



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

RICARDO MARCELINO DA SILVA JÚNIOR

**HIDROCLOROTIAZIDA *VERSUS* CLORTALIDONA: UM ESTUDO
FARMACOECONOMICO PARA ESCOLHA DO MEDICAMENTO DIURÉTICO
TIAZÍDICO DE REFERÊNCIA PARA HIPERTENSÃO.**

CEILÂNDIA - DF

2013

RICARDO MARCELINO DA SILVA JÚNIOR

Hidroclorotiazida *versus* clortalidona: um estudo farmacoeconomico para escolha do medicamento diurético tiazídico de referência para hipertensão.

Monografia de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
para a obtenção do grau de bacharel
em Farmácia, na Universidade de
Brasília.

Orientador: Prof^a Dr^a Camila Alves Areda

CEILÂNDIA - DF

2013

RICARDO MARCELINO DA SILVA JÚNIOR

**HIDROCLOROTIAZIDA *VERSUS* CLORTALIDONA: UM ESTUDO
FARMACOECONOMICO PARA ESCOLHA DO MEDICAMENTO DIURÉTICO
TIAZÍDICO DE REFERÊNCIA PARA HIPERTENSÃO.**

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^a Dr^a. Camila Alves Arede
(FCe/ Universidade de Brasília)

Prof^a Dr^a. Fabiane Hiratsuka Veiga de Sousa
(FCe/ Universidade de Brasília)

Prof. Dr. Everton Nunes da Silva
(FCe/ Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA – DF

2013

DEDICATÓRIA

À minha sobrinha Aléxia;

O sorriso mais gostoso que um tio pode ter.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado o dom da vida e da sapiência. Sem Ele, nada seríamos, se não pó. Agradeço por perdoar minhas falhas para com Ele nesse período de turbulência e de flutuações emocionais. Deus, Tu és minha fé.

Agradeço ao meu pai, Ricardo Marcelino da Silva, por todos os dias que pegou no meu pé, me incentivando a criar coragem para escrever este trabalho e concluir meu curso. Agradeço também por seus ensinamentos e ter me ensinado a ser um homem honrado, honesto e digno. Pai, tu és minha força.

Agradeço à minha mãe, Deliana Souto Tibúrcio da Silva, por toda a ternura que sempre deu à mim, contribuindo de todas as formas possíveis e impossíveis para me fazer buscar meus sonhos. À ela agradeço por me ensinar a enfrentar as adversidades como um guerreiro, sem medo e com confiança. Mãe, tu és minha coragem.

Agradeço as minhas irmãs, Tatiana e Jacqueline, por sempre terem sido minhas amigas, mesmo eu não conseguindo retribuir à altura. Agradeço a Tati pela linda sobrinha que me deu, Aléxia. Cuide sempre dela, para que ela seja uma mulher honrada e de Deus. Agradeço a Jack por ter me tirado do marasmo e dos estresses, quando ela também não estava, causados pelo TCC. Tati, Jack, vocês são minha felicidade. Aléxia, tu és minha esperança.

Agradeço aos meus grandes amigos Douglas, Alysson, Danilo, Diogo e Naiara, por terem tido paciência com o gênio mais difícil de se conviver, o meu. Obrigado por não me abandonarem em momento algum e sempre fazerem questão de minha presença. Ao Douglas, agradeço a lealdade de um irmão. Ao Alysson, agradeço o companheirismo de um irmão, Ao Danilo, agradeço a fidelidade de um irmão. Ao Diogo, agradeço a honestidade de um irmão. A Naiara, agradeço os conselhos de uma grande amiga. Vocês são os exemplos de amizade que todos precisam. Vocês são minha confiança.

Agradeço aos meus tios, Maria Lúcia, Flávio José e Roney, por terem sempre acreditado em mim e terem me ajudado em tudo o que eu precisava e estava ao

alcance deles. Tia Lúcia, obrigado por ser uma tia maravilhosa e presente. Sei que sempre poderei contar contigo, assim como podes contar comigo. Tio Flávio, obrigado por se importar comigo e me tratar como um filho. Padrinho, obrigado por me dar exemplo de um homem de sucesso e de alegria. Meus queridos tios, vocês são meu apoio.

Agradeço a minha orientadora, Camila Alves Areda, pela paciência com um garoto agitado e de pensamentos firmes. Agradeço pela dedicação para comigo e a sensatez na hora de me indicar o caminho a ser seguido. Agradeço extremamente por ter sempre agido com alegria e me permitido a liberdade de tomar minhas próprias escolhas. Obrigado, por estimular minhas sinapses, que muitas vezes nem eu mesmo conseguia acompanhar. Camila, tu és meu exemplo.

Agradeço a minha namorada, Camyla Mara da Silva Ribeiro, por sempre me dar força e ser um exemplo de dedicação aos estudos. Juntos fomos capazes de enfrentar as barreiras do TCC e da faculdade. Obrigado pelas monoaminas proporcionadas em cada sorriso e pela certeza de uma companheira para a vida toda. Camyla, tu é meu coração.

RESUMO

Introdução: Existem muitas formas de tratar a hipertensão, doença de alta prevalência e fator de risco para doenças cardiovasculares. Dentre as terapias, temos os diuréticos tiazídicos. Desde que foram aprovadas, a clortalidona e a hidroclorotiazida foram estudadas para decidir qual a mais indicada como antihipertensivo. Porém, os estudos analisaram apenas a farmacologia, sem analisar economicamente. Para comparar a efetividade de cada uma com o custo, utilizou-se como ferramenta a farmacoeconomia. **Metodologia:** Os dados de custos foram levantado a partir de tabela disponibilizada pela ANVISA. Os dados de efetividade foram buscados nos periódicos CAPES. Os dados foram analisados por razões custo-efetividade. Foram criadas matrizes custo-efetividade para cada análise. **Resultados:** a clortalidona apresentou melhor custo-efetividade para pressão arterial diastólica, urato sérico e diminuição do risco relativo de doenças cardiovasculares; apresentou *trade-off* para pressão arterial diastólica e pior relação custo-efetividade para potássio sérico. **Discussão:** Apesar de seu maior custo, a clortalidona apresentou melhor relação custo-efetividade na maioria dos casos, sendo que no caso do *trade-off* foi escolhida como melhor opção, por apresentar maior efetividade que a hidroclorotiazida. Em relação ao potássio sérico, apresentou efetividade semelhante, porém seu maior custo fez com que a hidroclorotiazida fosse melhor custo-efetiva. A redução do risco relativo de doenças cardiovasculares apresentou economia de 0,01% para o PIB brasileiro. **Conclusão:** Após a análise, percebeu-se maior vantagem para a clortalidona, sendo assim, sugere-se fazer análise de custo no Sistema de Saúde para avaliação viabilidade da substituição da hidroclorotiazida pela clortalidona. Em nosso estudo, a clortalidona apresentou-se farmacoeconomicamente superior à hidroclorotiazida.

Palavras- Chaves: Farmacoeconomia, Clortalidona, Hidroclorotiazida, Hipertensão, Custo-Efetividade.

ABSTRACT

Introduction: There are many ways to treat hypertension, high prevalence disease and risk factor for cardiovascular diseases. Among the therapies, we have thiazide diuretics. Since their approvals, chlorthalidone and hydrochlorothiazide have been studied to decide which one is indicated as antihypertensive. However, all studies analyzed only pharmacologically, without analyzing economically. In order to compare the effectiveness and costs of each one was used pharmacoeconomics as a tool. **Methodology:** The cost data were obtained from a table provided by ANVISA. The effectiveness data were sought in periodicals CAPES. Data were analyzed for cost-effectiveness ratio. Matrices were created for each cost-effectiveness analysis. **Results:** chlorthalidone showed better cost-effectiveness ratio for diastolic blood pressure, serum urate and relative risk reduction of having cardiovascular disease; showed trade-off for diastolic blood pressure and worse cost-effectiveness ratio in serum potassium. **Discussion:** Despite its higher cost, chlorthalidone presented better cost-effectiveness in most cases. In the trade-off case, chlorthalidone was chosen as the best option, because it has greater efficacy than hydrochlorothiazide. Regarding the serum potassium showed similar effectiveness, but chlorthalidone greater cost has made hydrochlorothiazide more cost-effective. The relative risk of cardiovascular disease reduction showed a saving of 0.01% for the Brazilian GDP. **Conclusion:** After analysis, was realized greater advantage to chlorthalidone, being necessary to do hereafter cost analysis at Public Health System for replacement of hydrochlorothiazide for chlorthalidone. Chlorthalidone was pharmacoeconomically superior to hydrochlorothiazide.

Keywords: Pharmacoeconomics, Chlorthalidone, Hydrochlorothiazide, hypertension, cost-effectiveness.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Locais anatômicos de controle da pressão arterial	18
Figura 2. Sistema de Transporte tubular e locais de ação dos diuréticos.....	22
Figura 3. Estrutura química da Hidroclorotiazida.....	25
Figura 4. Estrutura química da Clortalidona	25
Figura 5. Matriz de custo-efetividade.....	33
Figura 6. Plano de custo-efetividade..	34
Figura 7. Matriz custo-efetividade da redução na pressão arterial sistólica quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.	39
Figura 8. Matriz custo-efetividade da redução na pressão arterial diastólica quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida..	39
Figura 9. Matriz custo-efetividade da redução de potássio sérico quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.	40
Figura 10. Matriz custo-efetividade do aumento do ácido úrico quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida	41
Figura 11. Matriz custo-efetividade da redução do risco relativo de doenças cardiovasculares quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica	19
Tabela 2.	Custo da clortalidona e hidroclorotiazida por dose e valor unitário, segundo tabela publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2013.....	37
Tabela 3.	Tabela Custo-Consequência da clortalidona versus a hidroclorotiazida....	38
Tabela 4.	Custos com as principais doenças cardiovasculares utilizando ou não a clortalidona e a respectiva redução em porcentagem.	43

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Equação para cálculo da pressão arterial17

Equação 2. Equação para cálculo do custo teórico de doença cardiovascular17

LISTA DE ABREVIACÕES

ADH - Hormônio Antidiurético

AMC - Análise de Minimização de Custo

ACB - Análise de Custo-Benefício

ACE - Análise de Custo-Efetividade

ACU - Análise de Custo-Utilidade

ARA - Antagonista de Receptor de Angiotensina II

AVE - Acidente Vascular Encefálico

BCC - Bloqueador de Canal de Cálcio

CTD - Clortalidona

DAC - Doença Arterial Coronária

DC - Débito Cardíaco

DCV - Doença Cardiovascular

HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica

HCTZ - Hidroclorotiazida

IC - Insuficiência Cardíaca

IECA - Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

MAPA - Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas

PA - Pressão Arterial

PIB - Produto Interno Bruto

RAE - Ramo Ascendente Espesso

RCE - Razão Custo-Efetividade

RCEI - Razão Custo-Efetividade Incremental

RR - Risco Relativo

RVP - Resistência Vascular Periférica

SUMÁRIO

1.	Introdução.....	15
1.1.	Hipertensão Arterial Sistêmica	15
1.2.	Regulação normal da pressão arterial.....	17
1.3.	Classificação da Hipertensão	19
1.4.	Manejo da HAS	20
1.4.1.	Terapia não-medicamentosa	21
1.4.2.	Tratamento Farmacológico.....	22
1.4.2.1.	Diuréticos	22
1.4.2.1.1.	Diuréticos de Alça	23
1.4.2.1.2.	Diuréticos Poupadores de Potássio.....	23
1.4.2.1.3.	Diuréticos Tiazídicos e Tipo Tiazídicos	24
1.4.2.1.3.1.	Hidroclorotiazida e Clortalidona.....	24
1.5.	Farmacoeconomia.....	26
1.5.1.	Definição	26
1.5.2.	Tipos de Estudos Farmacoeconômicos.....	29
1.5.2.1.	Análise de Minimização de custos	29
1.5.2.2.	Análise de Custo – Utilidade	29
1.5.2.3.	Análise de Custo – Benefício	30
1.5.2.4.	Análise de Custo – Efetividade	31

2.	Justificativa	34
3.	Objetivos.....	36
3.1.	Objetivos Gerais	36
3.2.	Objetivos Específicos	36
4.	Material e Métodos	36
5.	Resultados.....	36
6.	Discussão	43
7.	Conclusão.....	48
8.	Referências	51
9.	Anexos.....	57

1. Introdução

1.1. Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica considerada de alta prevalência e de baixo controle. Essas características tornam a hipertensão um dos fatores de risco mais importantes em casos de doenças cardiovasculares (DCV). As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão determinam HAS como uma condição multifatorial, na qual há o aumento dos níveis da pressão arterial (PA) e a sustentação deste aumento. Como o próprio nome explana, a hipertensão não gera modificações em um órgão específico, mas sim, de diversos órgãos que sejam passíveis dessa circulação. Logo, a HAS pode causar modificações estruturais e/ou funcionais de órgãos como coração, rins, encéfalo, pulmão e, ainda, causar danos nos vasos sanguíneos, além de estar associada com alterações metabólicas. As alterações dos órgãos junto com a alteração metabólica, corroboram para riscos no sistema cardiovascular (HIPERTENSÃO, 2010).

Com o aumento dos níveis da pressão arterial, maiores são as taxas de mortalidade por DCVs. Aproximadamente, 7,6 milhões de óbitos no mundo, durante o ano de 2001, tiveram como causa o aumento da PA. A hipertensão arterial é uma manifestação frequentemente associada aos países de baixo a médio desenvolvimento, sendo mais frequente em indivíduos entre 49 e 69 anos. (HIPERTENSÃO, 2010). Estima-se que 40% das mortes por acidente vascular cerebral, 25% das mortes por doença arterial coronariana e 50% dos casos de insuficiência renal terminal são causadas pelo aumento da PA (SAÚDE, 2006).

No Brasil, as doenças cardiovasculares são as carros-chefe no número de óbitos e internações nos últimos anos. Por sua alta prevalência e os diversos tipos de comorbidades associadas, a HAS é uma das patologias que geram maiores custos ao Sistema Único de Saúde (SUS) (HIPERTENSÃO, 2010). De acordo com o caderno de atenção básica da Hipertensão, produzido pelo Ministério da Saúde, em 2006, estimava-se que cerca de 17 milhões de brasileiros portam a HAS, sendo que 35% de toda a população acima dos 40 anos de idade possuem níveis elevados da PA (SAÚDE, 2006). O ministério da saúde ainda aponta a tendência crescente desse dado e a precocidade do aparecimento da HAS, atingindo, em 2006, 4% das crianças e adolescentes do Brasil e com uma prevalência que varia de 22,3% a

43,9% da população urbana adulta, variando entre as cidades (SAÚDE, 2006). Segundo estudo realizado por MARINHO *et al.*, o custo da hipertensão no Brasil foi de US\$ 398,9 milhões em 2011, representando sozinho 1,43% dos gastos do SUS, sem considerar ainda as DCVs associadas aos níveis elevados da PA.

Como a hipertensão arterial é na maior parte das vezes assintomática, o portador da doença não procura o serviço médico específico a princípio, aferindo sua pressão somente ao buscar outro serviço médico ou em casos mais graves da patologia, quando os sintomas começam a aparecer. Além dessa não percepção inicial dos sintomas, há outro problema que é a baixa adesão do paciente ao tratamento que lhe foi prescrito. Por esses dois motivos, pode-se caracterizar a hipertensão arterial sistêmica como de baixo controle. O que é contraditório com as políticas governamentais que garantem um amplo acesso aos agentes antihipertensivos e políticas públicas que são voltadas à conscientização populacional sobre a importância da prática de exercícios e contra o tabagismo e o alcoolismo (SAÚDE, 2006).

Como dito anteriormente, a hipertensão arterial é multifatorial, ou seja, vários fatores podem desencadear essa condição clínica. Dessa forma, é importante traçar os principais fatores de risco para que o manejo dessa doença possa ter melhores resultados. Os fatores de risco estão ligados, principalmente, com hábitos de vida, com alguns padrões sociais e com a genética. Começando pelos padrões sociais, a idade é um fator de risco interessante a ser discutido, uma vez que se é capaz de observar uma maior prevalência em indivíduos com idade superior a 40 anos, aumentando essa prevalência proporcionalmente com o aumento da idade, sendo estável em idosos acima de 65 anos. É uma disfunção que acomete principalmente indivíduos não-brancos (negros, pardos, amarelos) e de baixa escolaridade, sendo seus índices semelhantes dentre os homens e as mulheres (HIPERTENSÃO, 2010).

Os hábitos de vida são os maiores vilões na abordagem da hipertensão. O consumo de alimentos não saudáveis e o sedentarismo são fatores muito impactantes no desenvolvimento da hipertensão. A obesidade é um fator de risco não só para a HAS, mas para qualquer doença cardiovascular. Está associada ao aumento da pressão arterial em idades abaixo do padrão, alcançando até mesmo adultos jovens (a partir dos 18 anos). O alcoolismo é outro importante fator que deve ser levado em consideração na determinação do escopo da hipertensão. Além deste

hábito estar associado com doenças hepáticas, observa-se que o alcoolista crônico tende a desenvolver o aumento da PA com o uso do etanol por um tempo prolongado. Outro fator que está amplamente ligado com o aumento dos níveis da PA é o consumo elevado de sódio. O sódio é amplamente consumido em alimentos, por ser um dos elementos constituintes do cloreto de sódio, ou também conhecido como sal de cozinha. O povo brasileiro apresenta um padrão alimentar que é rico em condimentos, sal, açúcar e gordura, apresentando uma propensão ao desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica, dentre muitas outras patologias que podem aparecer como comorbidades. A prática de atividade física é muito importante para a prevenção e manutenção da PA. O indivíduo ativo é capaz de reduzir seus níveis de pressão a valores considerados limítrofes prevenindo riscos, sendo a prática física um fator de prevenção da hipertensão. Já indivíduos hipertensos, apresentam terapêuticas, tanto não-medicamentosa quanto medicamentosa, beneficiadas pela prática física, apresentando reduções significativamente maiores do que os sedentários. (HIPERTENSÃO, 2010)

Por fim, atualmente, há a abordagem de fatores genéticos para o desenvolvimento da hipertensão. Contudo, ainda existem poucos dados relativos e considera-se que fatores genéticos, apenas predis põem a pessoa ao desenvolvimento da hipertensão, não sendo, isoladamente, influentes o suficiente para o desenvolvimento (HIPERTENSÃO, 2010).

1.2. Regulação normal da pressão arterial

A circulação arterial sanguínea no corpo humano é semelhante a um sistema hidráulico de uma casa. Dessa forma, seu funcionamento segue uma equação hidráulica, na qual a pressão nas artérias é igual ao volume do fluxo sanguíneo que está passando (débito cardíaco) vezes a resistência à passagem desse sangue pelas arteríolas (KATZUNG, 2010). Logo, a equação para o cálculo da pressão arterial se dá por:

$$PA = DC \times RVP$$

Equação 1. Equação para cálculo da pressão arterial, onde PA é a pressão arterial, DC é o débito cardíaco e RVP é a Resistência Vascular Periférica

O corpo humano sempre tenta alcançar um estado normotenso ou próximo a este. Para isso, há um controle autonômico em quatro regiões anatômicas distintas (Figura 1). O regulamento pode ser realizado pela regulação do débito cardíaco e da resistência vascular periférica, nas arteríolas, vênulas pós-capilares e coração. Já o regulamento renal é realizado pelo controle do líquido intravascular (KATZUNG, 2010).

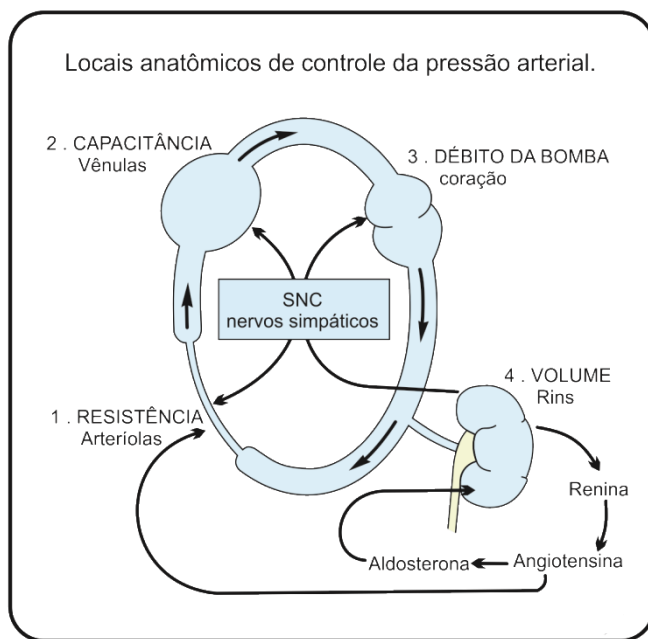


Figura 1. Locais anatômicos de controle da pressão arterial. Fonte: KATZUNG, 2010

Para a regulação não-renal da pressão arterial, há uma ação barorreflexiva. Essa ação é realizada por barorreflexores. Os barorreflexores agem na pressão arterial de forma contínua e rápida. Esses reflexos são ativados pelo estiramento, causado pela pressão arterial na paredes vasculares. Em caso de aumento do estiramento, os barorreceptores inibem as descargas simpáticas central. Já na diminuição do estiramento, os barorreceptores estimulam as descargas. Essas descargas estimulam o coração, aumentando o débito cardíaco, e as terminações nervosas que chegam às arteríolas, que ao receber a descarga causa vasoconstrição (KATZUNG, 2010).

O mecanismo renal na regulação da pressão arterial é de importante função tanto nos normotensos, quanto nos hipotensos e hipertensos. É uma regulação a longo prazo. A diminuição da pressão sanguínea no glomérulo causa uma redistribuição do fluxo intra-renal e estimula a reabsorção de sódio e água. Já o aumento da pressão sanguínea no glomérulo, estimula a eliminação de sódio e

água. Com a pressão sanguínea diminuída no rim, junto à atividade simpática (via receptores beta-adrenérgicos), ocorre uma estimulação da produção de renina e, por consequência, a produção de angiotensina II. No organismo, a angiotensina II tem duas funções principais: agir nos vasos de resistência, causando vasoconstrição direta, e estimular a síntese de aldosterona no córtex da glândula supra-renal. A aldosterona por sua vez, aumenta a absorção de sódio no rim e aumenta o volume sanguíneo intravascular. Além desse sistema renina-angiotensina-aldosterona, outro mecanismo para regulação da pressão arterial é a liberação de vasopressina pela glândula neuro-hipofisária (hormônio antidiurético, ADH). As vasopressinas tem a função de aumentar a reabsorção de água pelo rim e causar vasoconstrição (KATZUNG, 2010).

1.3. Classificação da Hipertensão

É importante entender que a pressão arterial é o resultado do volume sanguíneo que passa pela artéria vezes a resistência periférica do vaso sanguíneo. Dessa forma, a PA é medida em dois momentos, na diástole, onde há o relaxamento do músculo cardíaco, e na sístole, onde há a contração do músculo cardíaco. Logo, a hipertensão pode estar presente em qualquer um dos dois momentos, onde um dos valores pode estar mais elevados do que o considerado normal. A pressão arterial é classificada de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI em 7 classes para indivíduos acima de 18 anos:

Tabela 1. Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica

Classificação	Pressão Sistólica (mmHg)	Pressão Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Pré-hipertenso	130 – 139	85 – 89
Hipertensão Estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão Estágio 2	160 – 179	100 – 109
Hipertensão Estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥ 140	< 90

*Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

É importante, na hora do diagnóstico, identificar algumas possíveis situações que possam surgir e que causam uma hipertensão momentânea ou mascaram uma hipertensão verdadeira, e portanto, não devem ser classificadas de acordo com a tabela apresentada. As principais situações possíveis são: síndrome do avental branco e a hipertensão mascarada. A síndrome do avental branco é a ocorrência de níveis de pressão elevados e persistentes dentro do consultório, porém, em casa ou pela monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA) não há a ocorrência de mesma pressão elevada. Dessa forma, o aferidor pode classificá-la como uma hipertensão irreal. Já no caso da hipertensão mascarada, ocorre exatamente o oposto, no consultório não se afere a pressão arterial elevada, todavia, pela MAPA se obtém os níveis de pressão aumentados. A hipertensão mascarada deve ser monitorada assim como a hipertensão real, pois pode levar a danos em órgãos-alvo (HIPERTENSÃO, 2010).

Além de se fazer essa classificação, é importante avaliar o histórico clínico do paciente para se avaliar as comorbidades e outros riscos associados à essa hipertensão. Após a análise do histórico, é possível determinar a melhor terapêutica para o paciente, evitando erros terapêuticos.

1.4. Manejo da HAS

Existem, basicamente, dois tipos de terapêuticas para o manejo da hipertensão arterial sistêmica: não-medicamentosa e medicamentosa. Geralmente, tenta-se trazer os níveis da PA para metas pressóricas, como 140/80 e 130/80, ou, se possível, abaixo do nível limítrofe, utilizando-se apenas terapia não-medicamentosa. Porém, em casos onde somente essa terapêutica não é suficiente para o tratamento do paciente, adiciona-se medicamentos, entretanto, não deve-se abandonar as medidas não-medicamentosas. O que determinará se utiliza-se ou não a farmacoterapia, é em qual estágio da hipertensão o paciente se enquadra e quais fatores de risco estão associados. Quanto mais grave, maior a necessidade de medicamentos para o controle da pressão (HIPERTENSÃO, 2010).

Para o melhor tratamento do paciente hipertenso, como é uma doença multifatorial, é necessário criar uma equipe multiprofissional para escolher a melhor forma de tratá-lo. É importante a presença, de pelo menos, um médico, um

nutricionista, um educador físico, um psicólogo e um farmacêutico, para cobrir todos os possíveis fatores que possam atrapalhar ou ajudar na terapia antihipertensiva.

1.4.1. Terapia não-medicamentosa

A primeira frente de tratamento para a hipertensão são as terapias não-medicamentosas, que independente dos níveis pressóricos do paciente, sempre é indicada para diminuir os fatores de risco. Nessa terapia, tenta-se fazer com que o paciente elimine os fatores de risco, diminuindo com isso os níveis de PA. Desta forma, temos como medida não-terapêutica a perda ou o controle do peso. Em casos de obesidade média a grave, a cirurgia bariátrica é altamente recomendável e reduz bastante os índices de mortalidade desses pacientes. Além do controle do peso, outra medida bastante recomendada é a mudança no hábito alimentar. É necessário reduzir a ingestão de sódio, gorduras e açúcares e estimular a alimentação por frutas, verduras, minerais, fibras e laticínios de baixo teor de gordura. Esse tipo de dieta apresenta o benefício de diminuir a PA, assim como ajudar na perda de peso. Outros elementos nutricionais que podem ser incorporados a alimentação são os ácidos graxos insaturados, fibras e chocolates amargos, que reduzem um pouco mais discretamente as taxas de pressão arterial do paciente (HIPERTENSÃO, 2010).

Além das medidas alimentares é importante, e imprecidível, mudar o estilo de vida que o paciente hipertenso leva. A prática física é a principal aliada do paciente hipertenso. Segundo RONDON & BRUM, 2003, a prática de atividades físicas aeróbias por pacientes hipertensos, se mostrou tão eficaz que, em alguns casos, isoladamente foi capaz de reduzir a PA a níveis normotensos, não necessitando nesses casos o uso do medicamento. Para que essa medida seja feita de forma coerente e eficaz, a presença de um educador físico é de suma importância na equipe multiprofissional de tratamento da hipertensão. A mudança da rotina diária se mostra útil, ao diminuir os estresses causados na vida do paciente. Porém, esta é uma medida mais complexa de ser trabalhada, por todo o contexto social em que o paciente está inserido (família, amizades, trabalho etc.).

1.4.2. Tratamento Farmacológico

Por se tratar de uma patologia multifatorial, existem diversas forma de tratamento para a hipertensão arterial. Esses tratamentos são o uso de diuréticos (tiazídicos, de alça ou poupadores de potássio), vasodilatadores diretos, antagonistas de receptores AT_1 de angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina, inibidores adrenérgicos, bloqueadores de canais de cálcio ou inibidores diretos da renina (HIPERTENSÃO, 2010). O presente estudo tem como alvo os medicamentos da classe dos diuréticos tiazídicos.

1.4.2.1. Diuréticos

Os diuréticos são uma classe de medicamentos que agem no rim, no intuito de aumentar a produção de urina e assim diminuir o volume sanguíneo. Eles são divididos em 3 tipos principais, sendo eles: diuréticos do alça, diuréticos poupadores de potássio e os diuréticos tiazídicos e tipo tiazídicos. Cada subclasse dessas vai atuar em um local do rim. Um esquema mostrando os principais acontecimentos no rim e o local de ação de cada medicamento pode ser visto na figura 2 (KATZUNG, 2010).

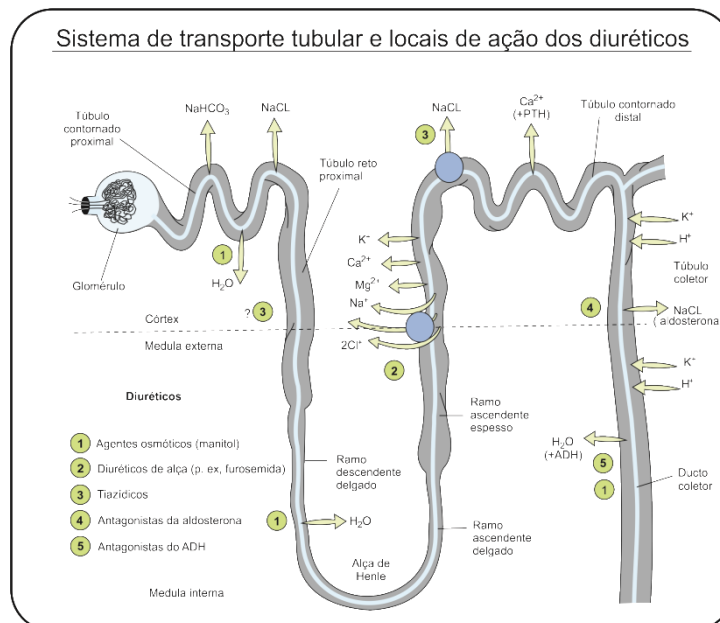


Figura 2. Sistema de Transporte tubular e locais de ação dos diuréticos. Fonte: KATZUNG,2010.

1.4.2.1.1. Diuréticos de Alça

Os diuréticos de alça são fármacos que têm sua ação em uma porção da alça de Henle, para ser mais exato, agem no ramo ascendente espesso (RAE) da alça de Henle. O mecanismo principal para sua ação antihipertensiva é a inibição seletiva da reabsorção de NaCl. Os dois medicamentos principais dessa subclasse são a furosemida e o ácido etacrínico. Os diuréticos de alça inibem o cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NKCC2) presente no lúmen do RAE da alça de Henle. Inibindo esse cotransporte, há a inibição da reabsorção de sódio para a circulação sanguínea e a diminuição do potencial positivo gerado pela reciclagem de K^+ . Essa diminuição de potencial pode levar à hipomagnesemia. Outro efeito bastante comum é a espoliação de potássio, o que pode levar os pacientes à hipocalemia. (KATZUNG, 2010).

Os diuréticos de alça são recomendados em caso de pacientes hipertensos com edema pulmonar agudo ou outros edemas, em casos de hipercalcemia aguda, hiperpotassemia, insuficientes renal agudos e com altas concentrações de ânions (KATZUNG, 2010).

1.4.2.1.2. Diuréticos Poupadores de Potássio

Os diuréticos poupadores de potássio, diferente do que foi visto nos diuréticos de alça e, mais na frente, nos diuréticos tiazídicos, não causam a espoliação de K^+ . Essa subclasse medicamentosa tem um efeito antagonista da aldosterona no túbulo distal e no túbulo contorcido na região cortical, impedindo assim a secreção do K^+ . Os principais medicamentos integrantes nessa subclasse são espironolactona e a amilorida. O mecanismo de ação pode ser de duas formas, dependendo do medicamento. A espironolactona tem efeito antagonista dos receptores de mineralocorticóides. A amilorida inibe o influxo de Na^+ pelos canais iônicos epiteliais de sódio da membrana apical do túbulo coletor. Como para ocorrer o efluxo de K^+ precisa haver influxo de Na^+ , não há a perda de potássio. Independente do mecanismo, ambos reduzem a absorção de Na^+ nos túbulos e no ducto coletor. Porém, somente os fármacos com mecanismo semelhante ao da espironolactona possuem atividade antagonista de aldosterona, que por sua vez é dependente da produção renal de prostaglandinas. As principais indicações para os poupadores de

potássio são para pacientes com excesso de mineralocorticoide, hiperaldosteronismo e hipocalemia (KATZUNG, 2010).

1.4.2.1.3. Diuréticos Tiazídicos e Tipo Tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos surgiram na medicina na busca de encontrar agentes terapêuticos mais efetivos na inibição da enzima anidrase carbônica. Os diuréticos tiazídicos tem em sua estrutura um grupo sulfonamida não-substituído, característica que os diferenciam dos diuréticos tipo tiazídicos. Os diuréticos tiazídicos são secretados pelo túbulo proximal e competem com a secreção de ácido úrico. O mecanismo de ação dos diuréticos dessa classe é inibição da reabsorção de cloreto de sódio pelas células epiteliais do túbulo contornado distal ao bloquear o transportador NCC (Na^+/Cl^-). A principal diferença da inibição desse transportador ao invés do NKCC2, realizada pelo diuréticos de alça, é que nesse caso não se tem a inibição de reabsorção de Ca^{2+} . Há também uma relação entre a ação dos diuréticos tiazídicos e a produção renal de prostaglandinas, sendo que seu efeito é diminuído na presença de baixas concentrações de prostaglandina. O mecanismo pelo qual se dá essa relação e como se dá o bloqueio do transportador NCC ainda não está totalmente elucidado (KATZUNG, 2010).

Os diuréticos tiazídicos/tipo tiazídicos são indicados em casos de hipertensão, insuficiência cardíaca, nefrolitíase relacionada a hipercalcúria idiopática e diabetes insípido nefrogênica. Os principais medicamentos inseridos nessa classe são hidroclorotiazida, indapamida e clortalidona, sendo os dois últimos tipo tiazídicos. Para fim deste trabalho, será feita uma apresentação da hidroclorotiazida e da clortalidona, que são os objetos de estudo nesta pesquisa (KATZUNG, 2010).

1.4.2.1.3.1. Hidroclorotiazida e Clortalidona

A hidroclorotiazida (HCTZ) e a clortalidona (CTD) são dois exemplos de diuréticos tiazídicos comercializados no Brasil e no mundo. Apesar de ser classificada como um diurético tiazídico por muitos pesquisadores, a clortalidona estruturalmente é definida como um diurético tipo-tiazídico. Os dois medicamentos tem formulações aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e são aprovadas para o tratamento da hipertensão. Elas foram aprovadas na década de 60

pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, sendo a HCTZ aprovada em 1959 e a CTD em 1960 (KAPLAN, 2011).

Desde suas aprovações, várias pesquisas foram realizadas de forma a selecionar qual dos dois medicamentos era mais eficaz no tratamento da hipertensão. Estes estudos mostraram que com menores doses, a CTD teria eficácia na redução da pressão arterial semelhante à hidroclorotiazida. Alguns estudos, como MRFIT (1990), SHEP (1991), ALLHAT (2002) mostraram maior efetividade da CTD tanto na redução da PA, quanto na redução do risco relativo de doenças cardiovasculares, indicando assim a utilização da clortalidona como medicamento de escolha (KAPLAN, 2011).

Após esses estudos, a empresa detentora da patente da hidroclorotiazida percebeu a necessidade de investir de forma a evidenciar seu medicamento. Desta forma, por estratégias de marketing, disponibilizou a HCTZ associada a vários outros antihipertensivos, fazendo com que a clortalidona, pouco aproveitada, deixasse de ser prescrita (KAPLAN, 2011).

Como pode ser visto nas figuras 3 e 4, os fármacos possuem estrutura semelhantes, porém a clortalidona não possui o dióxido de benzotiadiazina, que é uma característica importante dos diuréticos tiazídicos, sendo assim enquadrada como um diurético tipo-tiazídico (CARTER, ERNST e COHEN, 2004).

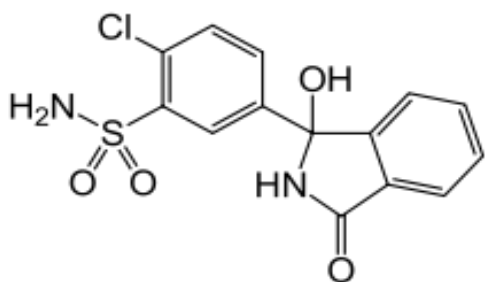


Figura 4. Estrutura química da Clortalidona

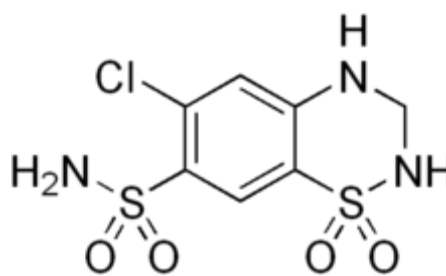


Figura 3. Estrutura química da Hidroclorotiazida

Os dois fármacos possuem farmacodinâmica idênticas, sendo que suas diferenças estão relacionadas com a farmacocinética. Segundo CARTER, ERNST e COHEN, 2004, a hidroclorotiazida alcança pico plasmático entre 4 a 6 horas e a clortalidona entre 2 a 6 horas. A meia-vida da HCTZ é de 6 a 9 horas, com duração do efeito por 12 horas, quando tomada em única dose, e meia-vida de 8 a 15 horas, com duração do efeito de 16 a 24 horas, quando usada por tempo prolongado. A

CTD possui meia-vida de 40 a 60 horas com duração do efeito de 16 a 24 horas, em dose única, e meia-vida 45 a 60 horas, em longo prazo, tendo um efeito de 48 a 72 horas. Segundo NEFF & NAWARSKAS (2010), a potência da clortalidona chega a ser 1,5 a 2 vezes maior do que a hidroclorotiazida em doses equivalente, além de apresentar maior volume de distribuição.

1.5. Farmacoeconomia

Para o sistema público, é preciso adotar critérios rígidos para a seleção dos medicamentos a serem disponibilizados à população, que levem em conta tanto os maiores benefícios terapêuticos, quanto o valor de compra e do tratamento como um todo, já que se trata de uma terapia que uma vez iniciada, normalmente, dura o resto da vida do paciente. Outro custo importante a se considerar, são aqueles não ligados diretamente à aquisição do medicamento, mas de forte impacto para o sistema de saúde, como redução dos agravos gerados pela hipertensão pelo uso dos medicamentos. Para que se possa fazer essa avaliação, é necessário dispor de dados e ferramentas de análises que permitam comparar as terapias e os custos implicados por ela, sendo a farmacoeconomia uma importante aliada neste contexto.

1.5.1. Definição

A assistência à saúde é uma prática dinâmica, sendo constantemente alterada, sendo necessário assim, ser analisada a real importância dessas mudanças (RASCATI, 2009). Segundo AREDA, BONIZIO e FREITAS (2011), a farmacoeconomia pode ser considerada uma das vertentes da economia da saúde, na qual se faz uma relação entre eficácia, segurança e qualidade de procedimentos da área da saúde com os custos gerados por estes.

É importante perceber a utilidade de tais estudos, uma vez que estes lhe propiciam meios que possibilitem a utilização de recursos de forma racional e mais coerentes, diminuindo gastos com terapias não úteis e viabilizando o uso racional de medicamentos. Outro dado importante para perceber o quanto se faz necessário esse tipo de estudo é o gasto do Ministério da Saúde que, em 2006, chegou a 23,6 bilhões com medicamentos. O aumento dos gastos com medicamentos, entre 2002 e

2006, foi de 123,9%. Com custos elevados, é necessário repensar a forma de como se utiliza o dinheiro (AREDA, BONIZIO e FREITAS, 2011).

Para realizar esse tipo de análise, é necessário utilizar ferramentas que possibilitem a comparação entre as técnicas já inseridas na assistência à saúde com aquelas que propõem novas terapêuticas. Dessa forma, é crucial saber levantar dados que categorizem ambas as terapias inseridas no contexto de forma a diferenciá-las de forma racional (RASCATI, 2009).

Existem diversas formas de analisar uma terapia. Pode-se analisar de forma a avaliar os custos da terapia proposta contra os custos da já praticada, dessa forma fazendo-se uma análise de custo, onde os dados mais importantes são os valores de custo, em unidade monetária, de ambas as terapêuticas. Existe também, a análise clínica, onde se levantam dados de desfechos, ou seja, os benefícios que uma traz em relação a outra, não levando em conta o quanto de custo foi gasto para esse desfecho. A partir desses dois tipos de análise, surge então a farmacoeconomia, representando a junção das duas análises já existentes, a fim de garantir a melhor terapêutica baseada em seus custos e seus desfechos (RASCATI, 2009).

Segundo RASCATI (2009), “a farmacoeconomia é a descrição e a análise dos custos da terapia farmacêutica para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade”. Logo, a farmacoeconomia permite a busca do equilíbrio entre os custos gerados tanto para os sistemas de saúde, quanto aos pacientes, e os efeitos benéficos da inserção de novas terapias.

A fim de exemplificar, um estudo de FREITAS (2009) mostra que nos dez ultimos anos, 70% dos medicamentos lançados no mercado farmacêutico foram classificados como “*me too*” e que de 1998 a 2002, somente 14% dos fármacos aprovados pela FDA eram de moléculas inovadoras. Esse tipo de classificação é dada para medicamentos considerados inovadores que apresentam algumas mudanças em sua estrutura molecular, porém, clinicamente, não apresentam benefícios que justifiquem sua inclusão no mercado. Dessa forma, esta inclusão gera apenas custos e não benefícios. Todavia, só é possível realmente classificá-los como *me too* utilizando ferramentas que avaliem os desfechos e o custo desses medicamentos. Como, não trazem melhoras terapêuticas, é feita apenas uma

análise de minimização de custos, que será explicada melhor no item “tipos de estudos farmacoeconômicos” (FREITAS, 2009).

O entendimento da definição de custos é imprescindível para o estudo da farmacoeconomia. O custo na economia, é separado em três grandes classes: custos diretos, custos indiretos e custos intangíveis. Os custos diretos são aqueles que estão ligados intimamente com a atenção ao paciente ou a medicação deste. Essa classe ainda é dividida em subclasses: médico e/ou sanitário e não-médico e/ou não sanitário. Logo, um custo direto sanitário, é aquele envolvido com a terapia em si, como medicamentos, utensílios cirúrgicos, hospitalização, dentre outros. Já os custos diretos não-médicos, são aqueles custos gerados que não estão ligados exatamente ao paciente, mas sim com os custos para possibilitar seu tratamento, como: transporte interno ou externo do paciente, nutrição especial, cuidado com a família (AREDA, BONIZIO e FREITAS, 2011).

Os custos indiretos são aqueles que não são ligados com o tratamento do paciente, mas de alguma forma foram gerados pela necessidade do indivíduo se tratar, perdendo assim a capacidade de realizar atividades. Nesta classe, estão incluídos o tempo gasto até o hospital, a perda do dia de serviço, morte prematura, tempo familiares e amigos cuidadores, dentre tantos outros que podem ser elencados (AREDA, BONIZIO e FREITAS, 2011).

Os custos intangíveis são aqueles relacionados com dores e sofrimentos do paciente e que para o sistema de saúde, não são cabíveis de medição e avaliação (AREDA, BONIZIO e FREITAS, 2011).

Estes custos diretos, indiretos e intangíveis, ainda podem ser novamente classificados entre custos fixos e custos variáveis. Os custos fixos são aqueles gerados pela atenção ao paciente, porém não variam com a quantidade de bens e serviços oferecidos. Os custos variáveis são aqueles que variam de acordo com a prestação do serviço ou do bem de consumo utilizado. Desta forma, a diferenciação dos custos estará relacionada a variabilidade ou não dos custos relacionados com o tratamento e manutenção do paciente (AREDA, BONIZIO e FREITAS, 2011).

1.5.2. Tipos de Estudos Farmacoeconômicos

Existem basicamente quatro tipos de estudos farmacoeconômicos, que medirão o custo de uma intervenção em unidades monetárias, mas que diferenciarão na escolha dos dados de desfecho avaliados para esses custos. Os estudos básicos farmacoeconômicos são: Análise de Minimização de Custos (AMC), Análise de Custo-Benefício (ACB), Análise de Custo-Efetividade (ACE) e Análise de Custo-Utilidade (ACU) (RASCATI, 2009).

Para fim deste trabalho, será utilizado o tipo de estudo baseado em Análise de Custo-Efetividade. Contudo, para fins de explicação, cada um dos tipos serão explicados, dando maior foco na ACE.

1.5.2.1. Análise de Minimização de custos

É o tipo de estudo farmacoeconômico mais simples. Para se poder utilizar esse tipo de estudo, é necessário comparar duas intervenções que, teoricamente, não possuem diferenças significativas de desfecho (RASCATI, 2009).

Como as duas terapêuticas são semelhantes, o único dado que provavelmente é diferente é o custo gerado por cada uma das intervenções. Voltando ao exemplo dos *me too*, se tivermos um medicamento X e um medicamento Y, sendo ambos para hipertensão com uma efetividade em diminuir 10 mmHg da pressão arterial, porém, o medicamento X com um custo 10 reais mais barato do que o Y, é recomendável a preferência pelo medicamento X.

Porém, a simplicidade deste estudo, é também seu grande defeito. Este estudo é limitado a apenas estudos com medicamentos de mesma classe e que não mostrem desfechos diferentes. Qualquer mudança no desfecho que seja considerada como significativa, inviabiliza a utilização desta análise, sendo necessário utilizar outro método farmacoeconômico (RASCATI, 2009).

1.5.2.2. Análise de Custo – Utilidade

A análise de custo-utilidade é muito útil para a sociedade, uma vez que a permite opinar sobre o quão útil seria uma determinada terapia ou um medicamento. Neste estudo, analisa-se a utilidade de uma proposta não só pela quantidade de

anos que o paciente iria ganhar com ela, mas integra à função a preferência deste paciente ou da sociedade quanto a qualidade desses anos. O paciente avaliará a terapia de acordo com seu entendimento de qual traz mais qualidade de vida, pontuando a proposta em uma escala de 0 a 1, onde 1 é o que o paciente entende como “saúde perfeita” e o 0 significa “morte” (RASCATI, 2009).

Como exemplo, temos o estudo de LAUPACIS, *et al*, 1996, que realizou um estudo custo-utilidade entre o transplante renal e a diálise. Eles fizeram uma coorte prospectiva acompanhando os pacientes desde o pré-transplante até 2 anos após o transplante renal. A qualidade de vida deles foi analisada por meio de questionários, de quando faziam hemodiálise e depois do transplante renal. Os custos foram obtidos armazenando os dados, prospectivamente, de custo de cada paciente. Após seis meses depois do transplante, fizeram a análise dos anos de vida ajustado pela qualidade, sendo que o *score* para a hemodiálise foi de 0,57 e pós-transplantado foi de 0,7. Os custos de ambas as terapias foram semelhantes. Desta forma, por meio da análise custo-utilidade, foi possível chegar a conclusão que o transplante renal tem melhor relação custo-utilidade.

A vantagem principal desta análise é a possibilidade do próprio paciente poder optar, a partir de sua percepção, qual a melhor terapia para seu estado de saúde, tendo o foco sua qualidade de vida. Porém, há como desvantagem a falta de consenso sobre a forma de medir o peso dessa utilidade, além de não proporcionar medidas exatas, apenas permite se ter uma estimativa. (RASCATI, 2009).

1.5.2.3. Análise de Custo – Benefício

A análise de custo-benefício é a mais trabalhosa e mais completa análise farmacoeconômica atualmente. Neste estudo, há a valorização monetária tanto dos custos de uma terapia, quanto dos benefícios proporcionados por ela. Esta característica, é uma das vantagens do método, uma vez que é mais fácil para os tomadores de decisões após a análise decidir se é vantajoso ou não a implementação da proposta desenvolvida, além de poder comparar a proposta com outras propostas de desfecho similares ou, até mesmo, diferentes (vantagem única da análise de custo-benefício) (RASCATI, 2009).

Para exemplificar, foi realizado um estudo por ALLISON & FELDMAN, 1985 na Califórnia, do custo-benefício da monitoração de hemoculturas para o carcinoma coloretal. O estudo teve duração de 5 anos, sendo começado em 1979. Foi realizada a análise de custo-benefício para os custos de cuidados médicos a longo prazo e os benefícios de sobrevivência trazidos pelo procedimento. Após o estudo, obtiveram que, nos casos monitorados, 50% dos pacientes estavam em estágio Dukes A (classificação para carcinomas coloretal). Esses pacientes foram comparados aos pacientes de mesmo estágio da instituição em 1974, quando não havia a monitorização, que eram de 25%. As taxas de mortalidade e os custos de cuidados médicos foram avaliados nos dois períodos, 1974 e 1985. Foi observado uma redução de \$14.685 nos custos com cuidados médicos e aumento de 22 anos na expectativa de vida desse tipo de paciente. Sendo assim, a relação custo-benefício se mostrou favorável ao monitoramento das hemoculturas.

Como já foi dito anteriormente, a ACB é a análise mais difícil dentro da farmacoeconomia. O que a torna difícil é exatamente conseguir estipular custos na área da saúde. Os custos diretos e indiretos até podem ser de fácil custeamento, porém, os custos intangíveis são difíceis de se custear monetariamente na área da saúde. Quanto vale a dor? Quanto vale a tristeza? Quanto vale o sentimento de incapacidade? Perguntas como essas tornam a principal vantagem do método não uma desvantagem, mas sim um desafio que deve ser ultrapassado para o êxito da análise, utilizando estratégias de mensuração desses custos. (RASCATI, 2009).

1.5.2.4. Análise de Custo – Efetividade

Dentre as análises farmacoeconômicas, a mais usada, atualmente, são as análises de custo-efetividade (AREDA, BONIZIO e FREITAS, 2011). Esse é o tipo de análise escolhida neste trabalho e será explicada detalhadamente nos próximos parágrafos.

Assim como nos outros estudos, a análise de custo-efetividade compara uma determinada proposta (medicamento ou terapia), em termos de desfechos clínicos e custos, com outra já existente no mercado e avalia os custos de ambas para análise de qual seria melhor para se utilizar. A principal diferença desse estudo para o de custo-benefício é a unidade utilizada para os desfechos (RASCATI, 2009). Enquanto

a análise de custo-benefício mensura os desfechos de forma monetária, a análise de custo-efetividade utiliza unidades naturais como: curas, vidas salvas, anos de vida (sem ajuste pela qualidade, o que a diferencia da custo-utilidade), diminuição da pressão sanguínea, diminuição de hospitalização, dentre outras (DRUMMOND e JEFFERSON, 1996), (WALLEY e HAYCOX, 1997), (ZANINI, FARHAT, *et al.*, 2001.). A principal vantagem da ACE é que esse tipo de unidade utilizada é a mais fácil de se encontrar na literatura, uma vez que já é a forma que os resultados são apresentados. Porém, por se tratar de unidade natural, não é possível se comparar estudos com unidades diferentes, como comparar, por exemplo, níveis de pressão e de glicose (LOPERT, LANG e HILL, 2003). Outro fator desvantajoso é que uma mesma terapia pode ter vários desfechos importantes, porém, essa desvantagem pode ser resolvida com a análise de mais razões custo-efetividade, ou seja, mais de uma unidade sendo analisada (RASCATI, 2009).

A apresentação dos resultados desse tipo de análise pode ser de três maneiras principais. Eles podem ser tabulados de forma a serem analisados por custo-consequência onde se analisa os custos de cada desfecho, sendo eles primários ou secundários. O segundo método é pela razão custo-efetividade (RCE) média para cada uma das possibilidades, na qual é possível se ter um custo unitário para cada desfecho, sendo realizada ao relacionar a situação com a possibilidade “nenhuma terapia”. Por fim, podemos mostrar o método de forma um pouco mais prática, avançando um pouco mais as razões custo-efetividade e analisando qual terapia seria dominante sobre qual e assim determinar qual teria maior benefício ao paciente. Para esse último método, é necessário realizar uma razão custo-efetividade incremental (RCEI), onde se faz a razão entre a diferença dos custos com a diferença em desfechos (RASCATI, 2009).

Após os dados serem coletados e as devidas razões custo-efetividade serem realizadas, é necessário ilustrar esses dados de forma clara e sistemática, a fim de facilitar a visualização de qual terapia é dominante e qual será a dominada. Para isso, utiliza-se a matriz de custo-efetividade (Figura 5). Nesta matriz, colocamos os dados obtidos em uma matriz 3x3, na qual analisamos os dados por sua efetividade e seu custo. Dessa forma, comparamos duas terapias entre si, tomando uma como o padrão ouro e a outra como uma proposta. Se a nova terapia tiver a mesma RCE que o padrão ouro, é necessário levantar outros dados para desempate ou criar

algum critério para desempatar-las. Quanto mais próxima do vértice inferior-esquerdo, maior a dominância da nova terapia. Quanto mais próxima do vértice superior-esquerdo, maior a dominância da terapia existente. Porém, se ela se enquadrar no bloco A ou I, é necessário a realização da razão custo-efetividade incremental, a fim de decidir qual a melhor alternativa (RASCATI, 2009).

Custo-Efetividade	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

Figura 5. Matriz de custo-efetividade. As células de cor verde escuro e verde mais claro são células de dominação da nova terapia em relação ao fator padrão. As células azuis representam situação de dominação do fator padrão sobre a nova terapia. As células vermelhas são células especiais onde o fator padrão tem uma característica positiva sobre nova terapia e vice-versa, necessitando a realização de uma razão custo-efetividade incremental. A célula central (branca) é a de igualdade entre as duas terapias, sendo que a decisão dessa deve ser arbitrária. Retirado de RASCATI, 2009..

Após a realização dessa matriz, os resultados já estão com melhor visualização, permitindo o entendimento mais fácil e rápido do estudo. Porém, ainda pode-se mostrar graficamente estes resultados ao acoplá-los em um plano de custo-efetividade, que nada mais é do que a inserção destes dados em um plano cartesiano, no qual temos quatro quadrantes, sendo o custo representado no eixo y e a efetividade no eixo x (**Figura 6**). No ponto de interseção dos dois eixos, ou o ponto 0, teríamos a representação do padrão ouro. Logo, teríamos um quadrante onde a nova proposta é mais cara e menos efetiva, que representa uma situação de dominação desta pelo fator padrão (quadrante IV). O quadrante II representa aqueles dados que são dominantes da nova proposta em relação ao padrão. Os quadrantes I e III, são os *trade-offs*, nos quais temos uma situação de mais caro e mais efetivo, e de mais barato e menos efetivo, respectivamente. O *trade-off* é uma situação onde deve-se pesar as situações e escolher um critério para decisão de qual é melhor. Dessa forma, no quadrante I deve-se analisar se compensa o aumento do custo pelos benefícios gerados pela terapia nova e no quadrante III se os a diminuição do custo compensa a diminuição dos benefícios (RASCATI, 2009).

Por se tratar de um estudo na área da saúde, geralmente, optamos pela decisão na qual os benefícios são mais importantes do que o custo, porém, deve-se analisar cada trade-off individualmente.

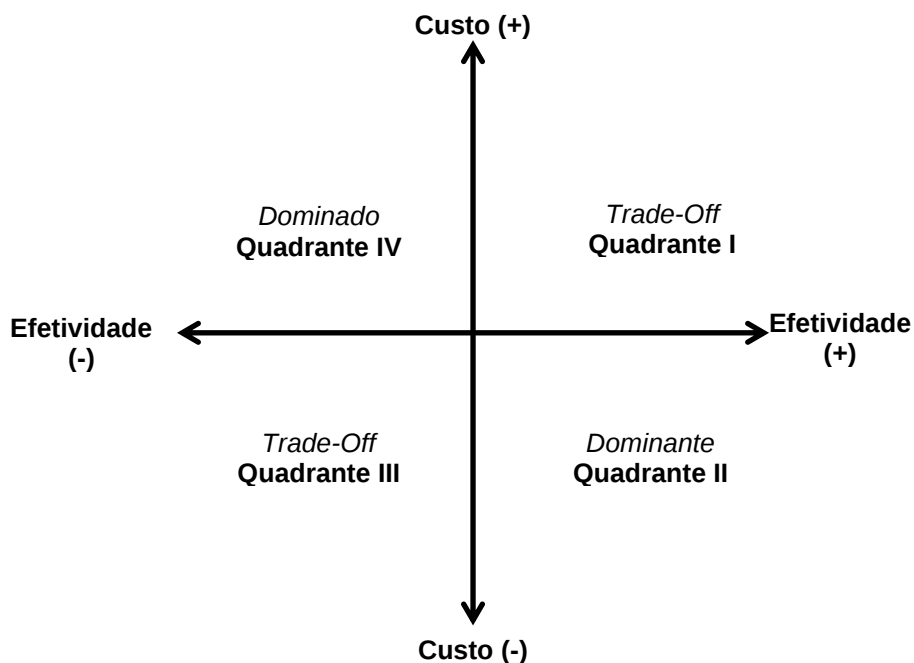


Figura 6. Plano de custo-efetividade. Os quadrantes II e IV significam, respectivamente, uma relação de dominante e dominado da terapia proposta com o fator padrão. Os quadrantes I e III são os trade-offs e requerem a determinação de critérios para tomada de decisão. Fonte: RASCATI, 2009

2. Justificativa

No Brasil, as doenças cardiovasculares são as carros-chefes no número de óbitos e internações, nos últimos anos. Por sua alta prevalência e os diversos tipos de comorbidades associadas, a HAS é uma das patologias que geram maiores custos ao Sistema Único de Saúde (HIPERTENSÃO, 2010). De acordo com o caderno de atenção básica da Hipertensão, produzido pelo Ministério da Saúde, em 2006, estimava-se cerca de 17 milhões de brasileiros portando a HAS, sendo que 35% de toda a população acima dos 40 anos de idade possui níveis elevados da PA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). O ministério ainda aponta a tendência crescente desse dado e a precocidade do aparecimento da HAS, atingindo, em 2006, 4% das crianças e adolescentes do Brasil e com uma prevalência que varia de 22,3% a 43,9% da população urbana adulta, variando entre as cidades (SAÚDE, 2006). Segundo estudo realizado por MARINHO, CESSE, *et al.*, 2011, o custo da

hipertensão no Brasil foi de US\$ 398,9 milhões, representando sozinho 1,43% dos gastos do SUS, sem considerar ainda as DCVs associadas aos níveis elevados da PA.

As terapias não medicamentosas por muitas vezes não são capazes por si só diminuir a pressão arterial a níveis normais, sendo necessário optar pelo uso do medicamento. Atualmente o medicamento de primeira escolha na HAS é a hidroclorotiazida, um diurético tiazídico. Um ano após este fármaco ser permitido para tratar a hipertensão, outro medicamento da mesma classe também foi liberado, a clortalidona. Por estratégias de marketing utilizadas pela indústria que possuía a patente da hidroclorotiazida, a clortalidona nunca conseguiu ter um grande impacto no mercado. Além do marketing, nas doses em que naquela época eram utilizadas (100 mg/dia), a clortalidona tinha como efeitos adversos diminuir muito os níveis de potássio sérico e aumentar o ácido úrico. Isso fez com que a clortalidona fosse abandonada pelos prescritores (KAPLAN, 2011).

Durante a última década, o interesse na clortalidona reapareceu, com esperanças de que essa trouxesse benefícios maiores que os da hidroclorotiazida, em doses mais baixas (ERNST, 2010.). Esse interesse foi renovado, principalmente pela constatação que em doses de 12,5 mg a 25 mg, a clortalidona apresentava efetividade na redução da pressão arterial, semelhante ou até mesmo o dobro de vezes que a hidroclorotiazida 25 mg a 50 mg. O risco de hipocalcemia, levantado pelos estudos com altas doses, começou a ser reanalisado para se saber se era um efeito dose dependente. Outros fatores como duração do efeito, adesão ao tratamento e outros efeitos adversos, deveriam ser estudados a fim de mostrar a possibilidade de uso de uma ou outra (CARTER, ERNST e COHEN, 2004). A partir desse interesse, a clortalidona começou a apresentar tendência de substituir o atual tiazídico de escolha, a hidroclorotiazida. Tendo em vista essa nova perspectiva de tratamento, é necessário se realizar um estudo farmacoeconômico de custo-efetividade para saber se a troca dos medicamentos é vantajosa economicamente ou se é desfavorável.

3. Objetivos

3.1. Objetivos Gerais

Subsidiar, por meio de estudo de custo-efetividade, a troca do medicamento hidroclorotiazida pela clortalidona como medicamento diurético tiazídico de primeira escolha no tratamento da hipertensão arterial.

3.2. Objetivos Específicos

- Investigar a efetividade e os custos gerados no tratamento de hipertensos com o uso de hidroclorotiazida
- Investigar a efetividade e os custos gerados no tratamento de hipertensos com o uso de clortalidona.
- Identificar qual o medicamento diurético tiazídico possui melhor relação custo-efetividade para o tratamento da hipertensão

4. Material e Métodos

A pesquisa foi realizada segundo modelo de custo-efetividade. Os dados de efetividade de cada fármaco foram levantados utilizando dados secundários a partir de artigos dos periódicos fornecidos pela CAPES, no período de 1960 à 2013, bem como em banco de dados de medicina baseada em evidências, sendo utilizada a biblioteca Cochrane. Os dados de custo foram levantados também em periódicos e os preços de cada medicamento foram obtidos em tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, disponibilizada em Outubro de 2013, escolhendo-se o menor preço para venda ao governo. Os dados de custo e efetividade foram cruzados utilizando razões de custo-efetividade e plotados em matrizes de custo-efetividade para análise de cada um. Para cada *trade-off* foi realizada a razão de custo-efetividade incremental.

5. Resultados

O custo de cada medicamento apresentou uma ampla faixa de preço, sendo que os mais caros são os medicamentos de referência. Os medicamentos similares e genéricos apresentaram preços semelhantes. Sendo assim, foi escolhido para o

estudo o preço do medicamento genérico, por este apresentar menor preço que os de referência e ter maior impacto no mercado farmacêutico que os similares. Os preços referentes a cada um dos medicamentos e de suas respectivas doses podem ser vistos na tabela 2.

Tabela 2. Custo da clortalidona e hidroclorotiazida por dose e valor unitário, segundo tabela publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, em 2013.

Custos				
Medicamento	Dose (mg)	Quantidade (CPR)	Valor Unitário (R\$)	Valor por comprimido
Hidroclorotiazida	25	30	R\$ 2,70	R\$ 0,09
	50	20	R\$ 2,77	R\$ 0,14
Clortalidona	12,5	90	R\$ 8,48	R\$ 0,09
	25	90	R\$ 14,88	R\$ 0,17

Após uma ostensiva busca de artigos e dados sobre o tratamento da hipertensão com os fármacos diuréticos hidroclorotiazida e/ou clortalidona, as informações obtidas demonstraram ser bem diferentes entre estudos, diferenciando principalmente nas doses utilizadas e na população estudada. Para facilitar a visualização, criou-se uma tabela com os dados compilados de todos os artigos avaliados (Anexo 1). Dessa forma, foram adotados critérios para a escolha do artigo referência baseado na comparação dos dados compilados.

Segundo as IV Diretrizes Brasileiras da Hipertensão, a hipertensão arterial sistêmica esta presente em 30% da população brasileira, que em 2013 é de aproximadamente, 199.242.462 habitantes, segundo dados do instituto brasileiro de estatística e geografia. De acordo com levantamento realizado por PICON, 2012, 33,1% dos hipertensos brasileiros utilizam diuréticos tiazídicos.

Para pressão arterial, foram selecionadas as informações obtidas pela revisão sistemática realizada por ERNST, 2006, que fez o levantamento da diminuição da pressão arterial sistólica de ambos os medicamentos, durante 8 semanas e os comparou. Os resultados obtidos foram relacionados à clortalidona 12,5 mg e 25 mg e à hidroclorotiazida 25 mg e 50 mg (doses usuais no tratamento da hipertensão arterial). Para a clortalidona nas doses de 12,5 mg e 25 mg viu-se uma efetividade na pressão sistólica, sendo a redução de 12,4 mmHg e 17,1 mmHg,

respectivamente. Já no tratamento da HAS com a hidroclorotiazida nas doses de 25 mg e 50 mg houve a redução da pressão arterial sistólica de 7,4 mmHg e 10,8 mmHg, respectivamente. A razão custo-efetividade de cada uma das doses de clortalidona e hidroclorotiazida pode ser vista na tabela 3.

A pressão diastólica também apresentou redução diferente com ambos os medicamentos, segundo estudo de ERNST, 2006. A redução da pressão arterial diastólica dos usuários de clortalidona 12,5 mg foi de 7,1 mmHg e a redução pelo mesmo fármaco em dose de 25 mg foi de 8,1 mmHg. No caso da hidroclorotiazida, a redução foi de 5,1 mmHg para doses de 25 mg e de 6,9 mmHg para doses de 50 mg. A razão custo-efetividade para pressão diastólica e sistólica utilizando cada um dos medicamentos pode ser vista na tabela 3. Para o cálculo do custo anual com clortalidona, multiplicou-se o preço de um comprimido pelo número de dias que será utilizado, no caso, por ser de uso crônico, 365 dias. Para a hidroclorotiazida, por apresentar necessidade de ser administrada duas vezes ao dia, o cálculo utilizou o preço do comprimido multiplicado pela quantidade de dias, multiplicado por dois.

Tabela 3. Tabela Custo-Consequência da clortalidona *versus* a hidroclorotiazida.

	Clortalidona (12,5mg p/ dia)	Hidroclorotiazida (25mg p/dia)	Clortalidona (25mg p/dia)	Hidroclorotiazida (50mg p/ dia)
Custo (anual)	R\$ 34,39	R\$ 65,70	R\$ 60,35	R\$ 101,11
↓PA Sistólica	12,4	7,4	17,1	10,8
↓PA Diastólica	7,1	5,1	8,1	6,9
Razão custo-efetividade				
↓PA Sistólica	R\$ 2,77	R\$ 8,88	R\$ 3,53	R\$ 9,36
↓PA Diastólica	R\$ 4,84	R\$ 12,88	R\$ 7,45	R\$ 14,65

Para a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram realizadas matriz custo-efetividade, visando facilitar a visualização dos resultados obtidos. A matriz de custo-efetividade para a pressão arterial sistólica comparando-se a clortalidona à hidroclorotiazida, pode ser vista na figura 7. Na redução da pressão arterial sistólica com clortalidona 12,5 mg comparada a hidroclorotiazida 25 mg, esta apresentou melhor razão custo-benefício, sendo menor seu custo e maior sua efetividade, se enquadrando na célula G da matriz custo-efetividade. Quando comparado a clortalidona 25 mg com a hidroclorotiazida 50 mg, a clortalidona

apresentou, também, maior efetividade e menor custo por milímetro de mercúrio diminuído. Logo, a razão custo-efetividade continuou sendo mais interessante para a clortalidona, sendo essa enquadrada na célula G da tabela custo-efetividade.

Custo-Efetividade	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

Figura 7. Matriz custo-efetividade da redução na pressão arterial sistólica quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.

A matriz para a pressão arterial diastólica utilizando clortalidona na dose de 12,5 mg comparada à hidroclorotiazida 25 mg pode ser vista na figura 8, sendo encaixada na célula G por ter custo menor e maior efetividade. Para a clortalidona 25 mg, em ambas as doses, apresentou menor custo e maior efetividade, tendo uma razão custo-efetividade melhor que a da hidroclorotiazida, se encaixando na célula G.

Custo-Efetividade	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

Figura 8. Matriz custo-efetividade da redução na pressão arterial diastólica quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.

Para a análise de dados de ineficácia relacionados à diminuição de potássio sérico utilizou-se o mesmo estudo da pressão arterial, uma vez que fazia um levantamento dos principais artigos no assunto que correlacionavam dados, tanto de pressão sistólica, quanto diastólica e o impacto desses medicamentos no potássio

sérico do paciente. Por se tratar de um dado de ineficácia, não foi realizada a razão custo-efetividade, sendo feita apenas a análise de custo junto à redução do potássio. Segundo ERNST, 2006, o potássio sérico de pacientes tratados com ambos os medicamentos, permaneceu semelhante, independentemente da dose utilizada. Dessa forma, para a clortalidona, percebeu-se uma redução de 0,5 mEq/L de potássio no sangue dos pacientes versus uma redução de 0,4 mEq/L de potássio sérico em pacientes utilizando hidroclorotiazida. A matriz custo-efetividade foi realizada comparando o preço do medicamento e níveis de potássio sérico obtidos nos pacientes com o uso dos medicamentos. A clortalidona apresentou menor custo anual e menor efetividade que a hidroclorotiazida, sendo enquadrada na célula A da matriz custo-efetividade, caracterizando um *trade-off* como visto na figura 9.

Custo-Efetividade	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

Figura 9. Matriz custo-efetividade da redução de potássio sérico quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.

A avaliação da inefetividade de ambos os medicamentos na manutenção dos níveis de ácido úrico foi realizada por meio de um estudo, no qual fez-se uma análise do impacto desses medicamentos em dois momentos. No primeiro ano de tratamento, onde se tem uma maior não-adesão ao tratamento com diuréticos, principalmente com pacientes tratados com clortalidona e após 7 anos de tratamento. O autor utilizou concentrações maiores que 25 mg de hidroclorotiazida e menores que 50 mg da clortalidona. Para os usuários de clortalidona, no primeiro ano de tratamento, observou-se um aumento de ácido úrico próximo à 0,29 mg/L, enquanto os da hidroclorotiazida apresentaram somente um aumento de 0,01 mg/L. Após 7 anos de tratamento, os usuários de clortalidona tiveram uma redução nesse aumento de ácido úrico, apresentando um aumento total de apenas 0,05 mg/L nos níveis séricos, e os usuários de hidroclorotiazida tiveram um aumento dos níveis

séricos de 0,13 mg/L. A matriz custo-efetividade foi realizada apenas para o 7º ano, onde o paciente é aderente à terapia medicamentosa (Figura 10) (DORSCH, *et al.*, 2011) Nesse caso, após 7 anos de tratamento, o paciente usuário de clortalidona está usando uma terapia mais barata e mais efetiva do que se estivesse usando a hidroclorotiazida, sendo enquadrada na célula G da matriz.

Custo-Efetividade	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

Figura 10. Matriz custo-efetividade do aumento do ácido úrico quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida

Para finalizar os principais pontos divergentes entre ambos os medicamentos, temos a influência das duas no risco relativo dos casos de doenças cardiovasculares. Como, geralmente, o tratamento com a clortalidona inicia-se com 12,5 mg por dia e a hidroclorotiazida 25 mg por dia, mas podem ser aumentadas para o dobro da dose, para estudar essas duas possibilidades de doses para tratamento, foram escolhidos dois estudos que faziam o levantamento da redução de risco relativo (RR) dos medicamentos com doses diferentes. O primeiro estudo escolhido, não define a dose exata de cada medicamento, sendo assim, impossível de determinar qual dose é mais efetiva. Neste estudo de DORSCH, GILLESPIE, *et al.*, 2011, os pacientes apresentaram uma redução de 13% do RR de doenças cardiovasculares utilizando clortalidona, contra 9% de redução de RR nos usuários de hidroclorotiazida. Já o segundo estudo, utilizou clortalidona em doses de 12,5 mg por dia e hidroclorotiazida 25 mg por dia. Os pacientes do braço da clortalidona apresentaram uma redução de 21% do RR comparado aos usuários da hidroclorotiazida (ROUSH, HOLFORD e GUDDATI, 2012). . A matriz custo-efetividade para a clortalidona *versus* hidroclorotiazida na redução do risco relativo de se ter doenças cardiovasculares demonstra um custo mais baixo (quando

utilizado clortalidona 12,5 mg) e maior efetividade para a clortalidona, ficando na célula G.

Custo-Efetividade	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

Figura 11. Matriz custo-efetividade da redução do risco relativo de doenças cardiovasculares quando utilizado clortalidona comparada com a hidroclorotiazida.

Utilizando-se os dados obtidos na literatura, realizamos os cálculos para avaliar os custos do tratamento das consequências da hipertensão arterial como acidentes vascular encefálico (AVE), doenças arterial coronariana (DAC) e insuficiências cardíacas (IC). No Brasil, Para calcular os custos de cada doença, utilizou-se a fórmula:

$$R\$_{doença} = C \times H \times P$$

Equação 2. Equação para cálculo do custo teórico da doença cardiovascular, onde C é o número de casos totais da DCV, H é a porcentagem dos casos devido a hipertensão e P é o custo de um evento.

O cálculo do custo quando utilizado a clortalidona foi realizado pela adição dos 21% de redução do risco relativo na equação 2 subtraído a diferença do custo da clortalidona do custo da hidroclorotiazida. Para o cálculo dos custos reduzidos em cada uma das doenças foi realizada a diferença dos custos teóricos quando não utilizada a clortalidona e o custo se tivesse utilizando a clortalidona. Segundo PICON, 2012, o acidente vascular encefálico representa 51% dos casos de DCVs. O custo anual com casos de AVE é de R\$2.994.572.000,00, segundo ABRAMCZUK & VILLELA (2009), sendo o custo por paciente, de R\$6.000. Após calcular o valor com a redução de 21% de casos com o uso da clortalidona, os custos anuais com AVE passaram para R\$2.888.414.123,14. Essa redução representou uma diminuição de 4% nos gastos com casos de AVE.

Segundo as III diretrizes do tratamento da insuficiência cardíaca, existem 369459 de casos anuais por insuficiência cardíaca. Os custo por paciente, segundo AZAMBUJA, 2008, é de R\$6.349,22. Os custos anuais com insuficiência cardíaca é de R\$2.345.773.035,43. Quando utilizado a clortalidona, esse valor é reduzido para R\$2.260.984.599,91 por ano, representando uma redução de 4% nos gastos com casos de IC.

Segundo PICON, 2012, 45% dos casos de DCVs são relacionados à doenças arteriais coronárias. De acordo com RIBEIRO *et al*, 2005, os custo anual com casos de DAC são de R\$1.368.364.784,70, sendo o custo por paciente de R\$9.521. Ao utilizar a clortalidona como medicamento no tratamento da hipertensão, há uma redução deste valor para R\$1.273.249.748,52. Essa redução equivale a diminuição de 7% nos gastos com casos de doença arterial coronariana DAC.

Em custo monetário, considerando valores reais para 2013, teríamos uma diminuição de R\$95.115.036,18 com casos de DAC, R\$106.157.876,86 em casos de AVE e R\$84.788.435,52 em casos de IC. Totalizando uma redução de R\$286.061.348,56 com essas três doenças cardiovasculares por ano utilizando clortalidona como diurético tiazídico de escolha para o tratamento de pacientes hipertensos. Os dados de custos teóricos utilizando clortalidona e sem utilizá-la, podem ser vistos na tabela 4.

Tabela 4. Custos com as principais doenças cardiovasculares utilizando ou não a clortalidona e a respectiva redução em porcentagem.

Doença Cardiovascular	Custos Total com a doença cardiovascular	Custos após redução de 21% do risco relativo	Redução
Acidente Vascular Encefálico	R\$2.994.572.000,00	R\$2.888.414.123,14	4%
Doença Arterial Coronária	R\$1.368.364.784,70	R\$1.273.249.748,52	7%
Insuficiência Cardíaca	R\$2.345.773.035,43	R\$2.260.984.599,91	4%

6. Discussão

O tratamento da hipertensão arterial com medicamentos diuréticos tiazídicos e tipo-tiazídicos se apresenta como uma ótima escolha. Porém, economicamente falando, deve-se pesar principalmente os ganhos clínicos obtidos com cada um. Por se tratarem de fármacos com mecanismo de ação idênticos, apesar de

estruturalmente serem diferentes, apresentam praticamente os mesmos efeitos adversos, sendo necessário rever aqueles que em estudos anteriores mostraram diferenças significativas.

Tanto a hidroclorotiazida, quanto a clortalidona tem efeito bem expressivo na redução da pressão arterial, sendo que em doses menores que a hidroclorotiazida, a clortalidona tem se apresentado mais efetiva. Uma revisão realizada por CARTER *et al*, 2004, mostra que em alguns estudos, a efetividade da clortalidona chega a ser o dobro da hidroclorotiazida. Além de ser mais efetiva, alguns estudos ainda mostram que por sua molécula se concentrar em eritrócitos e ser liberada lentamente, a clortalidona pode ser utilizada em doses com intervalos de até 48 horas. É importante perceber que, apesar desse fato reduzir os custos com o medicamento (reduziria, teoricamente, pela metade), não é bom para o paciente, pois aumenta a probabilidade de se esquecer de tomar o medicamento, uma vez que os regimes terapêuticos costumam ser de 24h. Porém, isso permite que a terapêutica não seja prejudicada caso o paciente esqueça o horário, podendo ser tomado assim que se lembrar. Outro dado que deve ser elencado, quando utilizando a hidroclorotiazida, é que estudos argumentam sobre a efetividade da hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão arterial em doses únicas. A meia-vida da HCTZ é de 8 a 15 horas, sendo que seu efeito em dose única é de 12 horas. Dessa forma, seria necessário que a HCTZ fosse readministrada durante o mesmo dia, aumentando dessa forma o custo para o dobro.

Como foi visto, a clortalidona, independente da dose, apresentou redução da pressão arterial sanguínea de forma bem efetiva e superior a hidroclorotiazida. O tratamento com clortalidona apresentou menor custo anual e custo por redução de mmHg da pressão sistólica menor que a hidroclorotiazida, sendo portanto, mais custo-efetiva. Representando assim, para redução da PA sistólica, uma relação de dominação da clortalidona sobre a hidroclorotiazida.

Em se tratando da pressão arterial diastólica, a clortalidona, na dose 12,5 mg, também apresenta uma relação de custo-efetividade positiva em relação a dose equivalente de hidroclorotiazida. Sendo, nesse caso, dominante. Em doses mais altas, o custo anual da clortalidona continua menor que o da hidroclorotiazida e

menor custo por milímetro de mercúrio diminuído, continuando a ser dominante em relação à hidroclorotiazida.

A clortalidona apresentou custo-efetividade nestes dois casos melhor que a hidroclorotiazida, porém, por se ter a pressão arterial como um desfecho intermediário, esses dados não podem ser os únicos a serem avaliados para a farmacoeconomia. É um dado importante por ser o de mais fácil obtenção e o mais utilizado, mas não se pode chegar a uma conclusão correta.

Segundo COHEN, MADHAVAN e ALDERMAN, 2001, a redução ou aumento dos níveis séricos de K^+ estão ligados à presença de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos. Como os diuréticos tiazídicos são espoliadores de potássio, é importante fazer a análise da ineficácia destes medicamentos em manter os níveis do mineral no sangue. Quanto maior a redução de potássio, maiores são os riscos de causar hipocalcemia e todos os riscos advindos dela, como arritmia cardíaca (HELFANT, 1986), diabetes *mellitus* (ZILLICH *et al.*, 2006), infarto do miocárdio (SOLOMON e COLE, 1981) e morte súbita cardíaca (KJELDSEN, 2010). Os resultados obtidos nesse trabalho, mostram que a clortalidona é mais inefetiva na manutenção do potássio sérico, porém que a diferença entre os medicamentos é estatisticamente insignificante. Por ser insignificante e por se tratar de um dado de inefetividade, não há como se realizar uma correlação sensata entre custo-efetividade. Sendo assim, a comparação foi realizada por análise direta, entre o quanto o medicamento reduz o potássio sérico e o custo anual do tratamento. É possível perceber que apesar da diferença mínima na redução sérica de K^+ , a clortalidona tanto em 12,5 mg, quanto em 25 mg, apresenta menor custo anual do que a hidroclorotiazida. Sendo assim, o *trade-off* gerado (menor custo e menor efetividade) foi analisado de acordo com as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras da Hipertensão, que determina que a terapia utilizada deve ser mais efetiva, independentemente de seu custo. Dessa forma, para esta análise de manutenção do potássio sérico, a clortalidona é dominada pela terapia atual.

A hiperuricemia é um importante fator de risco para uma diversa quantidade de morbidades. Dentre as principais morbidades geradas por esse aumento do ácido úrico, temos os riscos de doenças cardiovasculares (GRASSI, *et al.*, 2013), aumento do risco de diabetes tipo 2 (LV, *et al.*, 2013) e aumento da mortalidade em pacientes

com gota (PEREZ-RUIZ, *et al.*, 2012). A manutenção da uricemia é de fundamental importância no tratamento da HAS com diuréticos, uma vez que essa classe tem o risco de causar tolerância à glicose e, conseqüentemente, levar o aparecimento da diabetes melito 2. Como será discutido posteriormente, um dos principais ganhos clínicos com o uso da clortalidona ou hidroclorotiazida é a diminuição do risco cardiovascular, é importante garantir que os ganhos clínicos não sejam descompensados pelo aumento do ácido úrico. Os dados de DORSCH, *et al.*, 2011 mostram que nos primeiros anos de tratamento da hipertensão com a clortalidona, o corpo médico deve acompanhar o paciente com vigilância do ácido úrico. Sendo que, em casos de aumento, deve-se optar por tratamentos não-farmacológicos para a redução do urato, como alimentação hipoproteicas e evitar jejuns prolongados. Após 7 anos de tratamento, esse monitoramento não precisa ser rotineiro, sendo que o aumento dos níveis de ácido úrico diminui muito. Já a hidroclorotiazida tem um efeito contrário. Nos primeiros anos de tratamento com hidroclorotiazida, o aumento do ácido úrico é bem menor do que o provocado pela clortalidona, o que, associado à diminuição de potássio, explicaria a falta de adesão dos usuários da CTD ao tratamento pelos efeitos adversos. Aos 7 anos do tratamento, a situação se inverte, sendo a hidroclorotiazida mais ineficaz no controle do ácido úrico, requerendo monitorização dos níveis séricos.

A não adesão ao tratamento, associada aos riscos trazidos pelo aumento do nível sérico de ácido úrico, pode gerar um enorme impacto econômico no tratamento da hipertensão. Por ser necessário o monitoramento do urato, isso aumentaria os custos com consultas médicas, com exames bioquímicos, perda de tempo pelo usuário com visitas, locomoção, dentre outros custos diretos e indiretos, que não foram possíveis de serem avaliados devido a falta de dados na literatura. Pelo fato da clortalidona apresentar melhor relação custo-efetividade após alguns anos de tratamento, este estudo recomenda a utilização desta, com ressalvas de ter um acompanhamento próximo ao usuário para que esse não desista do tratamento. Seria interessante, fazer um estudo que permita saber em quantos anos exatos haveria essa sobreposição do efeito da clortalidona sobre a hidroclorotiazida.

Além da efetividade dos medicamentos na redução da pressão arterial e nos efeitos adversos que podem provocar no usuário, um outro dado importante a ser

considerado é o seu impacto nas possíveis consequências da pressão arterial, uma vez que as doenças cardiovasculares são responsáveis pela maior parte dos óbitos e internações nos últimos anos no Brasil. Sendo assim, a redução no risco relativo dessas doenças é de extrema importância no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. As principais doenças cardiovasculares associadas à HAS são: insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana. Todas elas são relacionadas com a circulação sanguínea. A insuficiência cardíaca segundo as III Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca, é responsável por 0,18% dos casos de óbitos e internações no Brasil, sendo essa estatística crescente pelo envelhecimento da população. Somente a insuficiência cardíaca é responsável por um custo de R\$2.345.773.035,40 para o sistema de saúde brasileiro. Para o Produto Interno Bruto (PIB) do Brasil de 4,403 trilhões de reais, segundo o IBGE, o custo da IC representa 0,053%. A redução obtida com a utilização de clortalidona, faz com que seja reduzido do custo da IC em 4%, diminuindo para R\$2.260.984.599,91 os gastos com internação e óbitos.

Os custos com doenças arteriais coronarianas também foram calculados a partir da redução de risco relativo cardiovascular, gerado pelo uso de clortalidona. Para as DACs, o custo anual calculado com óbitos e internações foi de R\$1.368.364.784,70, o que representa 0,031% do PIB brasileiro. Ao se utilizar a clortalidona, há uma redução de 7% dos custos com DAC, sendo R\$1.273.249.748,52 o custo final com internações e óbitos devido a DACs.

Os custos com internação e óbitos por acidente vascular encefálico são os maiores ganhos com o uso da clortalidona, uma vez que este tipo de problema é muitas vezes fatal e de alto custo para o sistema de saúde. O custo anual com AVEs é estimado em R\$2.994.572.000,00, representando 0,068% do PIB brasileiro. A redução obtida com o uso de clortalidona foi de 4% do valor total, diminuindo o gasto brasileiro com AVEs para R\$2.888.414.123,14.

Os ganhos obtidos com a clortalidona nas doenças cardiovasculares não se resumem a essas 3 doenças, sendo que há benefícios também em casos de infartos do miocárdio, porém os dados para esse benefício e outros possíveis efeitos, não foram bem consolidados na literatura, sendo impossível a análise do impacto

econômico da CTD em outros eventos cardíacos. Todavia, os ganhos totais com o uso da clortalidona nas doenças estudadas seria a redução de R\$286.061.348,56. Esta redução teve um impacto de 0,01% no produto interno brasileiro, que apesar de parecer pouco, é de importante valia. Há de se lembrar ainda, que essa é apenas a redução que a clortalidona traz a mais que a hidroclorotiazida, sendo que a redução real é maior, porém, não encontrada na literatura. Outro fator que deve ser citado é que os custos estimados para essas doenças são referentes apenas aos custos com internações e óbitos, sendo que ainda tem os custos intangíveis, indiretos e com exames, acompanhamentos médicos, dietas balanceadas, dentre outros, que aumentaria a custo-efetividade da CTD.

7. Conclusão

A farmacoeconomia é, sem dúvidas, uma ferramenta de grande valia para o Brasil e para o mundo. Através de análises farmacoeconômicas, como a realizada neste trabalho, é possível determinar qual o medicamento indicado para uma determinada patologia, de forma a conciliar o efeito terapêutico e seus efeitos adversos com os custos da terapia.

A hipertensão arterial por ter alta prevalência e incidência e ser um fator de risco para diversas doenças cardiovasculares causa preocupação para o sistema de saúde público e privado por gerar custos muito altos. Esses custos se apresentam de forma direta ou indireta, podendo também ser intangíveis, quando o paciente está em situações de pressão não controlada. Dessa forma, um estudo econômico dessa doença e suas terapias é de extrema importância para a saúde. Dentre as terapias, as mais utilizadas são os bloqueadores de canal de cálcio e os diuréticos tiazídicos. Desde a década de 60, há uma briga entre a clortalidona e a hidroclorotiazida (dois diuréticos da classe tiazídicos) para ver qual das duas seria melhor no tratamento, sendo por todos esses anos a hidroclorotiazida a vencedora, mesmo que os estudos de efetividade evidenciem a clortalidona.

De forma a subsidiar a escolha do melhor medicamento, este estudo levantou informações que outrora eram limitantes para o uso da clortalidona, como o risco de hipocalemia e a hiperuricemia. Com as análises de custo-efetividade, foi percebido

que além de ter um menor custo anual, a clortalidona apresenta benefícios maiores que a hidroclorotiazida. As razões custo-efetividade da maioria dos pontos analisados se mostraram favoráveis ao uso da clortalidona ao invés da hidroclorotiazida, exceto na manutenção dos níveis de potássio sérico. Apesar do menor custo anual, a clortalidona apresentou risco de causar hipocalcemia semelhante à hidroclorotiazida, o que não inviabiliza o seu uso, apenas recomenda-se, assim como aos pacientes utilizando hidroclorotiazida, o acompanhamento rotineiro dos níveis séricos de potássio.

No final das análises viu-se a superioridade da clortalidona sobre o atual antihipertensivo diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. Além de todas as análises custo-efetividade que foram realizadas demonstrarem uma tendência à preferência da clortalidona, o dado que mais chamou a atenção no estudo foi relacionado à doenças cardiovasculares. A clortalidona apresentou um efeito muito maior na redução desse tipo de riscos, tendo um impacto econômico importantíssimo para a saúde pública. Somente a redução a mais do que a hidroclorotiazida, representou economia de 0,01% do PIB gasto com saúde. Se levarmos em consideração que ainda há a economia pela redução do risco relativo equiparado com a hidroclorotiazida, esse impacto econômico ainda será de maior representatividade. Com a economia gerada pelo uso da clortalidona, não só o usuário hipertenso se beneficia, mas o sistema de saúde também, ao poder investir em outras áreas e com outras terapias.

Apesar de se mostrar melhor alternativa para o tratamento dos pacientes hipertensos, mais estudos são necessários para a inserção da clortalidona em substituição da hidroclorotiazida, como os custos para essa troca. Outro ponto que é importante de ser avaliado é que todos os cálculos da clortalidona, foram baseados em valores de preço máximo para venda ao governo, o que pode ser mudado quando essa entrar no formulário nacional de medicamentos, onde poderá ser realizado negociações de maiores quantidades de comprimidos por compra, o que poderia reduzir significativamente o preço para compra e, consequentemente, melhorando ainda mais a relação custo-efetividade da clortalidona.

Os principais fatores limitantes encontrados neste trabalho foram relacionados a obtenção de dados sobre a clortalidona, uma vez que esta não é utilizada comumente no Brasil e quando utilizada não registrado em bancos de dados. Outro fator que foi observado tanto neste trabalho, quanto em outros pesquisados, são os dados de custos com as doenças, bem como para a hipocalcemia e hiperuricemia, o que dificultou os cálculos. É necessário que todos os dados de doenças, bem como de seus custos, sejam registrados de forma correta. As análises farmacoeconômicas são bem promissoras, porém, para que essas possam vir a ajudar a economia brasileira e o sistema de saúde, tanto público quanto privado, seja com novas terapias, troca de terapias ou com medicamentos *me too*.

Este estudo utilizou como fonte de dados, principalmente um estudo, a fim de diminuir erros populacionais. Todavia, o levantamento de dados foi realizado nos Estados Unidos e pode não refletir a realidade brasileira. É vital a manutenção e atualização constantes dos bancos de dados de indicadores de saúde, para que o Brasil possa fazer mais estudos como este. O Brasil, como país em desenvolvimento, deve manter seus indicadores de saúde atualizados constantemente, a fim de estimular pesquisadores da área da saúde a utilizar. Neste trabalho, como pode ser visto, utilizou referências muitas vezes antigas, que podem não refletir a situação real nos dias atuais pela mudança das características populacionais.

Assim, conclui-se que os estudos farmacoeconômicos e de efetividade terapêutica são ferramentas úteis e que poderiam ser amplamente utilizadas para inserção de medicamentos ou terapias no Sistema Único de Saúde e também nos sistemas particulares, entretanto, a falta de dados sólidos e informações de custos em todos os níveis de atenção à saúde tornam estes estudos difíceis e escassos.

8. Referências

ABRAMCZUK, B.; VILLELA, E. A luta contra o AVC no Brasil. **ComCiência**, 109, 2009.

ALLHAT, O. A. C. F. T. A. C. R. G. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. **JAMA**, 288, 2002. 2981–2982.

ALLISON, J. E.; FELDMAN, R. Cost benefits of hemocult screening for colorectal carcinoma. **Digestive Diseases and Sciences**, 30, n. 9, Setembro 1985. 860-865.

AREDA, C. A.; BONIZIO, R. C.; FREITAS, O. Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs., São Paulo, v. 47, n. 2, 2011. ISSN ISSN 1984-8250.

AZAMBUJA, M. I. R. et al. Impacto Econômico dos Casos de Doença Cardiovascular Grave no Brasil: uma Estimativa Baseada em Dados Secundários. **Arq. Bras. Cardiol**, 91, n. 3, 2008. 163-171.

BEERMANN, B.; GROSHINSKY-GRIND, M. Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of the drug. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, 13, 1978. 195-201.

BENGTTSSON, C. et al. Effect of different doses of chlorthalidone on blood pressure, serum potassium, and serum urate. **BMJ**, 1, 1975. 197-199.

BORHANI, N. O. et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS): a randomized controlled trial. **JAMA**, 276, 1996. 785-791.

BOWLUS, W. E.; LANGFORD, H. G. A comparison of the antihypertensive effect of chlorthalidone and hydrochlorothiazide. **Clin Pharmacol Ther.**, 1964. 708-711.

BROCCHI, E. A. et al. III Diretrizes Brasileiras de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq. Bras. Cardiol.**, 93, 2009. 1-71.

BROWN, M. J. et al. Morbidity and mortality in patients randomized double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). **Lancet**, 356, 2000. 366-372.

CARNEYS, S.; GILLIES, A. I.; MORGAN, T. Optimal dose of a thiazide diuretic. **Med. J. Aust.**, 2, 1976. 692– 693.

CARTER, B. L.; ERNST, M. E.; COHEN, J. D. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone: Evidence Supporting Their Interchangeability. **Hypertension**, IOWA, n. 43, 2004. 4-9.

CLARK, E. C.; PODOLSKY, S.; THOMPSON, E. J. Double-blind comparison of hydrochlorothiazide plus triamterene therapy versus chlorthalidone therapy in hypertension. **South Med J.**, 72, 1979. 798–802.

CMED - ANVISA. Preços máximos de medicamentos - em monodrogas - por princípio ativo, para compras públicas preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). **Brasília**. Outubro. 2013.

COHEN, H. W.; MADHAVAN, S.; ALDERMAN, M. H. High and low serum potassium associated with cardiovascular events in diuretic-treated patients. **Hypertension**, n. 19, 2001. 1315-1323.

CUSHMAN, W. C.; KHATRI, I.; MATERSON, B. J. E. A. Treatment of hypertension in the elderly: response of isolated systolic hypertension to various doses of hydrochlorothiazide: result of a department of veterans affairs cooperative study. **Arch Intern Med**, 151, 1991. 1954 –1960.

DE PLAEN, J. F.; VANDER ELST, E. V.; VAN YPERSELE DE STRIHOU, C. Penbutolol or hydrochlorothiazide once a day in hypertension. A controlled study with home measurements. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 12, 1981. 215-221.

DHALLA, I. A. et al. Chlorthalidone Versus Hydrochlorothiazide for the Treatment of Hypertension in Older Adults:A Population-Based Cohort Study. **Ann. Inten. Med.**, 158, 2013. 447-455.

DORSCH, M. P. et al. Chlorthalidone Reduces Cardiovascular Events Compared With Hydrochlorothiazide : A Retrospective Cohort Analysis. **Hypertension**, n. 57, 2011. 689-694.

DRUMMOND, M. F.; JEFFERSON, T. O. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. **Br. Med. J.**, 313, n. 7052, 1996. 275-283.

ERNST, M. E. & LUND. B. C. Renewed Interest in Chlorthalidone: Evidence from the Veterans Health Administration. **Journ. Of Clinic. Hyper**, 12, n. 12, 2010.

ERNST, M. E. et al. Comparative Antihypertensive Effects of Hydrochlorothiazide and Chlorthalidone on Ambulatory and Office Blood Pressure. **Hypertension**, n. 47, 2006. 352-358.

FINNERTY, F. A. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensives. **Angiology**, 27 , 1976. 738–744.

FREITAS, C. B. D. Bioética e Pesquisa com Novos Medicamentos. **Com. Ciências Saúde**, 20, n. 1, 2009. 75-78.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica**: fundamentos da terapêutica racional. 4ª ed. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2012.

GRASSI, D. et al. Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk. **Curr Pharm Des**, n. 19(13), 2013. 2432-2438.

HELFANT, R. H. Hypocalemia and arrhythmias. **The American Journal of Medicine**, 80, n. 4, 25 Abril 1986. 13-22.

HIPERTENSÃO, S. B. D. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI. **Revista Hipertensão**, São Paulo, 13, n. 1, Janeiro 2010. 68.

KAPLAN, N. M. Chlorthalidone versus hydrochlorthiazide: A Tale of Tortoises and a Hare. **Hypertension**, 58, 2011. 994-995.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 143-162 p.

KJELDSEN, K. Hypokalemia and sudden cardiac death. **Exp Clin Cardiol**, 14, n. 4, 2010. 96-99.

LAROCHELLE, P.; LOGAN, A. G. Hydrochlorothiazide-amiloride versus hydrochlorothiazide alone for essential hypertension: effects on blood pressure and serum potassium level. **Can. Med. Assoc. J.**, 132, 1985. 801-806.

LAUPACIS, A. et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. **Kidney International**, 50, 1996. 235-242.

LOPERT, R.; LANG, D. L.; HILL, S. R. Use of Pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: cost-effectiveness analysis - a technique for decision making at the margin. **J. Clin. Pharm. Ther.**, 28, n. 3, 2003. 243-249.

LV, Q. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **PLoS One**, n. 8 (2), 2013.

MARINHO, M. G. D. S. et al. Análise de custos da assistência à saúde aos portadores de diabetes melito e hipertensão arterial em uma unidade de saúde pública de referência em Recife – Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Recife, 55, n. 6, 2011.

MATERSON, B. J.; CUSHMAN, W. C.; GOLDSTEIN, G. E. A. T. O. H. I. Treatment of hypertension in the elderly: I. Blood pressure and clinical changes. Results of a department of veterans affairs cooperative study. **Hypertension**, 15, 1990. 348-360.

MCKENNEY, J. M. et al. The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. **Pharmacotherapy**, 6, 1986. 179-184.

MRC, W. P. Medical research council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. **BMJ**, 304, 1992. 405-412.

MRFIT. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Circulation**., 82, 1990. 1616 –1628.

NEFF, K. M; NAWARSKAS, J. J. Hydrochlorothiazide Versus Chlorthalidone in the Management of Hypertension. **CARDIOLOGY IN REVIEW**. Vol. 18. N. 1. 2010

PEREZ-RUIZ, F. et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. **Ann Rheum Dis**, 2012.

PETERZAN, M. A. et al. Meta-Analysis of Dose-Response Relationships for Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Bendroflumethiazide on Blood Pressure, Serum Potassium, and Urate. **Hypertension**, 59, 2012. 1104-1109.

PICON, R. V. C.; FUCHS, S. C. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica no Brasil e manejo usual da doença na atenção primária. **Tese de Doutorado**, Porto Alegre, 2012. 146.

PIMENTA, E. Hidroclorotiazida x clortalidona: os diuréticos tiazídicos são todos iguais? **Rev. Bras. Hipertens.**, 15, n. 3, 2008. 166-167.

RASCATI, K. L. **Introdução à Farmacoeconomia**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2009.

RIBEIRO, R. A. et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil. Perspectiva Pública e Privada. **Arq. Bras. Cardiol.**, 85, n. 1, 2005.

RONDON, M. U. P. B.; BRUM, P. C. Exercício físico como tratamento não-farmacológico da hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, 10, n. 2, 2003. 134-139.

ROUSH, G. C.; HOLFORD, T. R.; GUDDATI, A. K. Chlorthalidone Compared With Hydrochlorothiazide in Reducing Cardiovascular Events: Systematic Review and Network Meta-Analyses. **Hypertension**, n. 59, 2012. 1110-1117.

RUSSELL, J. G.; MAYHEW, S. R.; HUMPHRIES, I. S. Chlorthalidone in mild hypertension dose response relationship. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, 20, 1981. 407–411.

SAÚDE, Ministério Da. **Cadernos de Atenção Básica 15 - Hipertensão Arterial Sistêmica**. Brasília: [s.n.], 2006.

SHEP, C. R. G. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. **JAMA**, 265, 1991. 3255-3264.

SKOULARIGIS, J. et al. Low dose hydrochlorothiazide (12.5 to 25mg daily) as monotherapy in black patients with mild to moderate hypertension: assessment by ambulatory blood pressure monitoring. **Am. J. Hypertens.**, 8, 1995. 1046 –1050.

SOLOMON, R. J.; COLE, A. G. Importance of Potassium in Patients With Acute Myocardial Infarction. **Acta Medica Scandinavica**, 209, n. S647, 1981.

VARDAN, S.; MEHROTRA, K. G.; MOOKHERJEE, S. E. A. Efficacy and reduced metabolic side effects of a 15-mg chlorthalidone formulation in the treatment of mild hypertension: a multicenter study. **JAMA**, 258, 1987. 484-488.

WALLEY, T.; HAYCOX, A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 43, n. 4, 1997. 343-348.

ZANINI, A. C. et al. Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, 37, n. 3, 2001. 225-237.

ZILLICH, A. J. et al. Potassium and Cardiovascular Disease: Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes. A Quantitative Review. **Hypertension**, IOWA, 48, 2006. 219-224.

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Tabela de Revisão da Literatura com os principais dados de efetividade.

Referência Bibliográfica	Medicamento	Dose (mg/dia)	PAs (mmHg)	PAd (mmHg)	Evento Cardiológico(RR)	Potássio Sérico	Urato	
ERNST <i>et al</i> , 2006	CTD	12,5/25	-12,4/-17,1	-7,1/-8,1	↓↓	-0,5	NI	
	HCTZ	25/50	-7,4/-10,8	-5,1/-6,9	↓	-0,4	NI	
CARTER <i>et al</i> , 2004	CTD	12,5/25	-18/-23	-10	↓	↓↓	NI	
	HCTZ	25/50	-29/-32	NI	↓	↓	NI	
DORSCH <i>et al</i> , 2011	CTD	< 50	-13	NI	-13%	-0,18	0,29**	-0,05***
	HCTZ	>25	-9	NI	-9%	0,03	0,01**	-0,13***
ERNST <i>et al</i> , 2010	CTD	31,6	-23 (±6,7)	NI	NI		NI	
	HCTZ	42,7	-17 (±5,6)	NI	NI	↓	NI	
DHALLA <i>et al</i> , 2013	CTD	12,5/50	NI	NI	↓↓	↓	NI	
	HCTZ	12,5/51	NI	NI	↓	↓	NI	
PETERZAN <i>et al</i> , 2012	CTD	12,5	-13	-3,8	NI	↓	↑	
	HCTZ	25	-10	-4	NI	↓	↑	
ROUSH <i>et al</i> , 2012	CTD	NI	NI	NI	-21%****	NI	NI	
	HCTZ	NI	NI	NI	0%****	NI	NI	
CLARK <i>et al</i> , 1979	CTD	50	24	-14,7	NI	-0,61	NI	
	HCTZ	25-50/50-100	-14,7/-18,9	-8,7/-13,4	NI	-0,26	NI	
FINNERTY, 1976	CTD	50	-18,2	-15,1	NI	-0,03	0,6	
	HCTZ	100	-22,2	-6,9	NI	-0,38	1,52	
BOWLUS & LANGFORD, 1969.	CTD	50	-25,1	-10,1	NI	-0,22	NI	
	HCTZ	100	-18,1	-8	0,02	NI	NI	

CUSHMAN <i>et al</i> , 1991	HCTZ	25	-25,4	-6,8	-0,17	NI	NI	
BENGTSOON <i>et al</i> , 1975	CTD	50	-55	-27	-0,5	NI	0,187	
DE PLAEN <i>et al</i> , 1981	HCTZ	100	-12,4	-4,1	-0,7	-1,4	0,09	
CARNEY <i>et al</i> , 1976	CTD	25	-10	-6	-0,3	NI	NI	
LAROCHELLE & LOGAN, 1985	HCTZ	50	-19	-12	-0,47	NI	NI	
ALLHAT, 2002	CTD	12,5/25	-12,3	-8,6	-0,2	NI	NI	
GOLDSTEIN, 1990	HCTZ	25/50	-18,3	-9,5	-0,47	NI	NI	
MATERSON <i>et al</i> , 1990	CTD	12,5/25/50/75	-5,3/-10,6/- 9,9/-11,4	-5,2/-4,8/- 6,7/-7,1	-0,3 a -0,7	NI	NI	
MRC WORKIN PARTY, 1992	HCTZ	25-50/5-10*	-24	-12	NI	NI	MI	
RUSSELL <i>et al</i> , 1981	CTD	25/50/75/100	-15/-19/-17/- 20	-10/-10/-11/- -10	-0,4 a -0,7	NI	NI	
SKOULARIGIS <i>et al</i> , 1995	HCTZ	12,5/25	-8/-12	-6/-7	0 a -0,1	NI	NI	
VARDAN <i>et al</i> , 1987	CTD	15/25	-12,6/-13,7	-6,7/-9,1	-0,31 a -55	NI	NI	
MCKENNEY <i>et al</i> , 1986	HCTZ	12,5/112,5	-17/-31	-8/-11	0 a -0,7	NI	NI	
BORHANI <i>et al</i> , 1996	HCTZ	12,5/50	-19,5	-13	NI	NI	NI	
SHEP, 1991	CTD	12,5/25	-25,5	-9	-0,4	NI	NI	
BEERMANN & GRONCHINKY- GRIND, 1978	HCTZ	12,5	-15	-9	NI	NI	NI	
BROWN <i>et al</i> , 2000	HCTZ	25-50/ 2,5-5*	-33	-17	NI	NI	NI	

Legenda: NI – Não informado. ↑ - Aumenta. ↓ - Diminui. CTD – Clortalidona. HCTZ – Hidroclorotiazida. CPR – Comprimido. PAs – Pressão Arterial Sistólica. PAd – Pressão Arterial Diastólica. * Associado à diurético poupador de potássio. ** Urato no 1º ano de tratamento. *** Urato após 7 anos de tratamento. **** O %RR informado foi só do quanto mais a clortalidona diminui. A redução do %RR da hidroclorotiazida não é 0.

9.2. Anexo 2 – Tabela de preços máximos da Hidroclorotiazida 25 mg e 50 mg, genérica, para venda para o governo, de segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2013.

Nome do medicamento	Indústria fabricante	Forma de venda	Preço
Hidroclorotiazida	Prati donaduzzi & cia Ltda	25 mg x 400 (emb hosp)	R\$ 33,73
Hidroclorotiazida	Prati donaduzzi & cia Ltda	25 mg x 1000 (emb hosp)	R\$ 78,72
Hidroclorotiazida	Prati donaduzzi & cia Ltda	25 mg x 30	R\$ 2,85
Hidroclorotiazida	Sanofi-aventis farmacêutica Ltda	25 mg x 30	R\$ 2,88
Hidroclorotiazida	EMS S/A	25 mg x 30	R\$ 2,85
Hidroclorotiazida	Cimed indústria de medicamentos Ltda	25 mg x 30	R\$ 2,88
Hidroclorotiazida	Laboratório neo química comércio e indústria Ltda	25 mg x 30	R\$ 2,86
Hidroclorotiazida	Legrand pharma indústria farmacêutica Ltda	25 mg x 30	R\$ 2,7
Hidroclorotiazida	Laboratório farmacêutico do estado de pernambuco - lafepe	Cx. C/50 env. X 10 comp. 25 mg	R\$ 9,36
Hidroclorotiazida	Germed farmaceutica Ltda	25 mg x 30	R\$ 2,85
Hidroclorotiazida	Prati donaduzzi & cia Ltda	50 mg x 1000 (emb hosp)	R\$ 112,47
Hidroclorotiazida	Prati donaduzzi & cia Ltda	50 mg x 400 (emb hosp)	R\$ 56,24
Hidroclorotiazida	Prati donaduzzi & cia Ltda	50 mg x 30	R\$ 4,44
Hidroclorotiazida	Sanofi-aventis farmacêutica Ltda	50 mg x 20	R\$ 2,96
Hidroclorotiazida	Cimed indústria de medicamentos Ltda	50 mg x 20	R\$ 2,84
Hidroclorotiazida	EMS S/A	50 mg x 20	R\$ 2,94
Hidroclorotiazida	Laboratório neo química comércio e indústria Ltda	50 mg x 20	R\$ 1,98
Hidroclorotiazida	Germed farmaceutica Ltda	50 mg x 20	R\$ 2,94
Hidroclorotiazida	Laboratório farmacêutico do estado de pernambuco - lafepe	Cx. C/50 env. X 10 comp. 50 mg	R\$ 14,34
Hidroclorotiazida	Legrand pharma indústria farmacêutica Ltda	50 mg com ct bl al plas leit x 20	R\$ 2,77

9.3. Anexo 3 – Tabela de preços máximos da Clortalidona 12,5 mg e 25 mg, genérica, para venda para o governo, de segundo a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2013.

Nome do medicamento	Indústria fabricante	Forma de venda	Preço
Clortalidona	EMS S/A	12.5 mg x 90 (emb frac)	R\$ 8,48
Clortalidona	EMS S/A	12.5 mg x 60 (emb hosp)	R\$ 6,26
Clortalidona	Garmed farmaceutica Ltda	12,5 mg x 60 (emb hosp)	R\$ 6,06
Clortalidona	EMS S/A	25 mg x 60 (emb hosp)	R\$ 11,02
Clortalidona	EMS S/A	25 mg x 90 (emb frac)	R\$ 14,88
Clortalidona	Garmed farmaceutica Ltda	25 mg x 60 (emb hosp)	R\$ 10,68
Clortalidona	EMS S/A	50 mg x 90 (emb frac)	R\$ 22,67
Clortalidona	EMS S/A	50 mg x 30	R\$ 8,39
Clortalidona	Garmed farmaceutica Ltda	50 mg x 30	R\$ 8,17