados de mundo real, mas não foi encomendado por nenhum órgão ou por nenhuma instituição. A definição de

estudar o custo-efetividade das estatinas na prevenção secundária se deu pela importância das doenças cardiovasculares no Brasil.

3.3 Perspectivas do estudo

A perspectiva do estudo é a do SUS enquanto pagador. Somente as perspectivas de custos diretos (reembolso SUS) foram avaliadas e a perspectiva da sociedade (custos indiretos) não foram consideradas.

3.4 Estratégias comparadas

As estratégias comparadas neste estudo foram o uso de estatinas (GE) com o não uso de estatinas, definido como grupo-controle (CG) em pacientes com diagnósticos de doença cardiovascular em seguimento ambulatorial.

3.5 Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado na avaliação econômica foi de 20 anos. A escolha por este horizonte se deu pelo fato de que as informações na literatura de seguimento costumam mostrar dados entre 10 e 15 anos, de forma que julgamos temerário fazer extrapolações para um período muito maior do que este. O caso-base foi definido em 62 anos de idade, portanto, na média, o horizonte temporal de 20 anos não se distancia da expectativa de vida média do brasileiro, validada quando comparamos o percentual da população restante após 20 anos de modelo, com o percentual da população brasileira viva após os 82 anos.

3.6 Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada aos custos e a efetividade incremental foi de 5% ao ano.

3.7 Escolha das medidas de desfecho

Os desfechos de saúde considerados para a análise incluíram, número de eventos não fatais evitados (Cirurgia de Revascularização do Miocárdio (RM); Angioplastia Transluminal Coronariana (ATC); IAM não fatal e AVE não fatal) e QALY em virtude da utilização das estatinas. O desfecho principal do modelo apresenta a RCEI, expressa da forma custo por QALY e custo por evento não fatal evitado.

3.8 Mensuração das medidas de eficácia e efetividade das intervenções

O efeito da estatina na mortalidade por todas as causas foi extraído do componente observacional do presente estudo e será detalhado à frente como dados de efetividade para mortalidade por todas as causas (MTC). Um estudo prévio realizado para o projeto de pesquisa de doutoramento da pesquisadora Maria Tereza Fernandes Abrahão[88] (Processo FAPESP 2011/19591-3) produziu uma base de dados anonimizada e sem códigos de identificação, denominada base de dados PAUÁ (base de dados de registros eletrônicos assistenciais do InCor-HCFMUSP), construída a partir dos dados do sistema de informação eletrônica do InCor-HCFMUSP (Sistema SI[3]), que foi utilizada para a extração dos dados de mundo real para MTC.

As medidas de eficácia (redução de risco) para eventos não fatais foram extraídas da publicação do grupo de colaboração dos estudos de tratamentos para o colesterol (CTT *Collaboration*) [52]. O estudo meta-analisou dados individuais de 170.000 pacientes em prevenção secundária ou primária de alto risco e apresentou os resultados para qualquer estatina *versus* controle. O

efeito de redução de risco de um evento não fatal foi aplicado sobre o risco basal do GC, definidos seguindo as informações a seguir.

3.8.1 Obtenção da medida de risco basal para eventos não fatais no GC

Foi determinante para a modelagem estabelecer o risco de recorrência de um IAM não fatal, AVE não fatal, RM e ATC nos pacientes sem tratamento com estatina ou GC, para definir o risco de evento não fatal do caso-base. Optamos por extrair estes dados da base PAUÁ. O período médio de seguimento da base total foi de 5,4 anos e a proporção de um novo evento está descrita na Tabela 7.

Para validar este risco de evento do caso base, comparamos as taxas observadas com a taxa de eventos observadas na literatura, extraídas de uma revisão sistemática previamente desenvolvida por nós (Processo Número: 551504/2007-2 MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT33/2007- Avaliação de Tecnologias em Saúde), que selecionou somente ECRs de estatinas *versus* controle na prevenção secundária de eventos fatais e não fatais. As tabelas 8, 9, 10 e 11 apresentam a proporção de eventos não fatais extraídas da revisão sistemática desenvolvida.

Tabela 7 - Risco de evento não fatal no grupo-controle (não estatina) no horizonte temporal de 5,4 anos.

Evento	Risco no grupo-controle
ATC	5,9%
RM	4,1%
IAM não fatal	4,94%
AVE não fatal	5,63%

Embora exista a possibilidade de que pacientes acompanhados no InCor-HCFMUSP possam durante o período de seguimento terem recebido assistência em outro hospital, podemos verificar que a variação da proporção de eventos observados na literatura não se distancia da observada na base PAUÁ. Como esta proporção de eventos não fatais servem apenas para

constituir o risco basal do caso base e a redução de risco destes eventos não fatais, com uso das estatinas, foi extraído da literatura, entendemos que esta escolha não prejudica o modelo pelo o risco de subnotificação de eventos, no caso base.

Tabela 8 - Proporção de ATC observada no grupo-controle em ECR de prevenção secundária com estatinas.

Estudo	Ano	ATC	n	Risco (%)	Tempo (a)
MAAS	1994	22	188	12	4,0
REGRESS	1995	47	434	11	2,0
PLAC-I	1995	37	202	18	2,8
CARE	1996	219	2078	11	5,0
LIPID	1998	253	4502	6	5,0
SCAT	2000	21	230	9	3,7
GISSI-P statin	2000	61	2133	3	3,0
FLORIDA	2002	32	275	12	0,9
HPS	2002	305	10267	3	5,0

n: número de pacientes; (a): anos;

Tabela 9 - Proporção de RM observada no grupo-controle de ECR de prevenção secundária com estatinas.

Estudo	Ano	RM	n	Risco (%)	Tempo (a)
MAAS	1994	16	188	9	4,0
PLAC-I	1995	23	202	11	2,8
REGRESS	1995	24	434	6	2,0
CARE	1996	207	2078	10	5,0
LIPID	1998	520	4502	12	5,0
SCAT	2000	9	230	4	3,7
GISSI-P	2000	116	2133	5	3,0
FLORIDA	2002	19	275	7	0,9
HPS	2002	452	10267	4	5,0
ALLIANCE	2004	225	1225	18	6

n: número de pacientes; (a): anos;

Tabela 10 - Proporção de IAM Não fatal observada no grupo-controle de ECR de prevenção secundária com estatinas.

Estudo	Ano	IAM NF	n	Risco (%)	Tempo (a)
MAAS	1994	3	188	1,6	4,0
SSSS	1994	270	2223	12,1	5,4
REGRESS	1995	12	434	2,8	2,0
PLAC-I	1995	16	202	7,9	2,8
CARE	1996	173	2078	8,3	5,0
SCAT	2000	9	230	3,9	3,7
GISSI-P	2000	41	2133	1,9	3,0
COLIVICCHI *et al*	2002	7	41	17,1	0,9
GREACE	2002	51	800	6,4	3,0
FLORIDA	2002	13	275	4,7	0,9
PROSPER	2002	254	2913	8,7	4,0
HPS	2002	597	10267	5,8	5,0
PCS	2004	3	66	4,5	5,0
PCABG	2005	4	167	2,4	5,0
SPARCL	2006	82	2366	3,5	6,0

n: número de pacientes; (a): anos;

Tabela 11 - Proporção de AVE Não fatal observada no grupo-controle de ECR de prevenção secundária com estatinas.

Estudo	Ano	ANE NF	n	Risco (%)	Tempo (a)
SSSS	1994	74	2223	3,33	5,4
SCAT	2000	7	230	3,04	3,7
GISSI-P	2000	15	2133	0,70	3,0
GREACE	2002	17	800	2,13	3,0
PROSPER	2002	119	2913	4,09	4,0
HPS	2002	499	10267	4,86	5,0
ALLIANCE	2004	39	1225	3,18	6,0
PACBG	2005	5	167	2,99%	5,0
SPARCL	2006	280	2366	11,83%	6,0

n: número de pacientes; (a): anos;

As medidas de eficácia das estatinas para os eventos não fatais (RM; ATC; AVE e IAM não fatal) foram extraídas da meta-análise (CTT *Collaboration*)[52] e consideraram somente as análises dos grupos estatinas com doses padrões (moderadas ou baixas), contemplando 21 estudos, com amostra total de 129.526 indivíduos e tempo de seguimento médio de 4,8 anos. Os RR foram aplicados no risco basal do GC (Tabela 7) para se obter o risco de eventos no GE (Tabela 12).

Tabela 12 - Risco Relativo extraído da meta-análise[52] e o risco de evento no GE.

Evento	Risco Relativo	Risco no GE (%)
IAM não fatal	0,71 (0,66-0,76)	3,50
RM	0,71 (0,63-0,80)	2,90
ATC	0,76 (0,66-0,87)	4,48
AVE não fatal	0,85 (0,80-0,91)	4,78

O modelo deste estudo contempla ciclos anuais e, portanto, foi necessária a conversão para taxas (Tabela 13) e, depois, em probabilidade anual para o modelo, conforme equações descritas abaixo[89,90].

Taxa (r) = -ln(1-p)/t

ln = logarítmo natural

p = probabilidade obtida de um estudo ou da média dos riscos de um grupo (controle ou intervenção) utilizados na meta-análise

t = horizonte temporal do estudo ou horizonte temporal médio do grupo avaliado na meta-análise.

Probabilidade = 1 – $\exp^{(-rt)}$

exp = exponencial

r = taxa média obtida pela fórmula anterior

t = horizonte temporal desejado para o ciclo (1 ano)

Tabela 13 - Taxa anual média de eventos não fatais nos grupos controle e estatinas, obtidos após as conversões para taxa anual.

Evento	Taxa Anual Controle (%)	Taxa Anual Estatina (%)
IAM não fatal	0,94	0,74
RM	0,78	0,61
ATC	1,13	0,95
AVE não fatal	1,07	1,02

3.8.2 Estimativas de medidas individuais para mortalidade por todas as causas

A versão da base PAUÁ disponibilizada para este estudo em julho de 2014 possuía 27.916 pacientes com diagnóstico de doença cardiovascular, selecionados para a base no momento da ocorrência de um evento de qualificação (evento index) pelo CID-10: angina pectoris, IAM, infarto do miocárdio recorrente, algumas complicações atuais subsequentes ao IAM, outras doenças isquêmicas agudas do coração e doença isquêmica crônica do coração, no período de 2003 a 2013 e com acompanhamento ambulatorial. A base PAUÁ contempla as medicações prescritas e dispensadas para os pacientes, os exames laboratoriais e a ocorrência de eventos secundários ocorridos no sistema HCFMUSP (hospitalizações e procedimentos) no período descrito.

Outra informação presente na base de dados PAUÁ foi o registro de óbito dos pacientes, que foram obtidos por um método de *record linkage* com o Sistema SIM do Ministério da Saúde, que é um sistema de vigilância epidemiológica nacional, cujo objetivo é captar dados sobre os óbitos do país a fim de fornecer informações sobre a mortalidade para todas as instâncias do sistema de saúde. O documento de entrada do sistema é a declaração de óbito, padronizada em todo o território nacional. O *record linkage* realizado foi determinístico e está adequadamente descrito na tese de doutorado da pesquisadora citada. Como o período que contempla os dados de mortalidade por *record linkage* se encerrou em 2010, o componente observacional deste estudo selecionou apenas os pacientes entre 2003 e 2010, com seguimento mínimo ambulatorial de 6 meses, produzindo uma base de dados reduzida,

utilizada para investigar a efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas. A Figura 7, cedida pela pesquisadora, elucida o processo de construção da base PAUÁ, acrescida da base final de estudo de efetividade das estatinas.

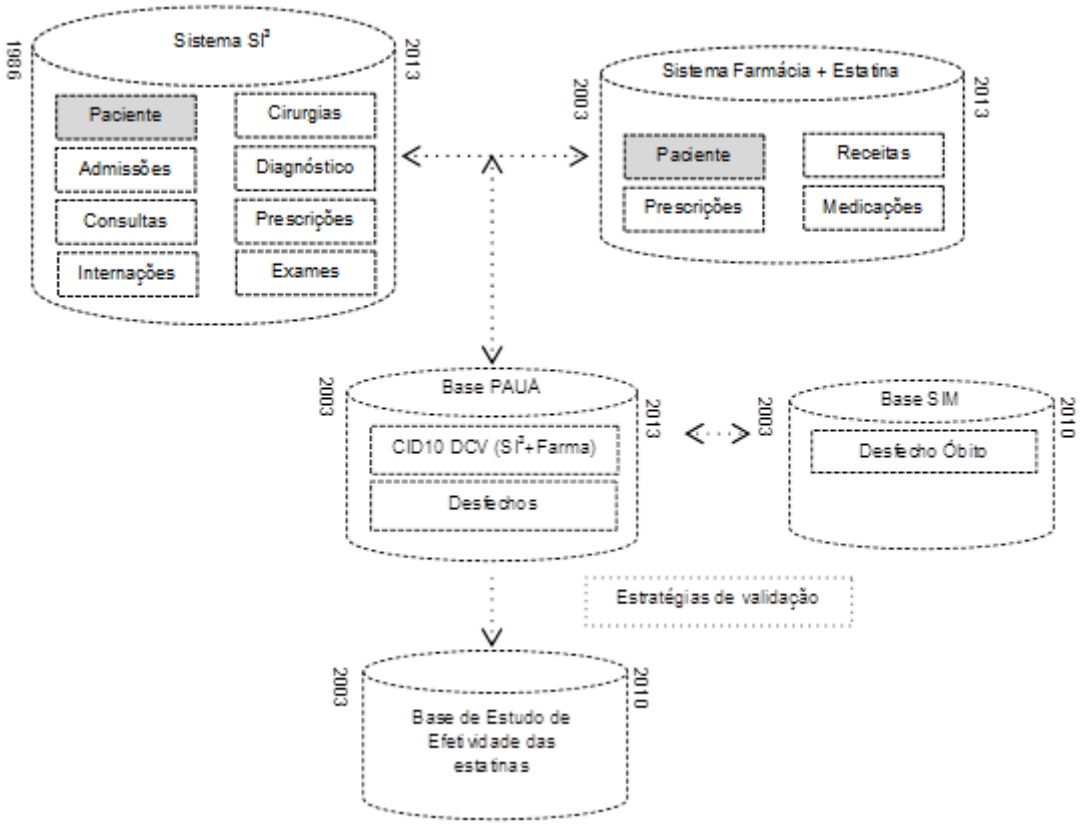


Figura 7 - Representação esquemática da obtenção da base dados de estudo da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas (Adaptado da tese de doutoramento de Maria Tereza Fernandes Abrahão[88]).

3.8.2.1 Caracterização da base de dados de estudo da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas.

A base de dados de estudo da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas será a partir deste momento definida como base MTC, a base MTC passou um por processo de caracterização, no qual os pacientes foram classificados quanto as suas comorbidades, perfil de usuário de estatinas, tratamento de dados ausentes, pareamento de usuários e não usuários de estatinas, e estimativa do efeito do tratamento estatina sobre a mortalidade por todas as causas.

3.8.2.2 Definição de usuários e não usuários de estatina

Os pacientes com prescrição e dispensação de estatinas de qualquer tipo ou dose por, no mínimo, 6 meses após a data de indexação foram considerados usuários de estatinas ou GE.

Dois critérios foram utilizados para validação do uso de estatinas, o primeiro critério utilizado para estimativa de aderência terapêutica foi o sugerido por Hess *et al.*[91], que propõe padrões e definições e medidas preferenciais para aderência farmacológica em base de dados administrativos da fármacos. O método sugere a medida da taxa de posse da medicação (TPM), calculado dividindo o número de dias em posse da medicação, contadas pelo período de cobertura dispensada ao indivíduo na farmácia central, dividido por todo o período de permanência do indivíduo na base. Esta classificação foi transformada em percentual (%) e estratificada em 4 grupos, 0-25%, 26%-50%, 51%-75%,76%-100% de TPM.

Foram estabelecidos como não usuários de estatinas os pacientes com acompanhamento ambulatorial e prescrições, e retiradas de outras medicações de interesse, mas que, em nenhuma prescrição ou retirada da farmácia, as estatinas foram identificadas nos registros por tempo superior a 6 meses. O grupo de não usuários de estatina foi denominado grupo-controle (GC).

No período selecionado para a avaliação econômica (2003-2010), as estatinas eram dispensadas somente na farmácia do HCFMUSP, e não estavam disponíveis na farmácia popular ou no sistema de entrega domiciliar.

3.8.2.3 Definição de usuários incidentes e prevalentes

Os usuários de estatinas foram, posteriormente, classificados em usuários prevalentes (GEP), definidos pelo uso de estatinas por, no mínimo, 6 meses, com início anterior ao momento index e utilização de, no mínimo, 6 meses após, e usuários incidentes (GEI), definidos pelo início do uso de estatinas por, pelo menos, 6 meses somente após o momento index.

3.8.2.4 Definição da presença de comorbidades

Embora existia uma variável na base de dados PAUÁ denominada fatores de risco, registrados na base de dados durante a internação ou visita ambulatorial dos pacientes, optamos por aumentar a robustez dessas informações utilizando as seguintes estratégias para a classificação dos riscos. A categorização do paciente como positivo para diagnóstico de diabetes mellitus seguiu, pelo menos, um dos seguintes critérios:

- Prescrição e dispensa de medicação hipoglicemiante por pelo menos 6 meses;
- Dois exames ambulatoriais de glicemia sérica no período de observação dos pacientes com valores superiores a 126 g/dl;
- Dois exames ambulatoriais de hemoglobina glicada sérica no período de observação dos pacientes com valores superiores a 6.5%.

A categorização do paciente como positivo para diagnóstico de Hipertensão Arterial Sistêmica seguiu o seguinte critério:

- Prescrição e dispensa de medicação anti-hipertensiva por, pelo menos, 6 meses.

Não existiam informações suficientes sobre tabagismo.

3.8.2.5 Dados ausentes e método de imputação múltipla

A base de dados de estudo da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas foi analisada para valores ausentes, e uma técnica de imputação múltipla de dados foi utilizada para as variáveis laboratoriais ausentes: valor inicial de colesterol total, valor inicial de LDL-c e valor inicial de HDL-c. Foi utilizado o algoritmo de imputação múltipla do STATA 13.1, considerando o estilo “*marginal long*” e o método de regressão linear ajustado

para as variáveis de mortalidade por todas as causas, sexo e idade no momento index. A imputação não foi separada por tipo de grupo de tratamento. O número de imputações seguiu o percentual de dados faltantes na amostra, que foi de 20%.

3.8.2.6 Método de pareamento e mensuração da efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas

Para determinação da efetividade das estatinas sobre a mortalidade por todas as causas, após as definições anteriores, foi necessário garantir que o grupo não usuários de estatinas era comparável ao grupo usuários de estatina. Em estudos observacionais, o uso do método de pareamento por escore de propensão possibilita que pacientes sejam pareados por sua probabilidade de receber ou não um tratamento, ajustados para variáveis confundidoras, desta forma, possibilitando dois grupos altamente comparáveis. O escore de propensão foi calculado no *software* STATA 13.1 para Mac, utilizando o pacote "*teffects psmatch*", assinalando a opção gerar HR para o efeito da base pareada. A rotina consistiu em, inicialmente, calcular o escore de propensão pela função "*logit function*", considerando o tratamento com o uso de estatina, a variável de desfecho mortalidade por todas as causas e as variáveis de influência, idade, sexo, tempo de seguimento, diabetes, e valores iniciais de colesterol total, HDL e LDL, taxa de posse das estatinas, uso de anti-hipertensivos, uso de hipoglicemiantes orais, uso de antiagregantes plaquetários, consultas ambulatoriais, escolaridade e raça. Na sequência, foi realizado o Pareamento *"Kernel Weighting*" 1:1 sem reposição e calculado o efeito médio de tratamento (estatinas) nos tratados. A função "*pstest*" testou o modelo para propriedades de equilíbrio. Foi utilizado um "*caliper*" de 0,01.

O resultado da efetividade da estatina foi transformado em taxa e, depois, probabilidade anual, como descrito anteriormente. A mesma análise foi realizada com e sem a imputação múltipla de dados ausentes. Após a imputação múltipla, a efetividade foi avaliada para todos os GE, GEP e GEI. A taxa basal de MTC foi a observada no grupo-controle (Tabela 14).

Tabela 14 - Risco total no horizonte temporal de 5,4 anos e taxa de anual da MTC no grupo-controle.

Evento	Risco Grupo-controle	Taxa Anual
MTC	26,25	5,48

Comparando aos dados de MTC com os estudos utilizados em meta-análise prévia desenvolvida pelo autor deste trabalho (Tabela 15), observamos que a MTC do GC na base de dados pareada é elevada em comparação à MTC dos grupos controles dos principais ECR publicados, com exceção do estudo PCS[35], porém, a maioria dos estudos incluiu um elevado percentual de pacientes de alto risco de evento cardiovascular, mas não com evento instalado como os pacientes da base PAUÁ, que representam, de fato, a taxa de mortalidade de uma população de alto risco com dados de vida real. A efetividade das estatinas na MTC e utilizada no modelo será apresentada na seção de resultados.

Tabela 15 - Risco de MTC no grupo-controle nos principais ECR de prevenção secundária de estatinas.

Estudo	Ano	MTC	n	Risco	Seguimento (Anos)
MAAS	1994	11	188	5,9%	4,0
SSSS	1994	256	2223	11,5%	5,4
PLAC-I	1995	6	202	3,0%	2,8
CARE	1996	196	2078	9,4%	5,0
LCAS	1997	5	215	2,3%	2,5
LIPID	1998	633	4502	14,1%	6,1
SCAT	2000	6	230	2,6%	3,7
GISSI-P	2000	88	2133	4,1%	3,0
FLORIDA	2002	11	275	4,0%	0,9
GREACE	2002	40	800	5,0%	3,0
LIPS	2002	0	833	0,0%	4,0
PROSPER	2002	306	2913	10,5%	4,0
HPS	2002	1507	10267	14,7%	5,0
PCS	2004	23	66	34,8%	5,0
ALLIANCE	2004	127	1225	10,4%	6,0
PACBG	2005	11	167	6,6%	5,0
SPARCL	2006	211	2366	8,9%	6,0

Obs. Taxa anual média de 2,15%.

3.9 Mensuração e avaliação dos desfechos baseados em preferência (utilidade)

As medidas de utilidade para o estado inicial index, composto de pacientes submetidos a tratamento clínico, RM ou angioplastia, foram estabelecidas seguindo a estratégia descrita a seguir.

Os pesquisadores Brazier *et al*.[92], da Universidade de Sheffield, desenvolveram um modelo robusto para se obter medidas de utilidade na estrutura derivada do questionário de qualidade de vida europeu (EQ-5D) a partir dos valores publicados dos domínios do questionário de qualidade de vida SF-36, contemplando entre outras populações, a de pacientes com doença coronariana, quando não se dispõem de dados individuais. O modelo final consiste na aplicação na equação:

$$\text{Utilidade (EQ-5D)} = 0.03256+(0.0037*CF)+(0.0011*AS)-(0.00024*AF)+(0.00024*AE)+(0.00256*SM)-(0.00063*V)+(0.00286*Dor)+(0.00052*EGS)$$

CF: Capacidade Física; AS: Aspectos Sociais ; AF: Aspectos Físicos; AE: Aspectos Emocionais ; SM: Saúde Mental; V: Vitalidade ; EGS: Estado Geral de Saúde;

O estudo de Favarato *et al*.[93], pertencente ao grupo do estudo MASS[94], publicou os dados dos 8 domínios do SF-36 em 542 pacientes com doença arterial coronariana em tratamento clínico, RM ou ATC, tratados no InCor-HCFMUSP. A média de idade dos pacientes é de 60 anos, similar à da base PAUÁ utilizada neste estudo. O estudo apresenta os dados basais (doença instalada ainda não tratada), 6 e 12 meses após tratamento clínico ou cirúrgico.

Como os pacientes randomizados para qualquer um dos tratamentos obtiveram um seguimento e acompanhamento rigoroso devido ao ECR MASS, optamos por utilizar os dados basais dos pacientes para cálculo da medida de utilidade. Os valores foram obtidos para as três populações (clínica, revascularização e angioplastia), e uma média ponderada destas medidas de utilidades foi utilizada como a utilidade do estado inicial index.

Na ocorrência de um novo desfecho coronariano, como IAM com tratamento clínico, RM ou ATC, foi aplicada uma penalização de 0,0578 de utilidade, idêntica para qualquer um dos eventos citados acima. Para a

ocorrência de um desfecho de AVE, foi aplicada uma penalização de 0,2743 de utilidade. Estas penalidades foram extraídas do estudo EUROASPIRE III[95], um estudo conduzido em 22 países europeus entre os anos de 2006 e 2007, com pacientes entre 18 e 80 anos admitidos por um evento coronário agudo ou procedimento cirúrgico (RM ou ATC), IAM ou angina instável. A base de dados do EUROASPIRE contém as medidas de utilidades no momento do estado inicial de cada paciente.

A medida de efetividade QALY foi calculada multiplicando os anos em que o paciente permanece no estado pelo valor de utilidade correspondente.

3.10 Estimativa de custos

Os custos diretos do tratamento foram calculados baseados no custo do tratamento inicial e procedimentos terapêuticos futuros. Os custos dos desfechos de hospitalização para IAM, AVE, RM e ATC foram extraídos da base de dados do SUS (DATASUS), foi considerada a média nacional para as autorizações de internação hospitalar (AIH) aprovadas para o ano de 2015 (janeiro-dezembro), pois ela inclui o gasto com órteses, próteses e materiais especiais.

Para internação por evento de IAM, consideramos os seguintes procedimentos de internação: *tratamento de infarto agudo do miocárdio* (65.604 AIHs pagas), *tratamento de síndrome coronariana aguda* (72.605 AIHs pagas). A média ponderada do valor pago por este conjunto de AIHs foi de R$ 1.910,77, o qual foi utilizado no modelo.

Para a internação por evento índice de AVE, foi usado o procedimento *tratamento de acidente vascular cerebral – AVC (isquêmico ou hemorrágico agudo)*, com 181.488 ocorrências no período considerado, a um valor médio de AIH de R$ 1.296,51.

Para a internação por evento de Revascularização do miocárdio, consideramos *revascularização miocárdica com uso de extracorpórea* (2.236 AIHs pagas)*, revascularização miocárdica com uso de extracorpórea (com 2 ou mais enxertos)* (17.835 AIHs pagas)*, revascularização miocárdica sem uso de*

extracorpórea (935 AIHs pagas)*, revascularização miocárdica sem uso de extracorpórea (c/ 2 ou mais enxertos)* (1.415 AIHs pagas). A média ponderada do valor pago por este conjunto de AIHs foi de R$ 12.841,80, o qual foi utilizado no modelo.

Para a intervenção por evento de ATC, consideramos a *angioplastia coronariana* (3122 AIHs pagas), *angioplastia coronariana com implante de dois stents* (21976 AIHs pagas), *angioplastia coronariana com implante de stent* (41139 AIHs pagas) e *angioplastia coronariana primária* (8520 AIHs pagas). A média ponderada do valor pago por este conjunto de AIHs foi de R$6.233,36, o qual foi utilizado no modelo.

Após um paciente sofrer um evento cardiovascular, esse passa a ter custos adicionais em saúde associados à doença, como exames (laboratoriais e de imagem), consultas de seguimento, procedimentos invasivos, internações por agudização ou nova ocorrência da doença e medicamentos. Estes custos também foram incluídos no modelo.

Para o IAM, foi utilizado trabalho de 2005, momento em que o custo anual estimado para o SUS de pacientes com esta doença era de R$ 2.733 por ano[96,97]. Aplicando a inflação estimada pelo índice nacional de preços ao consumidor amplo (IPCA) para os 10 anos desde a publicação deste estudo, o custo anual atualizado seria de R$ 4.470,00. Para o custo de AVE, não foram encontrados trabalhos que tenham estimado tal valor com efetivo seguimento de pacientes, o que foi o caso dos outros trabalhos supracitados. Aqui, optamos por utilizar parâmetro calculado em 2011 a partir de opinião de especialista sobre uso de recursos cronicamente por este tipo de paciente, o que, na época, foi valorado em R$ 1.033 na perspectiva do SUS. Fazendo a correção pela inflação acumulada no período, o valor ficaria em R$ 1.370,00.

O custo do tratamento com estatinas foi calculado assumindo a droga prescrita no período de registro da base, as doses diárias predominantes foram a sinvastatina 10 mg/dia e 40 mg/dia e a Atorvastatina 10 mg/dia, o preço médio por pílula pago em vendas por licitação ou diretas feitas ao governo brasileiro, entre janeiro e dezembro de 2015, foi R$0,0565, R$0,2113 e R$0,2677, respectivamente, extraídos da ferramenta do banco de preços em saúde do Ministério da Saúde.

3.10.1 Moeda, data dos custos e conversões

Os custos estão apresentados na moeda brasileira (R$), e os custos estão datados do ano de 2015 (janeiro a dezembro), e os custos de publicações que foram ajustados para o valor presente foram ajustados pelo índice do IPCA.

3.11 Escolha do modelo

Um modelo de transição de estados de microssimulação de Markov (Figura 8) foi desenhado para quantificar os efeitos clínicos e econômicos do tratamento com estatinas. O modelo simulou pacientes com as características da população estudada na base pareada por escore de propensão e incluiu o seguinte estado inicial: diagnóstico index (qualquer um dos diagnósticos escolhidos para o critério index da base PAUÁ), infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, revascularização do miocárdio, angioplastia transluminal coronariana e mortalidade por todas as causas. A duração de um ciclo foi anual, com correção de ½ ciclo para custo, e efetividade inicial e final. O software utilizado para a modelagem foi o TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, Massachusetts).

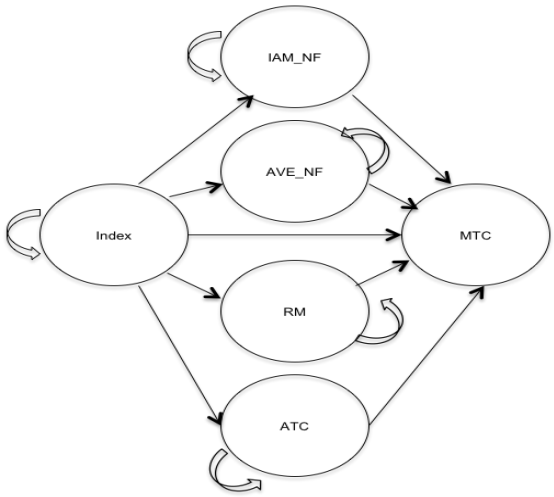


Figura 8 - Representação esquemática do modelo de estados de microssimulação de Markov utilizado no estudo de custo-efetividade.

3.11.1 Pressuposições do modelo

O modelo criado simula o curso clínico de pacientes com diagnóstico de doença cardiovascular instalada e que recebem ou não tratamento com estatinas ao longo do tempo. As estatinas impactam a probabilidade de ocorrência de desfechos não fatais e na MTC. Como o principal desfecho do modelo é a relação custo-utilidade, o tempo de vida dos pacientes é impactado pela efetividade das estatinas na MTC, extraídos do componente observacional do estudo, enquanto as medidas de utilidade e os custos são impactados pela ocorrência dos desfechos não fatais, com eficácia extraída da literatura. Embora a ocorrência de desfechos não fatais possa inferir em riscos adicionais de óbitos, o modelo já os contempla, uma vez que, o dado de MTC é da base de óbitos do MS, e, portanto, os dados disponíveis mais confiáveis. Os riscos relativos dos desfechos foram considerados constantes durante todo o modelo, assumindo um efeito constante das estatinas, motivo pelo qual optamos por um horizonte temporal que não extrapole os dados disponíveis de literatura.

O modelo avalia o efeito do uso de estatinas, e não se propõe a identificar o efeito de subtipos de estatinas (alta intensidade; moderada intensidade), porém, como a literatura é favorável ao efeito intensidade dependente das estatinas[27,53], os dados de eficácia para os eventos não fatais foram extraídos de uma meta-análise que apresentam a eficácia excluindo as estatinas de alta intensidade e, portanto, similares às estatinas que predominaram as prescrições na base de dados.

Embora exista um predomínio de mulheres (60%) na base de dados pareada, e existam informações sobre o possível efeito diferencial das estatinas nos sexos[8], o modelo assume a eficácia geral das estatinas, independente do sexo.

A análise de subgrupo avaliou a relação custo-utilidade de forma separada para usuários de estatina definidos como incidentes, variando apenas a efetividade das estatinas na redução da MTC, observada na análise do efeito do tratamento na base pareada por escore de propensão.

O modelo registrou apenas uma recorrência de evento não fatal.

3.12 Métodos analíticos

Tendo em vista que o foco principal do modelo é estimar as relações de custo-utilidade entre os tratamentos, o principal resultado é expresso justamente nesta métrica, em que os custos são expressos em R$ e o desfecho é expresso em QALY. Ambos os parâmetros são influenciados pela taxa de desconto, isto é, os resultados do modelo já são ajustados para tal taxa.

Foram escolhidas para análise de sensibilidade determinísticas variáveis consideradas como chave para o modelo ou variáveis com importante grau de incerteza, sendo incluídas as seguintes variáveis:

O *range* dos parâmetros foi definido da seguinte forma:

- Para variáveis oriundos de um único estudo (meta-análise), foi usado o intervalo de confiança de 95%;
- Para a variável da efetividade das estatinas na MTC foi utilizado o intervalo de confiança de 95% da análise após escore de propensão;
- Em parâmetros em que não existiam dados disponíveis para a distribuição subjacente (por exemplo, valores médios de AIHs no DATASUS, e alguns parâmetros de custos coletados de outros modelos econômicos que não apresentavam intervalo de confiança), optamos por variar o valor original em ± 20%.

A análise de sensibilidade probabilística levou em conta a variação de todos os parâmetros do modelo. O *range* dos parâmetros e distribuição usada são mostrados na Tabela 16. Todas as análises determinísticas e a probabilística foram realizadas tanto no cenário principal como no subgrupo de usuários incidentes. A rodagem foi feita com 15.000 *trials* e 1.000 *runs*.

Na ausência de um posicionamento oficial das agências envolvidas no processo de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil em relação ao limite de relação custo por QALY considerado vantajoso, tem sido vista, em estudos econômicos no país, a utilização da sugestão da Organização Mundial da Saúde para países com nível de desenvolvimento socioeconômico semelhante ao nosso. Neste documento, é dito que valores de RCEI menores ou iguais ao

Produto Interno Bruto (PIB) per capita do país – o qual foi de cerca de R$ 24.000 em 2013 no Brasil – como muito atrativas, e entre uma e três vezes este valor, como, possivelmente, atrativas[98]. Nós consideraremos um parâmetro que influencia o modelo se esse alterar a RCEI para uma relação de dominância, ou se cruzar o limiar de custo-efetividade, pré-determinados para efeito de interpretação, R$24.000 e R$72.195, o que representa de um a três PIB per capita no Brasil no ano de 2013, respectivamente, como sugerido pela Organização Mundial da Saúde.

A escolha do horizonte temporal do modelo foi validado comparando o risco de MTC da população não usuária de estatinas com a tábua de mortalidade do IBGE[99], após 20 ciclos, considerando a idade inicial do caso-base, o risco residual de sobrevida após este período era discretamente menor que a tábua de mortalidade do IBGE, com apenas uma pequeno percentual de chance de sobrevida, o que valida o risco superior de mortalidade da população do caso base e a longevidade da simulação, compatível com a expectativa de vida do brasileiro.

Tabela 16 - Parâmetros utilizados no modelo.

Variável	Caso Base	Variação	Distribuição	Referência
Características no baseline				Base MTC pareada
Idade	62,29	-	-	
HDL	38,76	-	-	
CT	169,14	-	-	
Proporção de HAS	94%	-	-	
Proporção de DM	24,2%	-	-	
Proporção de mulheres	79,00%	-	-	
Valores de utilidade				
Utilidade basal	0,64	±20%	Triangular	[94]
Perda de Utilidade por novo evento de DCV	-0,05	±20%	Triangular	[95]
Perda de Utilidade por AVE	-0,27	±20%	Triangular	[95]
Efetividade da Estatina: Riscos relativos *vs* não estatina				
IAM Não fatal	0.71	±0.05	Normal	[52]
AVE Não fatal	0.85	±0.058	Normal	[52]
RM	0.71	±0.09	Normal	[52]
ATC	0.76	±0.10	Normal	[52]
MTC Todos os usuários	0.992	±0.007	Normal	Base MTC pareada
MTC usuários incidentes	0.9	±0.045	Normal	Base MTC pareada
Custos				
Custo Anual de tratamento para DCV	R$4.470,00	±20%	Triangular	DATASUS
Custo de internação para IAM	R$1.910,77	±20%	Triangular	DATASUS
Custo Anual de tratamento para AVE	R$1.370,00	±20%	Triangular	DATASUS
Custo de internação para AVE	R$1.296,51	±20%	Triangular	DATASUS
Custo de tratamento com RM	R$12.841,80	±20%	Triangular	DATASUS
Custo de tratamento com ATC	R$6.233,36	±20%	Triangular	DATASUS
Custo Anual médio ponderado das estatinas	R$93,54	±20%	Triangular	Banco de Preço em Saúde

3.13 Considerações éticas

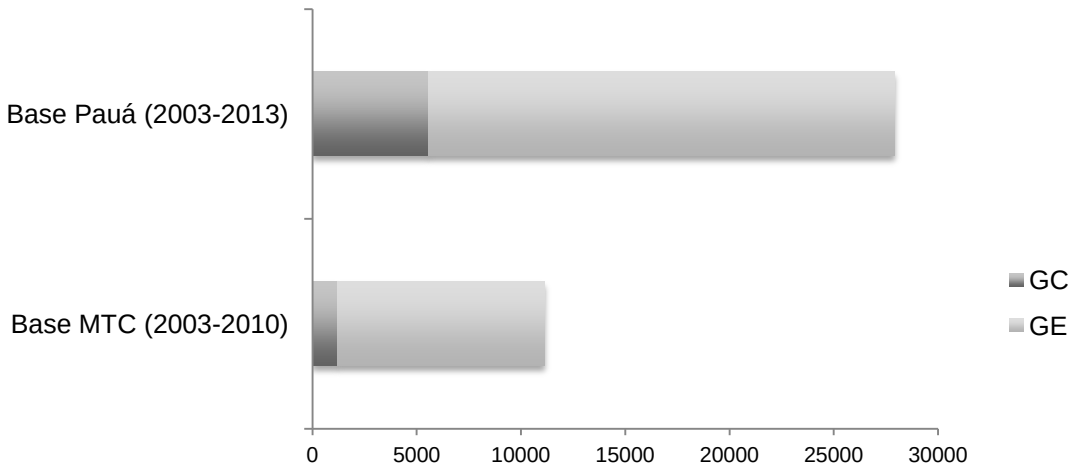
Este trabalho foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, registrado com o número de Parecer 940.831/2014 (Anexo A).

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 A base de dados de avaliação da efetividade das estatinas na MTC

A base PAUÁ restringiu os pacientes no período de 2003 a 2013, período de concordância com a base da Farmácia e registro de dispensa das estatinas, resultando em 27.916 pacientes. A base para avaliação da efetividade das estatinas na MTC restringiu os pacientes seguidos entre 2003 e 2010, correspondentes ao período de *linkage* disponível com a base do SIM e critérios de inclusão descritos anteriormente, resultando em 11.121 pacientes. A Figura 9 apresenta a distribuição de pacientes por perfil de uso de estatina ao longo das seleções de dados.



	Base MTC (2003-2010)	Base Pauá (2003-2013)
GC	1225	5562
GE	9896	22354

Figura 9 - Número absoluto por grupo (GC e CE) a cada estágio de seleção e definição de critérios da base de estudos da efetividade das estatinas na MTC.

4.2 Caracterização dos pacientes da base de avaliação da efetividade das estatinas na MTC

A base MTC apresentou uma predominância de mulheres (n=6538 (58,79%)) em relação aos homens (n=4583 (41,21%)), com média de idade da população total da base de 62,79 anos, variando de 18 a 102 anos. O tempo de seguimento médio dos pacientes foi de 61,47 meses, variando de 6 a 96 meses. Os diagnósticos de doença cardiovascular foram predominantes, representando 10.194 pacientes ou 91,66%. A maioria dos pacientes possuía registros de estado civil casado (n=6997 (62,9%)) e, no máximo, até o 1° grau completo (n=7104 (63,9%)). A Tabela 17 apresenta as características dos pacientes selecionados na base e separados por grupo-controle ou estatina, porém, sem realizar a propensão escore pareamento, destacando as diferenças estaticamente significativas encontradas entre os grupos.

Tabela 17 - Características antropométricas, clínicas e sociais dos pacientes do GC e GE na base MTC, sem ajuste para o escore de propensão.

	GC (n=1225)	GE (n= 9896)	p
Idade	61,29±15,49	62,98±11,20	p<0,001
Sexo n(%)* **			p<0,001
Homens	625 (51)	3958 (40)	
Mulheres	600 (49)	5938 (60)	
Tempo de seguimento (m)*	44,97±30,2	63,51±31,11	p<0,001
Doença Cardiovascular n(%)* **	918 (74,9)	9276 (93,7)	p<0,001
Doença Cerebrovascular n(%)* **	307 (25,1)	620 (6,3)	p<0,001
Escolaridade (%)* **			p<0,001
Analfabeto	5,7	3,6	
1º Grau Incompleto	51,3	47,7	
1º Grau Completo	12,7	16,2	
2º Grau Incompleto	3,3	3,3	
2º Grau Completo	8,7	9,9	
Ensino Superior Incompleto	1,1	1,9	
Ensino Superior Completo	7,1	7,8	
DM (%)	25,1	46,1	p<0,001
HAS (%)	94	93	
Colesterol total (mg/dl)*	181,82±43,45	171,32±44,70	p<0,001
LDL (mg/dl)*	111,41±35,70	99,84±36,47	p<0,001
HDL (mg/dl)*	44,23±13,04	42,38±11,74	p<0,001

continua

conclusão

	GC (n=1225)	GE (n= 9896)	p
Glicose (mg/dl)*	115,24±50,24	123,73±50,55	p<0,001
Visitas ao PS**	4 (2-8)	3 (1-6)	p<0,001
Consultas Ambulatoriais**	9 (5-18)	11 (8-16)	p<0,001
Internações (HCFMUSP)**	1 (1-2)	1 (1-2)	p<0,001
Anti-hipertensivo (%)***	93,7	99,4	p<0,001
Antiagregante plaquetário (%)***	64,8	95,8	p<0,001
Hipoglicemiante oral (%)***	16,2	30,3	p<0,001
Taxa de Posse da Estatina			
I (0-25%)		116 (1,2)	
II (26-50%)		478 (4,8)	
III (51-75%)		1123 (11,3)	
IV (76-100%)		8179 (82,6)	

* média e desvio padrão dos valores iniciais e T-test não pareado; **Mediana e interquartis e Mann-Whitney U test; ***Qui-Quadrado para variáveis categóricas.

As figuras 10 e 11 apresentam a distribuição de registro de pacientes por grupo avaliado ao longo do tempo de seguimento.

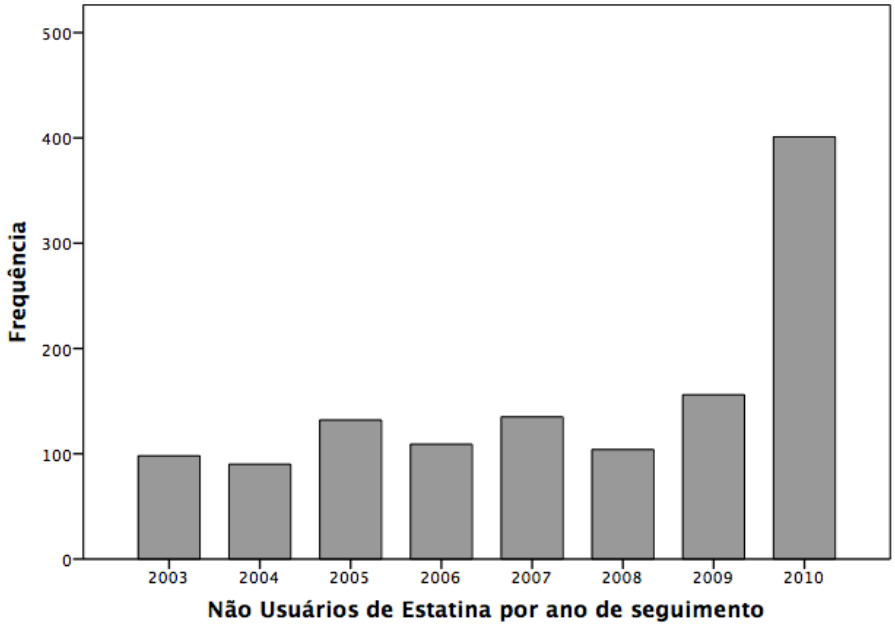


Figura 10 - Frequência de registro de não usuários de estatinas no período de seguimento da base de avaliação econômica.

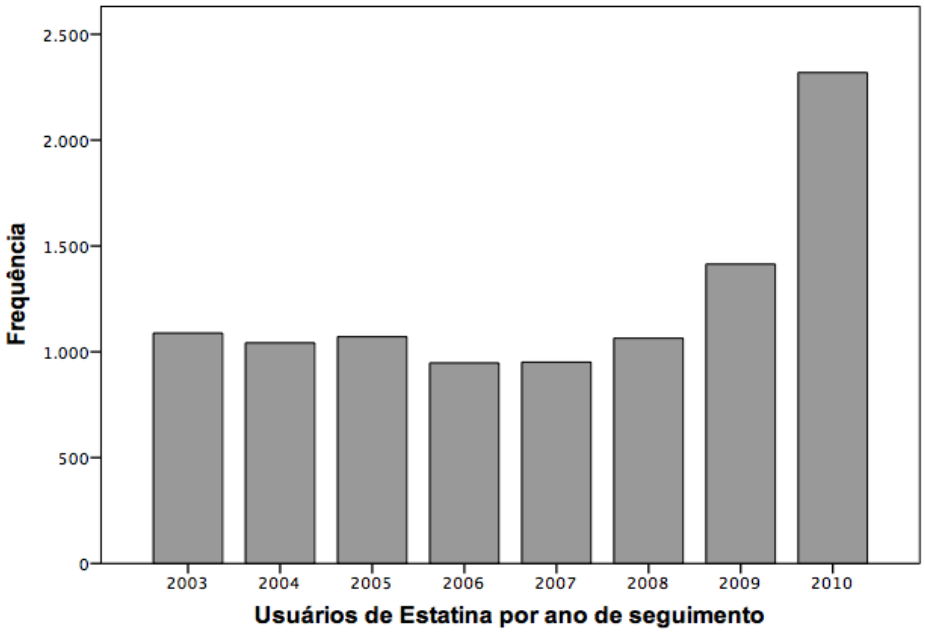


Figura 11 - Frequência de registro de usuários de estatinas no período de seguimento da base de avaliação econômica.

No grupo de pacientes categorizados como usuários de estatinas, as estatinas mais frequentes foram a Sinvastatina e a Atorvastatina, e as doses mais frequentes foram a de 40 mg para a Sinvastatina e a de 10 mg para a Atorvastatina. A Tabela 18 apresenta a frequência dos tipos de estatinas na base de avaliação econômica.

Tabela 18 - Frequência das estatinas prescritas para os pacientes da base MTC.

Estatina Prescrita	n(%)
Sinvastatina	4671 (47,22)
Atorvastatina	1554 (15,70)
Ambas*	3288 (33,22%)
Pravastatina	345 (3,48)
Rosuvastatina	38 (0,38)

* Ambas as drogas foram utilizadas no período de registro da base, porém, não simultaneamente.

4.3 Análise de dados ausentes (*"Missing Data"*)

A base MTC apresentou um número de variáveis com valor ausente, devido aos restritos critérios de inclusão, porém, os registros de exames laboratoriais de forma obrigatória e sistemática foram incluídos apenas após 2006, a técnica de imputação múltipla foi aplicada com 20 imputações, uma vez que 20% dos dados eram ausentes para as variáveis de interesse.

4.4 Análise de pareamento por escore de propensão

A probabilidade de ser submetido ao tratamento, independente do grupo, foi calculada pelo método de propensão escore, utilizando as covariáveis descritas na sessão de métodos. A Figura 12 apresenta o histograma das distribuições dos escores de propensão calculados para toda a base de avaliação econômica.

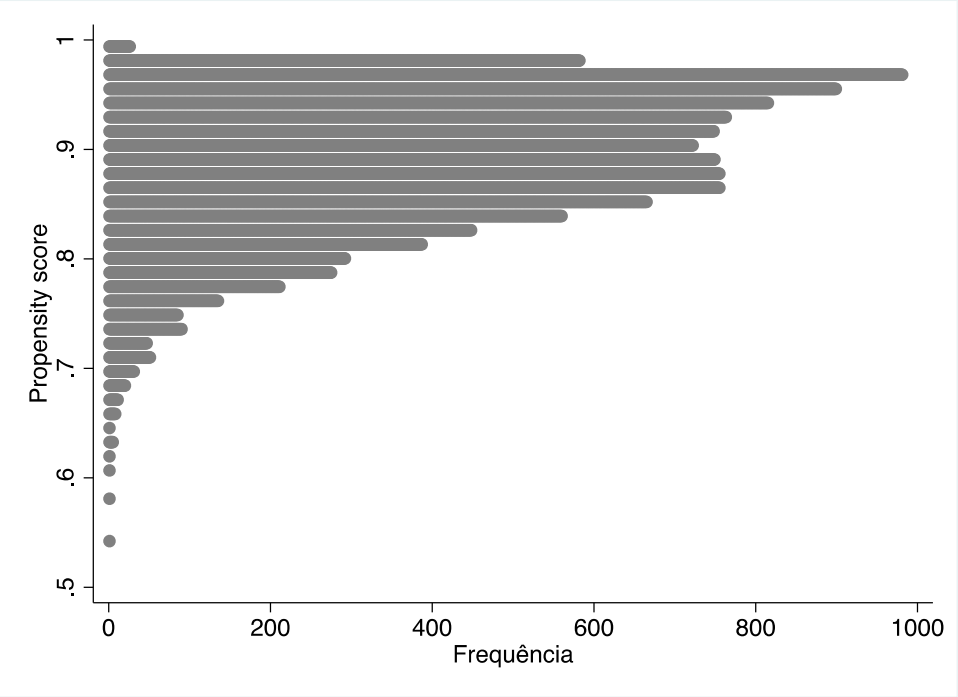


Figura 12 - Histograma dos escores de propensão obtidos para toda a base de avaliação econômica.

A distribuição do escores de propensão separados por grupo-controle e grupo estatina está apresentado na Figura 13.

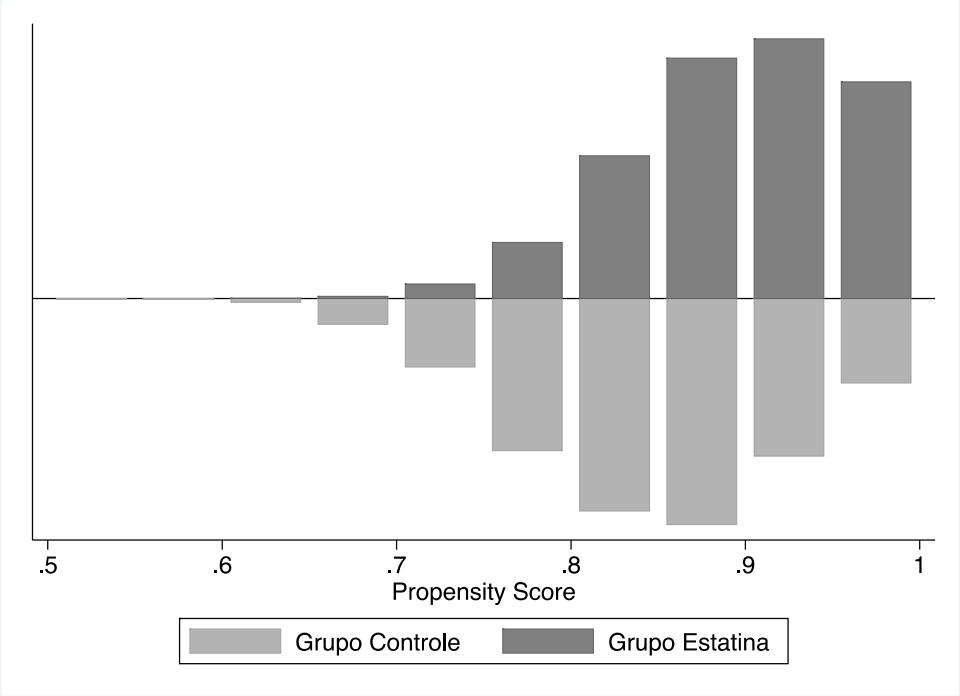


Figura 13 - Distribuição dos escores de propensão obtidos na base de avaliação econômica separados por grupo (GE e GC).

O pareamento por escore de propensão foi obtido após 8 blocos de construção para eliminar as diferenças significativas entre as variáveis de interesse, a Tabela 19 apresenta os valores destas variáveis pré e pós-pareamento, neste momento, o modelo de pareamento incluiu as categorias de usuários (prevalentes e incidente) e não usuários. O escore de propensão manteve a mesma distribuição para o GE, GEP e GEI.

Tabela 19 - Valores médios das variáveis que sofreram ajustes após pareamento por escore de propensão, e percentual de viés atribuído à variável antes e após o pareamento.

Variável	GC (1050)	GE*(1050)	GE **(1050)	% Viés	p
Sexo Feminino (%)					
Não Pareado	49	60	59	18,1	0,0001
Pareado	60	60	60	1,9	0,181
Taxa de Posse IV (%)					
Não Pareado	-	73,54	70,05	13,5	-
Pareado	-	80,06	82,08	0,8	-
Idade (anos)					
Não Pareado	61,29±15,1	62,28±14,3	61,87±13,7	12,5	0,0001
Pareado	62,29±14,8	62,98±15	62,09±14,5	2,1	0,095
Seguimento (m)					
Não Pareado	43,97±30,1	63,51±31,3	59,1±30,9	60,5	0,0001
Pareado	62,76±29,8	63,51±29,7	62,8±29,8	2,5	0,1
Diabetes (%)					
Não Pareado	25,1	46,1	45,9	72,1	0,0001
Pareado	24,2	24,2	23,9	3,1	0,08
CT (mg/dl)					
Não Pareado	176,09±45	168,41±44	177,00±45	25	0,0001
Pareado	169,14±46	169,28±47	169,99±46	2,1	0,98
LDL (mg/dl)					
Não Pareado	105,86±40	96,68±41	107,9±44	17	0,0001
Pareado	105,94±44	105,78±45	106,8±43	3,2	0,96
HDL (mg/dl)					
Não Pareado	44,97±11	42,8±13	42,0±11	31	0,0001
Pareado	38,76±12	37,5±12	39,8±11	1,7	0,46

GE* = Usuários de estatinas prevalentes; GE** = Usuários de estatinas incidentes

4.5 Efetividade das estatinas na mortalidade por todas as causas

A efetividade das estatinas na base MTC foi avaliada pela amostra pareada do escore de propensão em dois estágios, sem a análise de imputação múltipla e com a análise de imputação múltipla. Na análise sem imputação múltipla, o efeito do tratamento com estatinas na MTC resultou em uma redução de 9% na taxa de risco de mortalidade favorável ao grupo estatina (HR: 0,91 IC95% 0,88;0,94), p<0,0001). Na análise sem imputação

múltipla, foram considerados as variáveis idade, sexo, tempo de seguimento, diabetes, no entanto, as variáveis colesterol total, HDL e LDL foram excluídas do modelo, pois o modelo não encontra pares similares com estas variáveis presentes, devido ao número de dados ausentes, não sendo possível atingir balanço de covariáveis.

Após a imputação múltipla, porém, agora considerando todas as variáveis para o pareamento pelo escore de propensão, o efeito do tratamento com estatinas na mortalidade por todas as causas, considerando os usuários incidentes e prevalentes, permanece significante, porém, com um efeito menor, 0,8% de redução na taxa de risco de MTC (HR: 0,992 IC 95% 0,985 - 0,9992), p = 0,029). Na análise de usuários prevalentes isoladamente, a taxa de risco de MTC não foi significantemente menor comparado ao GC (HR: 0,999 IC 95% 0,990 - 1,05), p = 0.12.

Na análise de subgrupo, após a imputação múltipla, o efeito do tratamento com estatinas na mortalidade por todas as causas, somente para o grupo de pacientes classificados como usuários incidentes, é possível observar um efeito maior das estatinas, (HR: 0,90 IC 95% 0,85 - 0,96), p<0,0001, quando comparado ao grupo não usuários de estatinas. A Tabela 20 resume a redução de MTC por grupo de usuários.

Tabela 20 - Resultados da efetividade das estatinas *versus* não estatinas em diferentes categorias de usuários de estatinas.

Perfil de Usuário	Redução de MTC
Grupo estatinas (todos)	0,8%
Grupo estatinas prevalentes	--
Grupo estatinas incidentes	10%

O risco de mortalidade também foi analisado pelo HR obtido por Cox regression, o HR (Figura 14) para estatinas ajustada para as mesmas variáveis do modelo de escore de propensão de 0,24 (IC 95% 0,13 - 0,44, p<0,0001), com a base não pareada, sem inserir o valor do escore de propensão no modelo.

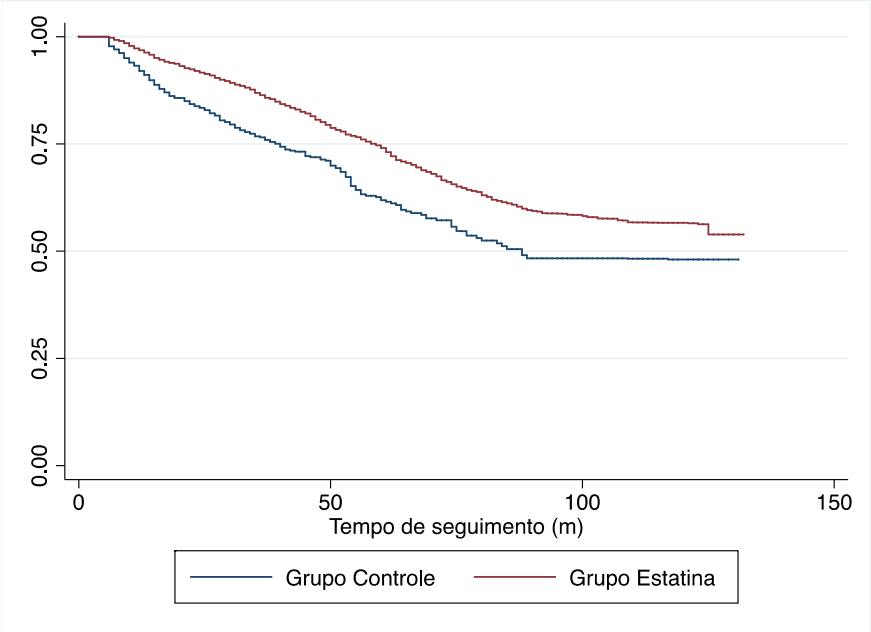


Figura 14 - Curva de sobrevida demonstrando o valor da função hazard para os GE e GC na base de dados não pareada.

4.6 Análise de custo-efetividade do caso base

Os resultados do caso base estão apresentados na Tabela 21. A estratégia sem uso de estatina foi mais barata em R$294,14 no custo médio depois de 20 anos, porém, com menos efetividade em termos de QALY em 0,05. Na relação de custo-efetividade incremental, as estatinas resultaram em uma relação não dominante, porém, dentro do limiar de disponibilidade de pagamento utilizado de 1 PIB/capita.

Os eventos cardiovasculares, como esperado, dadas as probabilidades extraídas da literatura, resultaram em resultados favoráveis às estatinas, com uma redução de risco de 15% para os usuários de estatinas. Na análise de eventos cardiovasculares, não foi aplicado desconto nem nos custos nem na efetividade, uma vez que a medida de efetividade se torna a ocorrência ou não de evento, e não faz sentido aplicar a taxa de desconto somente no numerador.

A análise de custo-utilidade e custo-efetividade de subgrupo, no qual foi considerada a efetividade das estatinas na redução da MTC, extraídas da análise de escore pareado, somente com os usuários classificados como incidentes, está apresentada nas tabela 22. A estratégia sem uso de estatina

foi mais barata em R$1.725,41 no custo médio depois de 20 anos, porém, com menos efetividade em termos de QALY em 0,23, ou 4,6 vezes maior que o caso base. Na relação de custo-efetividade incremental, as estatinas resultaram em uma relação não dominante, porém, dentro do limiar de disponibilidade de pagamento utilizado de 1 PIB/capita.

Os eventos cardiovasculares, como esperado, dadas as probabilidades extraídas da literatura, resultaram em resultados favoráveis às estatinas, com uma redução de risco de 16% para os usuários de estatinas. Na análise de eventos cardiovasculares, não foi aplicado desconto nem nos custos nem na efetividade, uma vez que a medida de efetividade se torna a ocorrência ou não de evento, e não faz sentido aplicar a taxa de desconto somente no numerador.

Tabela 21 - Análise de custo-utilidade para as estatinas *versus* não estatinas no cenário do caso base, Parte I.

Tratamento	Custo (R$)	Efetividade (QALY)	RCEI (R$/QALY)	Proporção de Óbitos (%)
Grupo-Controle	41.395,15	5,13	-	50,3
Grupo Estatina	41.689,30	5,18	5.846,10	50,2

Todos os dados correspondem a um horizonte temporal de 20 anos, com taxa de desconto de 5% nos custos, anos de vida e QALYs. QALYs = ano de vida ajustado para qualidade. RCEI = relação de custo-efetividade incremental. Simulação de Monte Carlo com 1 milhão de trials.

Análise de custo-utilidade para as estatinas versus não estatinas no cenário do caso base, Parte II.

Tratamento	Proporção de eventos CV(%)	RR*	RCEI (R$/Evento CV Evitado)	Proporção de RM (%)	Proporção de ATC (%)	Proporção de IAMNF (%)	Proporção de AVENF (%)
Grupo-Controle	35,8	-	-	7,15	10,31	8,61	9,77
Grupo Estatina	30,4	0,85	55.051,90	5,66	8,75	6,77	9,29

Todos os dados correspondem a um horizonte temporal de 20 anos, sem aplicação da taxa de desconto nesta análise. Simulação de Monte Carlo com 1 milhão de trials. * RR: Risco Relativo de Eventos Cardiovasculares.

Tabela 22 - Análise de custo-utilidade e custo-efetividade para as estatinas *versus* não estatinas na análise de subgrupo de usuários incidentes de estatinas - Parte I.

Tratamento	Custo (R$)	Efetividade (QALY)	RCEI (R$/QALY)	Proporção de Óbitos (%)
Grupo-Controle	41.417,78	5,14		53
Grupo Estatina	43.143,19	5,37	7.275,61	50

Todos os dados correspondem a um horizonte temporal de 20 anos, com taxa de desconto de 5% nos custos, anos de vida e QALYs. QALYs = ano de vida ajustado para qualidade. RCEI = relação de custo-efetividade incremental. Simulação de Monte Carlo com 1 milhão de trials.

Análise de custo-utilidade e custo-efetividade para as estatinas *versus* não estatinas na análise de subgrupo de usuários incidentes de estatinas - Parte II.

Tratamento	Proporção de eventos CV(%)	RR*	RCEI (R$/Evento CV Evitado)	Proporção de RM (%)	Proporção de ATC (%)	Proporção de IAMNF (%)	Proporção de AVENF (%)
Grupo- Controle	35,92	-		7,15	10,35	8,66	9,75
Grupo Estatina	30,45	0,84	31.539,66	5,63	8,77	6,78	9,26

Todos os dados correspondem a um horizonte temporal de 20 anos, sem aplicação da taxa de desconto nesta análise. Simulação de Monte Carlo com 1 milhão de trials. * RR: Risco Relativo de Eventos Cardiovasculares.

4.7 Análise de sensibilidade e validação do modelo

Na análise de sensibilidade univariada, foi realizada uma análise de tornado (Figura 15) que variou os elementos de custos e efetividade conforme descrito no método. É possível identificar que a variação no custo anual do tratamento com as estatinas é o item mais sensível à modificação do valor estimado da RCEI.

As demais variações relevantes são o valor basal de utilidade, o risco relativo de MTC e o custo anual de manutenção da prevenção secundária, excluindo os custos com estatinas.

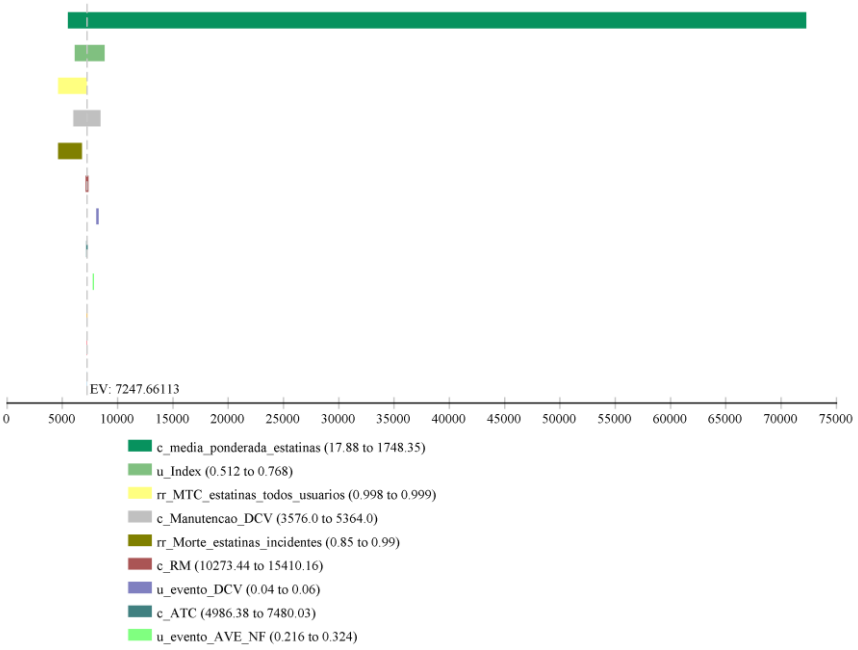


Figura 15 - Análise univariada de tornado, comparando o impacto das variações das variáveis de custos e efetividade na RCEI.

Na análise de sensibilidade probabilística (PSA) por microssimulação, na qual o modelo varia todos os elementos de custos e efetividade ao mesmo tempo, podemos observar, na figura 16, a distribuição dos valores da RCEI na comparação entre estatinas e não estatinas, com valores se situando entre situação de dominância (RCEI abaixo de R$0,00) e R$ 8.000,00 por QALY.

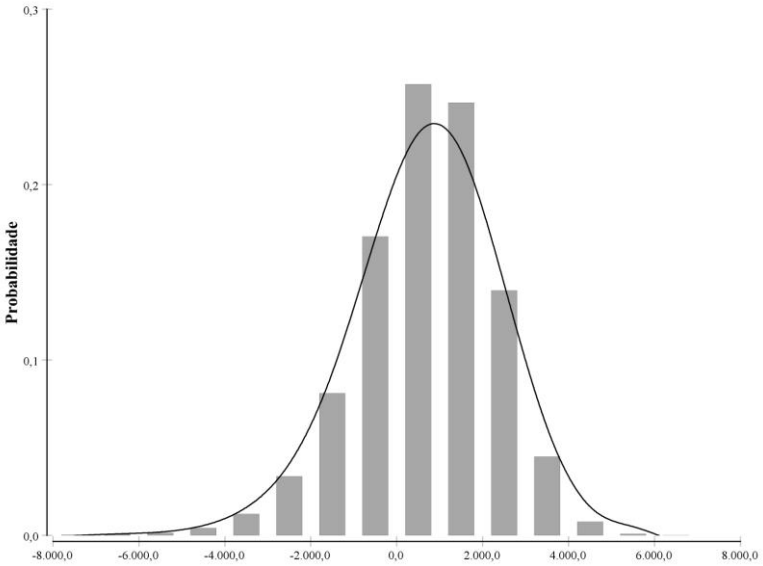


Figura 16 - Simulação de Monte Carlo de Segunda Ordem, distribuição de probabilidades de RCEI, estatinas *versus* não estatinas.

A Figura 17 demonstra o gráfico de dispersão (*scatterplots*), em que podemos ver que todos os pontos estão abaixo do limiar de custo-efetividade estabelecido de R$24.000 por QALY. Ao analisar um potencial quadro de dominância, 40,3% dos pontos se encontram abaixo do limiar de R$0,00 por QALY.

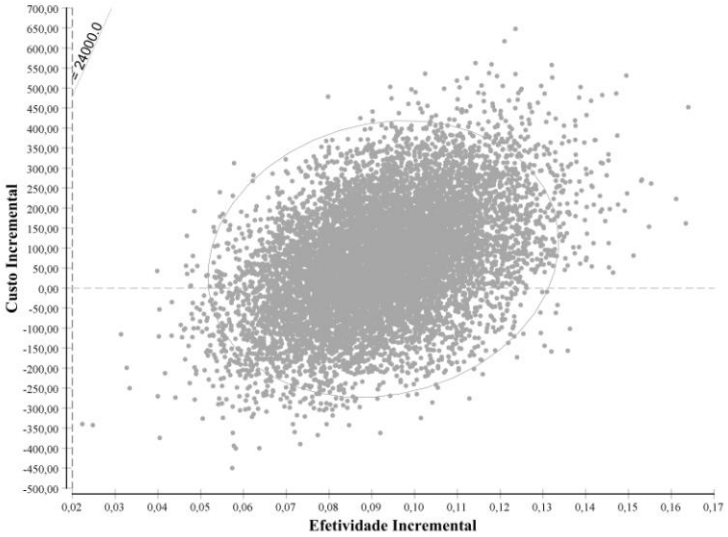


Figura 17 - Simulação de Monte Carlo de Segunda Ordem na comparação entre estatinas *versus* não estatinas, com limiares de disposição a pagar entre R$ 0 e R$24.000,00 por QALY.

Finalmente, na Figura 18, vemos a curva de aceitabilidade de custo-efetividade, com limiares até os R$24.000,00 por QALY. A partir de limiares acima de R$4.500,00 por QALY, as estatinas têm 100% de probabilidade de ser a estratégia de escolha.

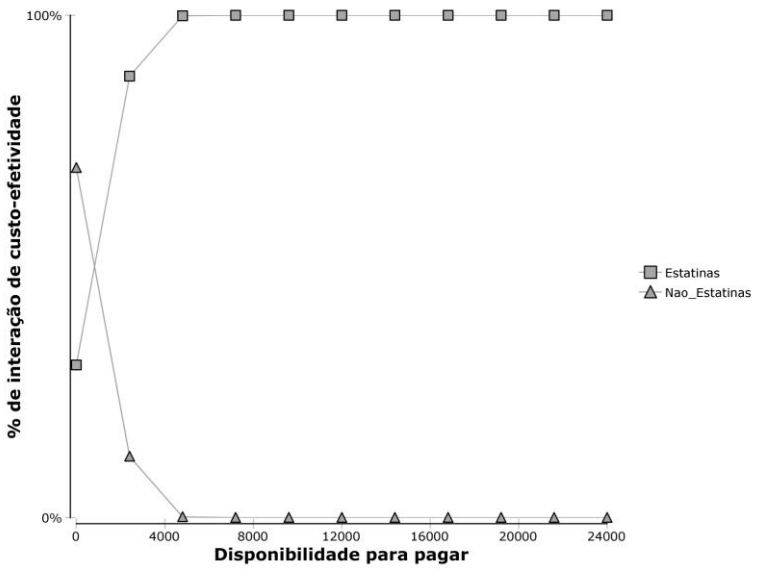


Figura 18 - Curva de aceitabilidade de custo-efetividade, com limiar de disposição a pagar entre R$ 0 e R$24.000,00 por QALY.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Neste estudo, avaliamos as relações de custo-efetividade mensurada em R$ por ano de vida ajustado para qualidade a partir de dados de efetividade de mundo real, na perspectiva do SUS, comparando as estratégias de uso das estatinas *versus* não estatinas, na prevenção secundária de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Os resultados demonstraram uma RCEI bem abaixo do limiar de disponibilidade a pagar definido, considerando as estatinas como uma estratégia muito custo-efetiva. Estes resultados foram consistentes após as avaliações de sensibilidade de Monte Carlo de segunda ordem, no qual a estratégia do uso de estatinas foi a opção mais custo-efetiva nos cenários simulados, com probabilidade de, em 100% das vezes, estar abaixo do limiar estipulado.

O fator mais relevante na análise foi o custo médio do tratamento anual com as estatinas. Como definimos, a efetividade das estatinas extraídas a partir de dados de mundo real, consideramos o perfil do uso de estatinas encontrados na base de dados de registro assistencial utilizada. Como as estatinas predominantes eram consideradas de baixa ou moderada intensidade, a composição do custo anual do tratamento foi baseada na média ponderada dos preços das estatinas. No Brasil, pela política nacional de genéricos, o governo compra estatinas a preços muito baixos, permitindo uma favorável relação de custo-efetividade. No entanto, na análise de sensibilidade, ao considerar a variação de preços do tratamento anual, até os preços máximos do varejo, a RCEI chegou a R$75.000,00 por QALY, superior ao limite de disponibilidade para pagar estabelecido nesta análise.

A OMS sugere o uso de três vezes o PIB *per capita* em países de renda média[98], como o Brasil. Neste cenário, as estatinas estariam dentro destes limiares de disponibilidade para pagar, mesmo com os preços mais elevados do varejo. O Brasil não possui um limiar de disposição a pagar oficial, mas um estudo identificou que os limiares da OMS são cientificamente aceitos no Brasil[100].

Na análise de subgrupo, no qual o impacto das estatinas na MTC foi avaliado considerando apenas a efetividade nos usuários definidos como incidentes, a RCEI foi de R$7.275,61 por QALY, mais elevada que os R$5.846,10 por QALY observado no caso base. Os cenários não foram comparados entre si, pois o comparador sempre foi o não uso de estatinas, no entanto, como no grupo de usuários incidentes, a MTC foi menor, com menos mortes no período modelado, embora exista um ganho de efetividade mensurada por QALY superior ao do caso base, o aumento de custos atrelado ao uso mais prolongado da medicação (menos mortes) foi maior e o fator determinante de uma RCEI superior. O custo por evento evitado foi inferior a R$60.000,00, similar ao resultado observado por Araújo *et al*. (2011)[25].

Inúmeros estudos avaliaram o custo-efetividade das estatinas[78] e também observaram RCEI muito favoráveis às estatinas, no entanto, a maioria deles baseados em um único ECR e não em meta-análise robusta para determinação da efetividade de desfechos intermediários. A grande parte destes estudos avaliou a RCEI baseados em custos de tratamentos sem a existência de políticas de genéricos e sem a ponderação de um *mix* de terapias disponíveis, como encontrados no mundo real. Os dados de QALY são também extraídos de populações diversas, geralmente, sem uma representatividade local.

Avaliando o cenário Brasileiro, identificamos 3 estudos que avaliaram o custo-efetividade das estatinas, um estudo[25] avaliou a relação custo-efetividade da atorvastatina 10 mg e da sinvastatina 40 mg na prevenção secundária e que descreveu o domínio da sinvastatina tanto sobre nenhum tratamento como sobre tratamento com atorvastatina, mas a determinação da efetividade de forma não sistematizada é uma limitação do estudo. Ribeiro *et al*. (2015), [27] desenvolveram um robusto modelo de Markov de microssimulação avaliando o custo-efetividade das estatinas em diferentes doses, na perspectiva do SUS, na prevenção primária, e observou a relação mais custo-efetiva nas doses moderadas com RCEI inferior a 1 PIB *per capita*. Em outro estudo[26], modelou o custo-efetividade da atorvastatina e da rosuvastatina no cenário brasileiro, porém, com restrições metodológicas na composição de custos diretos, e utilizando as medidas de QALY basal da população dos Estados Unidos da América.

O nosso estudo avaliou, também, o impacto da definição de usuários de estatinas na efetividade desse, a partir de dados de mundo real e seu impacto na RCEI, e demonstrou que o critério de definição de usuário (incidente ou prevalente) altera a efetividade do tratamento e, por consequência, sua RCEI.

Nosso estudo possui características únicas, pois avaliou o custo-utilidade das estatinas no Brasil a partir de dados de mundo real e de medidas basal de utilidade extraídas de população local e semelhante ao caso-base. Se considerarmos avaliações econômicas completas das estatinas na prevenção secundária, com dados de QALY de relevância local e desfechos clínicos, a partir de banco de dados de registro assistencial, com os ajustes metodológicos necessários para os estudos observacionais (tratamento de dados ausentes, usuários incidentes, escore de propensão, validação com *linkage* de bases e medida de adesão), nosso estudo continua com características únicas na literatura internacional.

As avaliações de custo-efetividade a partir de dados de efetividade extraídos de bases de dados de registro assistencial ou estudos observacionais com estatinas na prevenção primária são frequentes na literatura[85,101-104], mas escassos na prevenção secundária.

Os modelos de custo-efetividade das estatinas na prevenção secundária publicados foram desenvolvidos com predomínio de modelos de Markov de coorte[78], dos quais apenas 3 estudos utilizaram um horizonte temporal de tempo de vida, enquanto os demais predominaram horizontes temporais de 10 anos, com uma média de 12 anos. Nosso estudo optou pelo modelo de Markov de microssimulação, pois apresenta menos variabilidade, e permite uma análise de sensibilidade probabilística e multivariada[105].

O horizonte temporal é outro fator de relevante escolha, embora a diretriz de avaliação econômica recomenda o tempo de vida como preferencial[106], estudos com estatinas demonstram que o tempo de seguimento com dados relevante é ao redor de 15 anos[57]. Como a modelagem com extrapolação de efeito contínuo ao longo do tempo de vida pode trazer implicações metodológicas[107], optamos por restringir o horizonte temporal a 20 anos, decisão validada pela comparação do risco de MTC após 20 anos com a tábua de mortalidade do IBGE.

A metodologia aplicada na definição das medidas de utilidade é determinante no resultado na composição de uma medida de QALY, na extração de dados de literatura, é necessário considerar os diferentes métodos de valoração e mensuração, que, mesmo após meta-análise e meta-regressão, apresentam grande variação[108]. A recomendação das diretrizes é sempre considerar o cenário local, a similaridade de perfil populacional, e o método de definição, devido à heterogeneidade de medidas[109], selecionamos dados basais de qualidade de vida de uma população do mesmo centro de tratamento, com perfil demográfico muito semelhante e utilizamos de método validado para a extração de medidas de utility[92]. A análise de sensibilidade univariada demonstrou um impacto relevante da variação do nível basal de utilidade, o que fortalece uma seleção de valor aplicável à população estudada.

Optamos por utilizar um modelo de redução fixa de risco e não um modelo que levou em consideração o nível de redução do LDL-c, a escolha deste modelo foi em primeiro lugar, pois há evidências que não existem diferenças em modelar das duas formas[81], e segundo, pois o risco foi extraído do modelo geral com dados de vida real da MTC, independente dos níveis de LDL-c.

A base de dados registrou apenas a prescrição de estatinas classificadas como de baixa e moderada intensidade, existe robusta evidência que a intensidade das estatinas não influencia a MTC e que a influência nos desfechos não fatais só ocorre com as estatinas de alta intensidade[110], motivo pelo qual não foi necessário ajustar nenhum efeito de risco pelo tipo de estatina utilizada pelos pacientes presentes na base.

Nossos resultados também exploraram a efetividade isolada das estatinas na MTC a partir de dados de vida real, avaliando o impacto do critério utilizado para definir o perfil de usuários (incidentes ou prevalentes). Os usuários de estatinas demonstraram uma menor MTC em todas as avaliações, porém, com relevante modificação dependo do modelo de análise utilizado.

Os usuários classificados com incidentes demonstraram uma redução de mortalidade mais de 10 vezes superior a todos os usuários, comparados aos não usuários de estatinas, enquanto os usuários prevalentes isoladamente não demonstraram uma MTC menor do que o grupo de não usuários de estatinas.

As avaliações da efetividade das estatinas, sem a análise de custos, a partir de registro de dados assistenciais ou estudos observacionais, são muito comuns na literatura, com publicações em diferentes cenários e características populacionais[111-122].

Recente atenção têm sido dada à definição do tipo de usuário do tratamento, e a seu impacto no viés de seleção dos pacientes de estudos observacionais[12]. As variações desta seleção foram, inicialmente, destacadas na investigação da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre o risco de eventos cardiovasculares, dois estudos[123,124] observacionais sugeriram um efeito protetor da TRH comparando usuários prevalentes contra não usuários, no entanto, um robusto ensaio clínico[125] na sequência evidenciou o oposto. Uma reanálise dos estudos observacionais prévios identificou o viés de incluir usuários prevalentes, alterando de forma significativa os resultados, sinalizando sobre o risco de incluir usuários prevalentes em uma análise observacional[71].

Tal interferência foi observada na meta-análise realizada por Danaei *et al*., (2012)[12] que investigaram o viés da inclusão de usuários prevalentes na investigação da efetividade das estatinas na prevenção secundária de eventos fatais. Os autores observaram que a variabilidade da redução de risco era muito mais expressiva e superestimada nos pacientes prevalentes dos que os não prevalentes, no entanto, os próprios autores ressaltaram que ainda faltam informações comparando usuários incidentes, prevalentes e não usuários de maneira separada, como realizamos em nosso estudo.

Outros elementos são essenciais para o controle de viés em estudos observacionais, paralelos à seleção de usuários incidentes, Stuart B *et al*. (2014)[126] investigaram os elementos metodológicos para avaliar a economia de custos com o uso de estatinas em beneficiários do sistema *Medicare* em usuários incidentes. Sete passos de ajustes de variáveis confundidoras foram avaliados no modelo, e os dois elementos determinantes foram a utilização de ajuste por escore de propensão, seguido de cálculo do método de diferenças das diferenças, incluindo a variável de aderência à medicação somada as variáveis estáticas e dinâmicas de composição do risco basal, exatamente como realizado por nosso estudo.

A importância de utilizar métodos de ajustes robustos em estudos observacionais de doenças cardiovasculares, especialmente para a investigação de mortalidade de médio e longo prazo, já foi descrito[17], garantindo interpretações similares à de ECR. O componente observacional do nosso estudo demonstrou uma redução de MTC de 10% nos usuários incidentes, relativamente menor que as descritas nos estudos observacionais[12], no entanto, muito semelhante à observada nos ECR[11,53]. Quando analisamos alguns fatores, podemos entender a observação desta diferença em relação aos estudos observacionais, mas a similaridade do resultado com os ECRs.

Os dois primeiros aspectos estão no tratamento de dados ausentes associados ao escore de propensão, de indispensável presença nos estudos observacionais, especialmente no que se refere aos dados basais do perfil lipídico. Jorgensen NW *et al*. (2013)[73] investigaram como tornar um modelo de investigação da efetividade de estatinas a partir de dados de mundo real mais robusto, e concluíram que dois elementos são elementares, o tratamento de dados ausentes basais do perfil lipídico de usuários incidentes com técnicas de imputação múltipla e a análise de escore de propensão para posterior pareamento. Neste modelo, 26 variáveis foram utilizadas para o cálculo do escore de propensão.

O número de variáveis utilizadas para o cálculo do escore de propensão é relevante, embora não exista um número mágico, o maior número de variáveis relevantes para modificar a chance de um paciente ter sido submetido ao tratamento deve ser utilizado[17]. Nosso estudo utilizou 14 variáveis de ajustes, diretamente relacionadas ao risco basal, covariáveis relevantes ou indicadores de assistência e aderência ao tratamento.

O terceiro elemento envolve o método de validação de mortes, a maioria dos estudos observacionais não realiza dupla validação de mortes, utilizando de técnicas de *linkage* entre banco de dados, especialmente base de dados nacionais e única para o registro de um evento fatal.

O último elemento a ser discutido é a aderência terapêutica, a taxa de posse da medicação é reconhecidamente um bom indicador da aderência terapêutica a uma medicação[91]. Uma meta-análise de 376.112 pacientes avaliou à aderência terapêutica para a prevenção de doenças

cardiovasculares, o estudo evidenciou que a aderência terapêutica às estatinas na prevenção secundária foi de 76%, avaliando ECRs[127]. Nosso estudo pareou pacientes com predomínio de taxa de posse das estatinas superior a 75%, o que também pode explicar a semelhança de redução de MTC nos usuários incidentes com os ECRs.

O presente estudo possui limitações, nas quais podemos citar:

1. Embora desenvolvemos um modelo de microssimulação, a indisponibilidade de dados de risco individualizados não permitiu uma modelagem baseada em risco individual.
2. O modelo não avaliou o impacto de eventos adversos pelo uso das estatinas e não foi possível separar a mortalidade cardiovascular da MTC.
3. As pesquisas em banco de dados secundários estão sujeitas a erros de registro na base, baixa qualidade da coleta das informações e, portanto, possíveis de sofrer de viés de seleção.
4. As medidas de efetividade escolhidas para o modelo foi a de utilidade (QALY), calculadas a partir de métodos validados, porém, não de maneira direta, o que pode influenciar os resultados da avaliação econômica. Porém, entendemos que esta estratégia, por utilizar dados de uma população muito similar, não pode ser inferior à subtração de dados de utilidades de outros países, com outras culturas e valores.
5. O pareamento por escore de propensão, geralmente, é realizado com um número de controles muito superior ao grupo de tratados, como as estatinas, são drogas difundidas há duas décadas, e, em um centro especializado de cardiologia, o número de pacientes classificados como não usuários de estatinas, após todos os filtros de qualidade aplicados, foi inferior ao de tratados, o que compromete o número de variáveis que podem sem imputadas no modelo, porém, o modelo apresentou equilíbrio de escores de propensão para as variáveis consideradas críticas.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

O presente estudo, após a análise proposta, pode concluir que:

1. As estatinas para a prevenção secundária são drogas custo-efetivas dentro do limiar estabelecido de 1 PIB *per capita*, sendo o custo anual de tratamento da droga a variável mais sensível na análise univariada.
2. A magnitude do efeito da estatina para a redução de mortalidade por todas as causas obtidas por dados observacionais ajustados para valores ausentes e escore de propensão é similar à magnitude observada em meta-análises de ensaios clínicos, se excluídos os usuários prevalentes.
3. A seleção do perfil de usuário altera a efetividade da MTC e, por consequência, a RCEI do tratamento, sugerindo que estudos de economia da saúde que se utilizam de dados de efetividade do mundo real devem considerar a possibilidade de excluir os usuários prevalentes.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 Anexo A - Declaração do parecer consubstanciado da comissão científica do InCor-HCFMUSP

INSTITUTO DO CORAÇÃO – HC - FMUSP	Comissão Científica

PARECER CONSUBSTANCIADO DA COMISSÃO CIENTÍFICA

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

SDC: 3880/13/005
On Line:
Título da Pesquisa: Uso de estatinas em pacientes com doença isquêmica do coração: análise de custo-efetividade.

Pesquisador: Moacir C. Nobre

(Sr. Ad hoc é obrigatório o preenchimento de todos os itens que seguem, retornando este parecer à Secretaria da Comissão Científica, no prazo máximo de 10 dias).

Apresentação do projeto:
Objetivo da Pesquisa: Analisar o custo-efetividade do uso de estatinas em pacientes com doença isquêmica do coração atendidos em nosso meio.

Avaliação de Riscos e Benefícios: Trata-se de estudo em que será feita revisão sistemática e metanálise de dados disponíveis na literatura. Posteriormente será desenvolvido modelo de decisão sobre custos e eficácia baseado na realidade nacional usando dados do serviço de atendimento de pacientes do InCor HCFMUSP (SI3). O mesmo não envolve diretamente pacientes nem animais de experimentação, logo não incorre em riscos. O benefício virá de um possível melhor gastos de recursos para compra de medicamentos hipolipemiantes derivado do modelo a ser desenvolvido.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: adequada e interessante podendo ajudar a melhor gasto de recursos com hipolipeminates disponíveis em nosso meio.

Considerações sobre o TCLE: não se aplica

Recomendações: aprovar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto com base científica adequada sem pendencias ou restrições.

Observações Complementares: não há

Resultado:

[X] **Aprovado** [ ] **Recusado** [ ] **Devolver ao Pesquisador**

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. *Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020.* World Health Organization; 2013. [cited 2015 May 5] Disponível em : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf

2. Ministério da Saúde. *Óbitos por causas evitáveis de 5 a 74 anos* - Brasil - Dados preliminares - IX Doenças do Aparelho Circulatório [Internet]. tabnet.datasus.gov.br. [cited 2015 Apr 3]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/pevitb10uf.def

3. Ministério da Saúde. *Procedimentos hospitalares do SUS* - por local de internação - São Paulo [Internet]. tabnet.datasus.gov.br. [cited 2015 Apr 3].Disponível em:http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qisp.def

4. Report of the Adult Treatment Panel III: the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines on the detection, evaluation and treatment of elevated cholesterol in adults. *Cardiol Clin*. 2003 Aug;21(3):393–8.

5. Heart Protection Study Collaborative. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized controlled trial. *The Lancet.* 2002 Jun 6;360:7–21.

6. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III39–43.

7. Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 10;20(8):1198–215.

8. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2012 Jun 25;172(12):909–19.

9. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2013 Aug;20(2013):204748731.

10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, *et al*. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct;366(9493):1267–78.

11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, *et al*. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet. 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.

12. Danaei G, Tavakkoli M, Hernán MA. Bias in Observational Studies of Prevalent Users: Lessons for Comparative Effectiveness Research From a Meta-Analysis of Statins. *Am J Epidemiol*. 2012;175(4):250–62.

13. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, *et al*. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation*. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45.

14. Brooks JM, Cook EA, Chapman CG, Kulchaitanaroaj P, Chrischilles EA, Welch S, *et al*. Geographic variation in statin use for complex acute myocardial infarction patients: evidence of effective care? *Med Care.* 2014 Mar;52 Suppl 3:S37–44.

15. Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the Randomized Clinical Trial: The Role of Effectiveness Studies in Evaluating Cardiovascular Therapies. *Circulation*. 2008 Sep 16;118(12):1294–303.

16. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res.* 2011 May;46(3):399–424.

17. Dahabreh IJ, Sheldrick RC, Paulus JK, Chung M, Varvarigou V, Jafri H, *et al*. Do observational studies using propensity score methods agree with randomized trials? A systematic comparison of studies on acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(15):1893–901.

18. PhD CDM, PharmD GBRP, PhD AK, MD MJK. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin treatment in high-risk patients compared with usual care in a postgeneric statin market: economic analysis of the Aggressive Lipid-lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) study. *Clin Ther*. 2008;30 Pt 2(Part 2):2204–16.

19. Scuffham PA, Kosa J. The cost-effectiveness of fluvastatin in Hungary following successful percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2006 Aug;20(4):309–17.

20. Ademi Z, Reid CM, Hollingsworth B, Stoelwinder J, Steg PG, Bhatt DL, *et al*. Cost-effectiveness of optimizing use of statins in Australia: using outpatient data from the REACH Registry. *Clin Ther*. 2011 Oct;33(10):1456–65.

21. Keiding H, Hildebrandt P, Alemao E, Davies GM. [Cost effectiveness in the Danish health care of ezetemibe co-administration compared to simvastatin]. *Ugeskr Laeger*. 2008 Jun;170(26-32):2323–6.

22. Chau J, Cheung BM, McGhee SM, Lauder IJ, Lau CP, Kumana CR. Cost-effectiveness analysis of applying the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study protocol in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2001 Dec;7(4):360–8.

23. Barry M, Heerey A. Cost effectiveness of statins for the secondary prevention of coronary heart disease in Ireland. *Ir Med J*. 2002 May;95(5):133–5.

24. Catalá-López F, Sanfélix-Gimeno G, Ridao M, Peiró S. When are statins cost-effective in cardiovascular prevention? A systematic review of sponsorship bias and conclusions in economic evaluations of statins. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69462.

25. Araujo DV, Ribeiro de Souza CP, Bahia LR, Rey HCV, Santos Junior Dos B, Tura BR, *et al*. Analysis of cost-effectiveness of simvastatin versus atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular events within the Brazilian public healthcare system. *Value Health*. 2011 Jul;14(5 Suppl 1):S29–32.

26. Mould-Quevedo JF, Gutiérrez-Ardila MV, Molina JEO, Pinsky B, Zea NV. Cost-Effectiveness Analysis of Atorvastatin versus Rosuvastatin in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Populations in Brazil and Columbia. *Value in Health Regional Issues*. Elsevier; 2014;5:48–57.

27. Ribeiro RA, Duncan BB, Ziegelmann PK, Stella SF, Vieira JLDC, Restelatto LMF, *et al*. Cost-effectiveness of high, moderate and low-dose statins in the prevention of vascular events in the brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Jan;104(1):32–44.

28. Neumann PJ, Thorat T, Shi J, Saret CJ, Cohen JT. The changing face of the cost-utility literature, 1990-2012. *Value in Health.* 2015 Mar;18(2):271–7.

29. Adler MD. QALYs and policy evaluation: a new perspective. *Yale J Health Policy Law Ethics*. 2006;6(1):1–92.

30. Oremus M, Tarride J-E, Clayton N, Raina P. Health utility scores in Alzheimer's disease: differences based on calculation with American and Canadian preference weights. *Value in Health*. 2014 Jan;17(1):77–83.

31. Smith MD, Drummond M, Brixner D. Moving the QALY forward: rationale for change. *Value in Health*. 2009 Mar;12 Suppl 1:S1–4.

32. Brown MS, Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Sci Am.* 1984 Nov;251(5):58–66.

33. Mikhailidis DP, Wierzbicki AS. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin. *Informa UK Ltd UK*; 2002;18(4):215–9.

34. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, *et al*. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 Nov 23;360(9346):1623–30.

35. Nakagawa T, Kobayashi T, Awata N, Sato S, Reiber JHC, Nakajima H, *et al*. Randomized, controlled trial of secondary prevention of coronary sclerosis in normocholesterolemic patients using pravastatin: final 5-year angiographic follow-up of the Prevention of Coronary Sclerosis (PCS) study. *International Journal of Cardiology.* 2004 Oct;97(1):107–14.

36. Cai R, Yuan Y, Zhou Y, Xia W, Wang P, Sun H, *et al*. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104922.

37. Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur J Biochem.* 1977 Jul;77(1):31–6.

38. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Jul;2(7):517–26.

39. Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Lees RS, Stein EA, Tobert JA, *et al*. Lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. A multicenter study. *Ann Intern Med.* 1987 Nov;107(5):609–15.

40. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994 Nov 19;344(8934):1383–9.

41. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J, *et al*. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*. 1996 Oct 14;156(18):2085–92.

42. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, *et al*. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Nov 16;333(20):1301–7.

43. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, *et al*. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996 Oct 3;335(14):1001–9.

44. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5;339(19):1349–57.

45. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun;326(7404):1423.

46. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J-C, *et al*. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005 Apr 7;352(14):1425–35.

47. Group SOTEOARICAHSC. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2010 Nov 13;376(9753):1658–69.

48. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME. Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1133–9.

49. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, *et al*. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1495–504.

50. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, *et al*. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation*. 2007 Feb 13;115(6):700–7.

51. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, *et al*. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD004816.

52. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, *et al*. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov;376(9753):1670–81.

53. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, *et al*. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011 Feb;104(2):109–24.

54. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015 Mar;8(2):201–10.

55. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, *et al*. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195–207.

56. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al*. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149–58.

57. Lv H-L, Jin D-M, Liu M, Liu Y-M, Wang J-F, Geng D-F. Long-term efficacy and safety of statin treatment beyond six years: a meta-analysis of randomized controlled trials with extended follow-up. *Pharmacol Res.* 2014 Mar;81:64–73.

58. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003 Apr;289(13):1681–90.

59. Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Leffell MS, *et al*. Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Aug;64(8):1233–7.

60. Hubal MJ, Reich KA, De Biase A, Bilbie C, Clarkson PM, Hoffman EP, *et al*. Transcriptional deficits in oxidative phosphorylation with statin myopathy. *Muscle Nerve.* 2011 Sep;44(3):393–401.

61. Galtier F, Mura T, Raynaud de Mauverger E, Chevassus H, Farret A, Gagnol J-P, *et al*. Effect of a high dose of simvastatin on muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling in healthy volunteers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012 Sep;263(3):281–6.

62. Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, Hillaire-Buys D, Raynaud de Mauverger E, Lacampagne A, *et al*. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012 Mar;259(2):263–8.

63. Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M, Hansen CN, Bang LE, Bundgaard H, *et al*. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan;61(1):44–53.

64. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, Barron AJ, Francis DP. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014 Apr;21(4):464–74.

65. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):720-32.

66. Singal AG, Higgins PDR, Waljee AK. A primer on effectiveness and efficacy trials. *Clin Transl Gastroenterol*. 2014;5:e45.

67. Alexander GC, Stafford RS. Does comparative effectiveness have a comparative edge? *JAMA*. 2009 Jun;301(23):2488–90.

68. Avorn J. Debate about funding comparative-effectiveness research. *N Engl J Med.* 2009 May;360(19):1927–9.

69. Leng GC. NHS Evidence: better and faster access to information. *Lancet*. 2009 May;373(9674):1502–4.

70. MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. *Health Technol Assess.* 2000;4(34):1–154.

71. Hernán MA, Alonso A, Logan R, Grodstein F, Michels KB, Willett WC, *et al*. Observational studies analyzed like randomized experiments: an application to postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease. *Epidemiology.* 2008 Nov;19(6):766–79.

72. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol.* 2003 Nov;158(9):915–20.

73. Jorgensen NW, Sibley CT, McClelland RL. Using imputed pre-treatment cholesterol in a propensity score model to reduce confounding by indication: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *BMC Med Res Methodol.* 2013;13:81.

74. Sturmer T, Joshi M, Glynn RJ, Avorn J, Rothman KJ, Schneeweiss S. A review of the application of propensity score methods yielded increasing use, advantages in specific settings, but not substantially different estimates compared with conventional multivariable methods. *J Clin Epidemiol*. 2006 May;59(5):437–47.

75. Seeger JD, Walker AM, Williams PL, Saperia GM, Sacks FM. A propensity score-matched cohort study of the effect of statins, mainly fluvastatin, on the occurrence of acute myocardial infarction. *AJC*. 2003 Dec;92(12):1447–51.

76. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977 Mar;296(13):716–21.

77. Hutton J, McGrath C, Frybourg J-M, Tremblay M, Bramley-Harker E, Henshall C. Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(1):10–8.

78. Luque A, Nobre MRC. Statin Cost-Effectiveness in Patients with Previous Coronary Heart Disease: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Analysis Derived from Single Randomised Clinical Trials. *Value in Health.* 2013 Nov;16(7):A529.

79. Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, Buxton M, Chawla A, *et al*. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*. 2005 Sep-Oct;8(5):521-33.

80. Clermont G, Kaplan V, Moreno R, Vincent J-L, Linde-Zwirble WT, Hout BV, *et al*. Dynamic microsimulation to model multiple outcomes in cohorts of critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2004 Oct 21;30(12):2237–44.

81. van Kempen BJH, Ferket BS, Hofman A, Spronk S, Steyerberg E, Hunink MGM. Do different methods of modeling statin treatment effectiveness influence the optimal decision? *Med Decis Making*. 2012 May;32(3):507–16.

82. Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, Martikainen J. Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence--estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis*. 2015 Mar;239(1):240–7.

83. Bener A, Dogan M, Barakat L, Al-Hamaq AOAA. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of various statins in dyslipidemic diabetic patients. *Indian J Pharmacol*. 2014 Jan;46(1):88–93.

84. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, McKenney JM. Statin cost-effectiveness comparisons using real-world effectiveness data: formulary implications. *Value in Health*. 2008 Dec;11(7):1061–9.

85. Macchia A, Mariani J, Romero M, Robusto F, Lepore V, Dettorre A, *et al*. On the hypothetical universal use of statins in primary prevention: an observational analysis on low-risk patients and economic consequences of a potential wide prescription rate. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Apr;71(4):449–59.

86. Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH. *Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction Medicare beneficiaries. Circulation.* 2008 Mar;117(10):1261–8.

87. Simpson RJJ, Signorovitch J, Ramakrishnan K, Ivanova J, Birnbaum H, Kuznik A. Cardiovascular and economic outcomes after initiation of atorvastatin versus simvastatin in an employed population stratified by cardiovascular risk. *Am J Ther*. 2011 Nov;18(6):436–48.

88. Abrahão, Maria Tereza Fernandes. Método de extração de coortes em bases de dados assistenciais para estudos da doença cardiovascular [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2016 [citado 2016-09-13]. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-04082016-160129/.

89. Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making.* 1994 Jan;14(1):52–8.

90. Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 3--Estimating probabilities and utilities. *Med Decis Making.* 1997 Apr;17(2):136–41.

91. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2006 Jul;40(7-8):1280–8.

92. MSc RA, PhD JB. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). Value in Health. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*. 2010 Oct 8;11(7):1131–43.

93. Favarato Maria Elenita Corrêa de Sampaio, Favarato Desidério, Hueb Whady Armindo, Aldrighi José Mendes. Qualidade de vida em portadores de doença arterial coronária: comparação entre gêneros. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2006 Aug; 52(4): 236-241.

94. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LAM, Luz PL, Puig LB, *et al*. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May;43(10):1743–51.

95. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, *et al*. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. *Eur Heart J.* 2012 Nov 14;33(22):2865–72.

96. Ribeiro, Rodrigo Antonini. Efetividade e Custo-Efetividade de Diferentes Esquemas Terapêuticos de Estatinas para Prevenção de Eventos Cardiovasculares. [tese] 2011. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Disponível em: http://hdl.handle.net/10183/117103.

97. Ribeiro Rodrigo A., Mello Renato G. B., Melchior Raquel, Dill Juliana C., Hohmann Clarissa B., Lucchese Angélica M, *et al*. Custo anual do manejo da cardiopatia isquêmica crônica no Brasil: perspectiva pública e privada. *Arq. Bras. Cardiol*. 2005 July; 85(1): 3-8.

98. Newall AT, Jit M, Hutubessy R. Are current cost-effectiveness thresholds for low- and middle-income countries useful? Examples from the world of vaccines. *Pharmacoeconomics.* 2014 Jun;32(6):525–31.

99. IBGE - *Tábua de Mortalidade* - 2014 [Internet]. 2016 [cited 2016 Mar 20]. Disponível em: http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm

100. Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Bornschein B, Muehlberger N, *et al*. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015 Sep;4(5):485–504.

101. Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, Martikainen J. Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence--estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis*. 2015 Mar;239(1):240–7.

102. Slejko JF, Sullivan PW, Anderson HD, Ho PM, Nair KV, Campbell JD. Dynamic Medication Adherence Modeling in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Markov Microsimulation Methods Application. *Value in Health*. 2014 Sep;17(6):725–31.

103. Bener A, Dogan M, Barakat L, Al-Hamaq AOAA. Comparison of Cost-Effectiveness, Safety, and Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Pravastatin, and Simvastatin in Dyslipidemic Diabetic Patients With or Without Metabolic Syndrome. *J Prim Care Community Health*. 2014 Jul;5(3):180–7.

104. Bener A, Dogan M, Barakat L, Al-Hamaq AOAA. Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of various statins in dyslipidemic diabetic patients. *Indian J Pharmacol*. 2014 Jan;46(1):88–93.

105. Weinstein MC. [Internet]. IBGE - *Tábua de Mortalidade* - 2014. [cited 2016 Jul 20]. Disponível em: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=17067190&retmode=ref&cmd=prlinks

106. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, *et al*. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *Value in Health*. 2013 Mar;16(2):e1–e5.

107. Benbassat J, Baumal R. The time horizons of formal decision analyses. *QJM.* 2007 Jun;100(6):383–8.

108. Peasgood T, Brazier J. Is Meta-Analysis for Utility Values Appropriate Given the Potential Impact Different Elicitation Methods Have on Values? *Pharmacoeconomics*. 2015 Nov;33(11):1101–5.

109. Ara R, Wailoo A. Using health state utility values in models exploring the cost-effectiveness of health technologies. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):971–4.

110. Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, da Costa Vieira JL, Restelatto LMF, *et al*. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. *International Journal of Cardiology.* 2013 Jun 20;166(2):431–9.

111. Rothschild DP, Novak E, Rich MW. Effect of Statin Therapy on Mortality in Older Adults Hospitalized with Coronary Artery Disease: A Propensity-Adjusted Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Jul;64(7):1475–9.

112. O'Brien EC, Greiner MA, Xian Y, Fonarow GC, Olson DM, Schwamm LH, *et al*. Clinical Effectiveness of Statin Therapy After Ischemic Stroke: Primary Results From the Statin Therapeutic Area of the Patient-Centered Research Into Outcomes Stroke Patients Prefer and Effectiveness Research (PROSPER) Study. *Circulation*. 2015 Oct;132(15):1404–13.

113. Witt S, Leidl R, Becker C, Holle R, Block M, Brachmann J, *et al*. The effectiveness of the cardiovascular disease prevention programme “KardioPro” initiated by a German sickness fund: a time-to-event analysis of routine data. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e114720.

114. Cho KH, Jeong MH, Park KW, Kim H-S, Lee SR, Chae JK, *et al*. Comparison of the effects of two low-density lipoprotein cholesterol goals for secondary prevention after acute myocardial infarction in real-world practice: 50% reduction from baseline versus. *International Journal of Cardiology.* 2015;187:478–85.

115. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, Zhao Z, McCollam PL, Birt J, *et al*. Changes in low-density lipoprotein cholesterol levels after discharge for acute myocardial infarction in a real-world patient population. *Am J Epidemiol.* 2014 Jun;179(11):1293–300.

116. Niewada M, Sarzynska-Dlugosz IM, Skowronska M, Kaminski B, Kobayashi A, Czlonkowska A. Pharmacotherapy prior to and in acute ischaemic stroke. The use of pharmacotherapy and drug-associated outcomes in real world practice - findings from the Polish Hospital Stroke Registry. *Neurol Neurochir Pol.* 2013 Nov;47(6):509–16.

117. Andrikopoulos G, Tzeis S, Nikas N, Richter D, Pipilis A, Gotsis A, *et al*. Short-term outcome and attainment of secondary prevention goals in patients with acute coronary syndrome--results from the countrywide TARGET study. International *Journal of Cardiology*. 2013 Sep;168(2):922–7.

118. Schuetz CA, van Herick A, Alperin P, Peskin B, Hsia J, Gandhi S. Comparing the effectiveness of rosuvastatin and atorvastatin in preventing cardiovascular outcomes: estimates using the Archimedes model. *J Med Econ.* 2012;15(6):1118–29.

119. Krobot KJ, Wagner A, Siebert U. Risk factor levels, risk factor combinations, and residual coronary risk: population-based estimates for secondary prevention patients using statins. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2012 Feb;19(1):109–17.

120. Li H-J, Liu J, Liu J, Wang W, Qin L-P, Li Y, *et al*. [Real world use of statins for secondary prevention in patients with high risk coronary heart disease in China]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010 Nov;38(11):1033–7.

121. Lardizabal JA, Deedwania PC. Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:843–53.

122. Gilutz H, Novack L, Shvartzman P, Zelingher J, Bonneh DY, Henkin Y, *et al*. Computerized community cholesterol control (4C): meeting the challenge of secondary prevention. *Isr Med Assoc J.* 2009 Jan;11(1):23–9.

123. Varas-Lorenzo C, Garcia-Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation*. 2000 Jun;101(22):2572–8.

124. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, *et al*. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 Aug;335(7):453–61.

125. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, *et al*. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):523-34.

126. Stuart B, Loh FE, Roberto P, Miller L. Incident user cohorts for assessing medication cost-offsets. *Health Serv Res*. 2014 Aug;49(4):1364–86.

127. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012 Sep;125(9):882–7.e1.