

29.Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):310-5.

30.Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53-9.

31.Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597-601.

32.Rowland NC, Aghi MK. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E12.

33.Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992-2003.

34.Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3746-56.

35.Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859-68.

36.Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4405-10.

37.Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):757-68.

38.Scheffel RS, Dora JM. Critical appraisal of a randomized trial: surgery is superior to octreotide LAR in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):134; author reply 135-6.

39.Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1397-403.

40.Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmuller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macroadenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(4):399-405.

41.Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3551-5.

42.Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2984-90.

43.Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J*. 2010;57(12):1035-44.

44.Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):661-6.

45.Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1992;117(9):711-8.

46.Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4465-73.

47.Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(5):1743-7.

48.Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1500-8.

49. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC, Mariotti S, Grotoli S, Loli P, et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):512-9.

50.Kelly P, Maher KT, Chew SL, Monson JP, Grossman AB, Jenkins PJ. A single-center open-label study to investigate the efficacy and safety of repeated subcutaneous injections of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide. *Endocr Pract*. 2010;16(2):191-7.

51.Abs R, Verhelst J, Maïter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(2):374-8.

52.Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(2):209-15.

53.Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1327-35.

54.Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):518-23.

55.Colao A, Filippella M, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G. Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol*. 2007;156 Suppl 1:S57-63.

56.Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3141-8.

57.Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3348-56.

58. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2009;12(3):153-7.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

OCTREOTIDA, LANREOTIDA E CABERGOLINA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de octreotida, lanreotida e cabergolina, indicadas para o tratamento da acromegalia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios: melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- os riscos do uso de octreotida, lanreotida e cabergolina para o bebê durante a gestação são improváveis; entretanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- efeitos adversos mais comuns da octreotida: reações locais (dor ou sensação de picada, formigamento ou queimação no local da injeção, com vermelhidão e inchaço); náuseas, vômitos, dor abdominal, gases, diarreia, fezes gordurosas; uso prolongado do medicamento: formação de cálculos (pedras) na vesícula, problemas no fígado e pâncreas;

- efeitos adversos mais comuns da lanreotida: dores de cabeça, cansaço, tonturas, diminuição dos batimentos do coração, alteração do açúcar do sangue, falta de apetite, diarreia ou fezes moles, dor de barriga, enjoos, vômitos, problemas de digestão, gases, pedras na vesícula, aumento da bilirrubina, reações no local da injeção; outros efeitos: reação alérgica na pele, queda de cabelos, agravamento do diabetes, pancreatite aguda, presença de gordura nas fezes;

- efeitos adversos mais comuns da cabergolina: náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, tontura, dor no estômago, azia/gastrite, fraqueza e cansaço, prisão de ventre, vômitos, dor no peito, vermelhidão, depressão e câibras; raramente pode ocasionar desmaios;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () octreotida
- () lanreotida
- () cabergolina

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

PORTARIA Nº 200, DE 25 DE FEVEREIRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia para a prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso das atribuições, Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a dislipidemia no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS/MS nº 42, de 17 de dezembro de 2010; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, do Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE e do Departamento de Atenção Especializada - DAE/SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dislipidemia - prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da dislipidemia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da dislipidemia.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 1.015/SAS/MS, de 20 de dezembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União nº 248, de 24, de dezembro de 2002, seção 1, página 243.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane em 17/09/2012.

Para restringir o universo de estudos, foram selecionadas para as estatísticas apenas metanálises publicadas a partir de 2002 (data da primeira edição deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) nos periódicos mais importantes (Core Clinical Journals), que incluíssem mortalidade como desfecho. Para os fibratos, o ácido nicotínico e o ezetimiba foram consideradas metanálises publicadas nos periódicos mais importantes. Também foram avaliados ensaios clínicos randomizados (ECR) que, por terem sido publicados posteriormente às revisões sistemáticas, não fizeram parte delas. Como na primeira edição deste Protocolo não havia artigos sobre o ácido nicotínico, não foi utilizada restrição da data.

Os termos adotados para busca foram selecionados por meio de pesquisa dos termos MeSH relacionados, porém a pesquisa não se restringiu a campos MeSH. Os termos empregados e os limites de busca são apresentados abaixo para cada medicamento.

Para dislipidemia e estatinas, foi realizada busca na base de dados Medline/ Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (antilipemic agents OR anticholesterol agents OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors" OR lovastatin OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR rosuvastatin OR Fluvastatin), resultando em 17.001 artigos, sendo 2.414 ECRs e 151 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados após 2002, em Core Clinical Journals, resultou em 1.318 artigos, sendo 294 ECRs e 30 metanálises.



Para dislipidemia e fibratos, foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (clofibrate OR bezafibrate OR gemfibrozil OR proctofen OR fenofibrate OR clofibrato OR etofibrato OR ciprofibrato), resultando em 3.337 artigos, sendo 510 ECRs e 17 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados após 2002, em Core Clinical Journals, resultou em 144 artigos, sendo 43 ECRs e 3 metanálises.

Para dislipidemia e ácido nicotínico, foi realizada busca na base de dados Medline/ Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (niacin), resultando em 1.082 artigos, sendo 107 ECRs e 11 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados em Core Clinical Journals, resultou em 280 artigos, sendo 48 ECRs e 4 metanálises.

Para dislipidemia e ezetimiba, foi realizada busca na base de dados Medline/ Pubmed com os termos (Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia) AND (ezetimibe), resultando em 863 artigos, sendo 146 ECRs e 14 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados em Core Clinical Journals, resultou em 131 artigos, sendo 39 ECRs e 2 metanálises.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo "Dislipidemia", foram identificadas 43 revisões sistemáticas.

Além dos estudos localizados por meio destas buscas, foi consultado o UpToDate, versão 19.2.

2 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante para o desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de LDL (LDL-C), advém de uma série de estudos observacionais e experimentais das últimas décadas, passando por estudos pré-clínicos, patológicos, clínicos e genéticos, em diferentes populações. Os trabalhos iniciais relacionaram o colesterol total com doença arterial coronariana (DAC). Como o LDL-C corresponde à maior parte do colesterol total (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo Framingham Heart Study (1). Importantes trabalhos demonstraram o desenvolvimento de DAC nos pacientes sem doença prévia com níveis mais elevados de colesterol total ou LDL-C: o Framingham Heart Study (1), o Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (2) e o Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (3,4).

Evidências epidemiológicas contundentes relacionam baixos níveis de colesterol nas partículas de HDL (HDL-C) com maior risco de morbimortalidade por DAC. Níveis elevados de HDL-C, por outro lado, se associam a menor risco, sem aumentar o risco de morte por outras causas. (1,5,6)

Apesar das evidências serem menos expressivas, a elevação de triglicerídeos também se associa a risco de DAC. Duas metanálises do final da década de 1990 relacionaram, de maneira independente, níveis elevados de triglicerídeos com DAC (7,8).

Os níveis de LDL-C apresentam correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (9,11). Pode-se dizer que não existe um "normal", mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já se demonstraram benéficas. Atualmente, níveis de LDL-C maiores de 100 mg/dl parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos; níveis menores de 100 mg/dl são considerados alvo terapêutico para a maioria dos indivíduos com risco cardiovascular elevado, não significando que tais níveis os isentem deste risco. Sendo as doenças cardiovasculares ateroscleróticas de etiologia multifatorial, a presença de outros fatores de risco (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, diabetes melito, história familiar, etc.) são considerados tão importantes quanto os níveis de colesterol total ou de LDL-C, de maneira que, de acordo com a agregação desses fatores de risco, níveis diferentes de LDL-C são desejados como meta para tratamento, não havendo firme consenso sobre qual o valor de LDL para início ou alvo de tratamento (12). Situação clínica de particular aumento de risco é a hipercolesterolemia familiar, em que um grupo de defeitos genéticos resulta em grande elevação dos níveis de colesterol e aumento de doença cardíaca isquêmica prematura (13-15).

Outra situação clínica, não cardiovascular, associada à dislipidemia, particularmente à hipertrigliceridemia, é a pancreatite aguda. Níveis de triglicerídeos maiores do que 500 mg/dl podem precipitar ataques de pancreatite aguda, embora a patogênese da inflamação não seja clara (16). Um estudo estimou que hipertrigliceridemia foi a etiologia da pancreatite aguda entre 1,3%-3,8% dos casos de pancreatite (17).

O tratamento da dislipidemia compreende duas grandes condutas: não medicamentosa e medicamentosa.

A identificação deste fator de risco e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E78.0 - Hipercolesterolemia pura
- E78.1 - Hipertrigliceridemia pura
- E78.2 - Hiperlipidemia mista
- E78.3 - Hiperquilomicronemia
- E78.4 - Outras hiperlipidemias
- E78.5 - Hiperlipidemia não especificada
- E78.6 - Deficiências de lipoproteínas
- E78.8 - Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: colesterol total, HDL-C e triglicerídeos. A dosagem direta do LDL-C não é necessária, podendo o cálculo ser feito por meio da fórmula de Friedewald [LDL-C = (CT - HDL-C) - (TG/5)], quando o valor dos triglicerídeos for inferior a 400 mg/dl. Para os casos em que o nível dos triglicerídeos for superior a 400 mg/dl, utiliza-se como critério o colesterol não HDL [não HDL-C = CT - HDL-C], cujo alvo é 30 mg/dl acima do alvo de LDL-C (isto é, para pacientes cujo LDL-C alvo for 100 mg/dl, o alvo de não HDL-C será 130 mg/dl) (9,10).

Para o diagnóstico e a detecção dos pacientes sob risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, o primeiro passo é a identificação dos que já apresentam manifestação prévia da doença. Estes pacientes têm elevado risco de novos eventos. Para os sem manifestação prévia da doença, o Escore de Risco de Framingham (ver o Apêndice) é uma das ferramentas mais aceitas e utilizadas pela comunidade científica médica, apesar de algumas limitações, particularmente em pacientes jovens e portadores de diabetes melito (9,10).

O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar deve ser considerado se houver níveis muito elevados de colesterol (acima do percentil 90), presença de xantomas tendinosos, arco córneo em paciente com menos de 45 anos, xantomas tuberosos ou xantelasma em pacientes com menos de 25 anos e familiar de primeiro grau com as manifestações anteriores (18). Os critérios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar definidos pela Organização Mundial da Saúde estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios Diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar (OMS) (19)	
Critérios	Pontos
História familiar	
Familiar de primeiro grau com doença aterosclerótica prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos)	1
Familiar de primeiro grau com LDL-C acima do percentil 95	
Familiar de primeiro grau com xantoma tendinoso ou arco córneo	2
Criança (menores de 18 anos) com LDL-C acima do percentil 95	
História clínica	
Paciente com doença arterial coronariana prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos)	2
Paciente com doença arterial cerebral ou periférica prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos)	1
Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco córneo antes dos 45 anos	4
Exames laboratoriais	
LDL-C maiores ou iguais a 330 mg/dl	8
LDL-C entre 250 e 329 mg/dl	5
LDL-C entre 190 e 249 mg/dl	3
LDL-C entre 155 e 189 mg/dl	1
Mutação genética presente	8
Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar é	
Definitivo com	Mais de 8 pontos
Provável com	6-8 pontos
Possível com	3-5 pontos

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com estatinas pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

a) diabetes melito em homens com idade superior a 45 anos e em mulheres com idade superior a 50 anos, com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, história familiar em parente de primeiro grau de doença arterial coronariana precoce - antes dos 55 anos para homens e dos 65 anos para mulheres);

b) moderado a alto risco cardiovascular definido pelo Escore de Risco de Framingham com risco superior a 10% em 10 anos;

c) evidência clínica de doença aterosclerótica, entendendo-se como tal qualquer um dos itens abaixo:

- infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévios;

- evidência de doença arterial coronariana por cineangiografia;

- angina com evidência objetiva de isquemia miocárdica demonstrada por teste provocativo (por exemplo: ergometria, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia de estresse);

- isquemia cerebral em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear de encéfalo);

- história de acidente isquêmico transitório com evidência de aterosclerose em território carotídeo à ultrassonografia ou arteriografia ou endarterectomia prévia;

- evidência de doença arterial periférica manifestada por claudicação intermitente ou história de revascularização.

d) diagnóstico definitivo de hiperlipidemia familiar, de acordo com Quadro 1.

Considerando que gemfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise, serão incluídos neste Protocolo de tratamento com o fibrato gemfibrozila pacientes com qualquer um dos seguintes critérios:

a) com intolerância ou refratários ao tratamento com estatinas e com triglicerídeos acima de 200 mg/dl, HDL inferior a 40 mg/dl, refratários a tratamento dietético por pelo menos 3 meses e com confirmação laboratorial (pelo menos 2 determinações de cada exame com 2 semanas de intervalo);

b) com intolerância ou refratários ao tratamento com estatinas e com triglicerídeos acima de 500 mg/dl (objetivando prevenção de pancreatite).

Serão também incluídos neste Protocolo de tratamento com os fibratos fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato e bezafibrato pacientes com ou sem indicação de uso de estatinas e triglicerídeos acima 500 mg/dl (objetivando prevenção de pancreatite).

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com ácido nicotínico somente pacientes com indicação de uso de estatinas, porém intolerantes ou com contra-indicação a elas e que não preencham os critérios para uso de fibratos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem uma das seguintes condições:

a) hipotireoidismo descompensado (TSH acima de 10 mcUI/ml);

b) gestantes ou mulheres em idade fértil que não estejam utilizando pelo menos dois métodos contraceptivos seguros ou que não tenham contracepção definitiva;

c) doença hepática aguda ou crônica grave (como elevação das transaminases mais de 3 vezes os valores normais, icterícia ou prolongamento do tempo de protrombina); ou

d) hipersensibilidade ou evento adverso prévio conhecido ao medicamento ou a qualquer componente da fórmula.

7 CASOS ESPECIAIS

Mesmo na ausência de evidência de impacto sobre a mortalidade, pacientes de muito alto risco cardiovascular (Escore de Risco de Framingham com risco superior a 20% em 10 anos ou prevenção secundária com manutenção de fatores de risco maiores) podem ser considerados candidatos à terapia hipolipemante agressiva com alta dose de estatina (até as doses máximas preconizadas neste Protocolo) (9). Sugere-se que estes casos sejam avaliados em hospitais habilitados como Unidades ou Centros de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular.

Mesmo na ausência de evidências clínicas contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antirretrovirais, algumas diretrizes recomendam o emprego preferencial de pravastatina ou atorvastatina por não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina, por ser a alternativa de menor custo, é a estatina de escolha para estes pacientes.

8 TRATAMENTO

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares (incluindo mortalidade) bem como a prevenção de pancreatite aguda (associada à hipertrigliceridemia grave).

Tradicionalmente, o tratamento buscava atingir níveis de LDL abaixo 100 mg/dl ou de triglicerídeos abaixo 150 mg/dl (9,10); mais recentemente, o tratamento objetiva mais alcançar a redução do risco cardiovascular do paciente do que com a busca de níveis específicos. Vale dizer que, para se avaliar o risco global do paciente, a busca de níveis de colesterol isoladamente já não é critério suficiente. Neste Protocolo, o risco global do paciente é critério de inclusão no tratamento.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia inclui medidas não farmacológicas direcionadas não somente à redução dos níveis de lipídios séricos mas também a outros fatores de risco cardiovascular.

A conduta não medicamentosa deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo, no mínimo, terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo.

Terapia nutricional

Está bem demonstrado que o aumento do consumo de gorduras totais associa-se à elevação da concentração plasmática de colesterol e à maior incidência de aterosclerose (1,9).

A quantidade de gorduras saturadas e de colesterol presentes nos alimentos influencia diferentemente os níveis lipídicos plasmáticos, em especial a colesterolemia. Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se diminuir o consumo de alimentos de origem animal, em especial vísceras, leite integral e seus derivados, embutidos, frios, pele de aves e gema de ovos. Para diminuir o consumo de ácidos graxos saturados, aconselha-se a redução da ingestão de gordura animal (carnes gordurosas, leite e derivados), de polpa e leite de coco e de alguns óleos vegetais que contêm quantidades significativas de ácidos graxos saturados, como os óleos de palma, de coco e de dendê (9).

Para a hipertrigliceridemia, há duas condutas distintas, porém complementares.

Para os pacientes com hiperquilomicronemia (geralmente quando os níveis de triglicerídeos são acima 1.000 mg/dl - situação associada a aumento do risco de pancreatite), recomenda-se reduzir a ingestão de gordura total da dieta (principalmente os óleos de cozinha e gorduras visíveis), substituindo, quando necessário (para se poder manter o mínimo de calorias na dieta para manutenção das atividades diárias), a utilização dos ácidos graxos de cadeia média que não entram na composição das quilomicras.

Para os pacientes com hipertrigliceridemia secundária, com valores de triglicerídeos geralmente abaixo de 1.000 mg/dl, comumente devido a excesso de ingestão de carboidratos, obesidade ou diabetes melito, recomendam-se, respectivamente, restrição de carboidratos, dieta hipocalórica e hipoglicídica e compensação do diabetes, além da redução das gorduras da dieta, como no caso acima, e da abstenção do consumo de álcool (9).

Exercícios físicos

Exercícios físicos são eficazes principalmente como coadjuvantes da dieta no tratamento da hipertrigliceridemia associada à obesidade. Devem ser adotados, com frequência de 3-6 vezes/semana e prescrição média de 150 minutos/semana de exercícios leves a moderados. Pacientes assintomáticos dispensam avaliação médica prévia, devendo ser mantidos os medicamentos de uso corrente⁹.

Tabagismo

O hábito de fumar pode estar associado à redução significativa dos níveis de HDL-C. O tabagismo deve ser combatido de forma agressiva. O tratamento inclui duas etapas: abordagem cognitivo-comportamental e, se necessário, farmacoterapia.

O tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é previsto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Estatinas

O grupo das estatinas foi o primeiro a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. O estudo conhecido por 4S (20), de 1994, foi o primeiro a demonstrar prevenção de eventos cardiovasculares e morte com o tratamento da dislipidemia, tendo avaliado pacientes em prevenção secundária com níveis de colesterol elevado e de alto risco cardiovascular. Depois dele, vários trabalhos demonstraram benefícios em populações diferentes. Em prevenção secundária, destacam-se os clássicos 4S (20), CARE (21) e LIPID (22), que demonstraram redução na recorrência de infarto, morte coronariana, revascularização cardíaca e acidente cerebrovascular; em dois, foi observada redução da mortalidade total. Em prevenção primária, destacam-se WOSCOPS (23) e AFCAPS/TexCAPS (24).

Nos últimos anos, várias publicações podem ser encontradas, entre elas algumas metanálises confirmando o benefício do uso das estatinas em várias populações diferentes (25-32).

Em relação a comparações entre as estatinas, uma publicação da Oregon Health & Science University, que realizou avaliação dos representantes disponíveis à época, concluiu que (33): a) faltam estudos comparando diretamente os representantes (head-to-head comparison) em prevenção primária e b) em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40 mg/dia) em um estudo (34) e de atorvastatina (10 mg/dia) em outro (35).

As melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade no tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina (20,36) e pravastatina (21,22). A lovastatina apresenta evidência de benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular (24). Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina (10 mg/dia) reduziu desfechos cardiovasculares maiores, mas não demonstrou benefício em termos de mortalidade (37). Quando usada em altas doses (80 mg/dia), a atorvastatina demonstrou benefício em estudos de pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, se comparada a sinvastatina (20 mg/dia), reduzindo eventos cardiovasculares maiores, sem alterar, entretanto, a mortalidade total (38).

Há um único estudo de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (risco de eventos cardiovasculares de 10%-20% em 10 anos, pelo Escore de Risco de Framingham) que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina (39). Esse estudo clínico randomizado incluiu homens acima 50 anos e mulheres acima 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares nem diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-C acima de 130 mg/dl e de proteína-C reativa altamente sensível igual ou acima 2 mg/l. A intervenção, comparada com o placebo, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total (39). Esse estudo, entretanto, tem sido motivo de grande controvérsia no meio científico, sendo desacreditado por alguns autores devido à finalização precoce sem uma definição a priori explícita dos critérios, incidência de eventos muito aquém do esperado e grande potencial de conflitos de interesse, entre outros (40,41). Vale ressaltar também que a rosuvastatina associou-se, na análise individual das estatinas, ao desenvolvimento de diabetes melito em metanálise, com aumento de risco de 18% (IC 95%; 4%-33%) (42).

Apesar de alguns trabalhos (9,43) sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular, as evidências são conflitantes. Os resultados da terapia agressiva (LDL-C alvo de 70 mg/dl) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular (44,45). Os estudos apontam para uma redução da incidência de infarto agudo do miocárdio, mas também para uma maior taxa de eventos adversos, com elevação de enzimas hepáticas, miopatia, aumento da incidência de diabetes e abandono de tratamento (46,49). Outras evidências da falta de benefício da busca do LDL-C muito baixo são as apresentadas em artigos nos quais o uso de ezetimiba, apesar de diminuir significativamente os níveis de colesterol, não mostra qualquer benefício clínico.

Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais tanto em homens quanto em mulheres (50) e que serão considerados por este Protocolo são sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina e atorvastatina. O tratamento será baseado no paciente sob risco e não na busca do LDL-C alvo.

Fibratos

Apesar de comumente serem considerados uma única classe de medicamentos, os representantes dos fibratos apresentam características e mecanismos de ação diferentes, não devendo ser tratados como efeito de classe, mas avaliados individualmente.

O benefício cardiovascular dos fibratos foi sugerido em estudos das décadas de 1980 e 1990. O Helsinki Heart Study (51), publicado em 1987, foi um ECR que avaliou o uso de genfibrozila (600 mg, 2 vezes/dia) em homens com colesterol não HDL acima de 200 mg/dl. Nesse estudo, apesar de não ter ocorrido redução na mortalidade total, verificou-se diminuição de 34% na incidência de eventos cardiovasculares. O VA-HIT (52), publicado em 1999, corroborou os resultados do Helsinki Heart Study, com redução da incidência de infarto do miocárdio, de eventos cerebrovasculares e do desfecho combinado de infarto, acidente cerebrovascular e mortalidade.

Apesar desses estudos iniciais, metanálises posteriores não demonstraram benefício cardiovascular desta classe de medicamentos. Studer e colaboradores (27) não observaram qualquer evidência de benefício, tendo sido obtido um risco relativo de 1,0 (IC 95%; 0,91-1,11) para mortalidade total, de 0,93 (IC 95%; 0,81-1,08) para mortalidade cardíaca e de 1,13 (IC 95%; 1,01-1,27) para mortalidade não cardíaca. No estudo de Abourbih e colaboradores (53), foi detectada prevenção de infartos não fatais, sem benefício sobre mortalidade.

Desta forma, com os trabalhos disponíveis, conclui-se que a genfibrozila associa-se a redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL(41). Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular (54).

A genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rhabdomiólise. Em pacientes com triglicerídeos maiores que 500 mg/dl com adesão a dieta e exercícios e em uso de estatinas, pode ser combinada com fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato ou bezafibrato para redução do risco de pancreatite aguda.

Ácido nicotínico

O benefício do ácido nicotínico foi sugerido no Coronary Drug Project, ECR desenvolvido entre 1966 e 1975, tendo sido demonstrada redução do risco de infarto do miocárdio (55). Estudo de seguimento de longo prazo desse estudo, após a fase randomizada, demonstrou redução de mortalidade total e cardiovascular (NNT 17 e 21, respectivamente) (56).

O estudo de Studer e colaboradores (27), entretanto, encontrou, para o desfecho de mortalidade, uma razão de risco de 0,96 (IC 95%; 0,86-1,08), sugerindo ausência de benefício.

Desta forma, o uso de ácido nicotínico, neste Protocolo, será considerado apenas para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos.

Ezetimiba

Na busca de publicações sobre ezetimiba no tratamento da dislipidemia, foram encontradas 9 metanálises que avaliaram o uso deste medicamento em pacientes dislipidêmicos (57-65). Nenhuma delas avaliou desfechos clínicos por não terem encontrado ECR que tenham avaliado tais desfechos. Pesquisando por ECR, também não foram encontrados estudos que tenham avaliado desfechos de mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Desta forma, inexistindo qualquer evidência de benefício clínico, a ezetimiba não é preconizada neste Protocolo.

8.3 FÁRMACOS

Atorvastatina: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg.
Fluvastatina: cápsula de 20 e 40 mg.
Lovastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
Pravastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg.
Bezafibrato: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg.
Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg.
Etofibrato: cápsula de 500 mg.
Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg.

Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg.

Ácido nicotínico: comprimidos de 250, 500 e 750 mg.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Estatinas

Devem ser usadas preferencialmente à noite para se obter o efeito máximo. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na Tabela 1.

Fibratos

Devem ser tomados preferencialmente em horário afastado das estatinas, quando estas forem usadas concomitantemente, para diminuir o risco de toxicidade, ou seja, pela manhã. A genfibrozila nunca deve ser administrada concomitantemente ao uso de estatinas. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na Tabela 1.

Ácido nicotínico

Utilizam-se 2 a 3 g/dia (início do efeito terapêutico com 1 a 2 g/dia), ajustados conforme o efeito ou a tolerância. Devido à baixa tolerância imediata a doses elevadas, inicia-se o tratamento com doses baixas (250 mg em dose única após o jantar), com aumento gradual a cada 2 a 4 semanas, até atingir a dose eficaz (ver Tabela 1).

Tabela 1 - Doses Iniciais e Máximas das Estatinas e Fibratos.

Medicamento	Dose inicial (mg)	Dose máxima (mg)
ESTATINAS		
Atorvastatina	10	80*
Fluvastatina	20	80
Lovastatina	20	80
Pravastatina	20	40
Sinvastatina	20	40 (80**)
FIBRATOS		
Bezafibrato	200	400
Ciprofibrato	100	100
Etofibrato	500	500
Fenofibrato	200	250
Genfibrozila	600	1200
OUTROS		
Ácido Nicotínico	250	3.000

* Restrita a casos especiais, sendo 10 mg a dose usual.
** Esta dose se associa a risco aumentado de toxicidade.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser feito de modo contínuo. Efeitos adversos (como mialgias durante o uso dos medicamentos e elevação de creatinofosfoquinase (CPK) 10 vezes acima do valor normal, ou AST-TGO/ALT-TGP 3 vezes acima do valor normal) ou surgimento de contraindicações determinarão sua suspensão.

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Estatinas: prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização, entre outros.

Fibratos: prevenção de eventos cardiovasculares maiores quando utilizados em pacientes com hipertrigliceridemia associada a HDL baixo e prevenção de pancreatite aguda

Ácido nicotínico: prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

9 MONITORIZAÇÃO

Após iniciado o tratamento com estatinas objetivando a prevenção de eventos cardiovasculares, não se faz necessária monitorização de perfil lipídico, uma vez que o tratamento será contínuo. Para pacientes que utilizam outros medicamentos que não estatinas, apesar de utilidade questionável na avaliação prognóstica, a aferição do perfil lipídico pode ser feita anualmente com o intuito de dirimir dúvidas e aumentar o conhecimento e a adesão dos pacientes. Para pacientes cujo objetivo terapêutico é a prevenção de pancreatite secundária a hipertrigliceridemia, a monitorização sérica de triglicérides pode ser realizada semestralmente.

Para usuários de estatinas e fibratos, provas de função hepática (aminotransferases/transaminases) e muscular (CPK) devem ser realizadas no início do tratamento, após 6 meses e toda vez que for alterada a dose do medicamento ou forem associados outros fármacos que aumentem o risco de toxicidade, como fibratos, por exemplo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 May 12;97(18):1837-47.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2823-8.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):351-64.
- The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):365-74.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.
- Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988 Dec 16;260(23):3456-60.
- Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998 Feb 26;81(4A):7B-12B.
- Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998 Oct;19 Suppl M:M8-14.
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune NA, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009 Oct;25(10):567-79.
- Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14):1769-818.
- Lebenthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2010 Sep;95(9):673-80.
- Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2025-33.



14. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 May;5(3):133-40.
15. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskiran MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14):1769-818.
16. Vege S, Chari S. Etiology of acute pancreatitis. In: Bonis P, editor. *UpToDate*. 17.2 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2009.
17. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995 Dec;90(12):2134-9.
18. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011 May;5(3):133-40.
19. Familial Hypercholesterolemia (FH). Report of a second WHO Consultation. www.who.int 1999 [cited 2011 Oct 15];
20. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
22. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
23. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998 May 27;279(20):1615-22.
25. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004289.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
27. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11;165(7):725-30.
28. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2243-52.
29. Aronow WS. Hypercholesterolemia. The evidence supports use of statins. *Geriatrics* 2003 Aug;58(8):18-8, 31.
30. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007784.
31. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Husereau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011 Nov 8;183(16):E1189-E1202.
32. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
33. Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). <http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products.cfm> 2006 August [cited 2009 Jul 12]; Available from: URL: <http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products.cfm>
34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
35. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
36. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
38. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
40. de LM, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1032-6.
41. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1073-7.
42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
43. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
44. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
45. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1409-15.
46. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1409-15.
47. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalal N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
48. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1658-69.
49. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011 Jun 22;305(24):2556-64.
50. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. *J Am Coll Cardiol* 2012 Feb 7;59(6):572-82.
51. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
52. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):410-8.
53. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009 Oct;122(10):962-8.
54. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 29;375(9729):1875-84.
55. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975 Jan 27;231(4):360-81.
56. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986 Dec;8(6):1245-55.
57. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005 Jul;21(7):1123-30.
58. Ose L, Shah A, Davies MJ, Rotonda J, Maccubbin D, Tribble D, et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006 May;22(5):823-35.
59. Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006 Jun;28(6):849-59.
60. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007 Jun 15;99(12):1706-13.
61. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007 Aug;23(8):2009-26.
62. Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008 May;12(21):iii, xi-iii,212.
63. Kashani A, Sallam T, Bhemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008 Jun 1;101(11):1606-13.
64. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009 May;265(5):568-80.
65. Ara R, Pandor A, Tumor I, Paisley S, Duenas A, Williams R, et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(6):419-27.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Estatinas: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina e Pravastatina.

Fibratos: Bezafibrato, Ciprofibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Genfibrozila.

Ácido Nicotínico.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de estatinas, fibratos e ácido nicotínico, indicados para o tratamento da dislipidemia.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- estatinas: prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização, entre outros;
- fibratos: prevenção de pancreatite aguda;
- ácido nicotínico: prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- as estatinas não devem ser utilizadas durante a gestação; em doses usuais são bem toleradas, com baixa incidência de efeitos adversos;
- os efeitos adversos mais frequentes das estatinas são prisão de ventre, diarreia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náuseas, alergias de pele; efeitos menos frequentes (necessitam, porém, de atenção médica imediata, podendo ser fatais) são dores musculares, câibras, febre, cansaço, fraqueza, que caracterizam a mialgia ou rabdomiólise; e efeitos mais raros são impotência, insônia;
- não se sabe ao certo os riscos do uso de fibratos na gravidez; portanto, caso engravide, comunicarei o médico imediatamente;
- os fibratos podem induzir o aparecimento de cálculos biliares, estando contraindicados para pacientes com esta doença;
- os efeitos adversos dos fibratos são desordens no sangue (anemia, leucopenia, trombocitopenia), angina, arritmias cardíacas, pancreatite, cálculos biliares, problemas no fígado e nos rins, sintomas gripais, piora de úlceras, coceiras e alergia de pele;
- não há relatos de efeitos do uso de ácido nicotínico na gravidez;

- os efeitos adversos do ácido nicotínico (com doses mais altas) são arritmias cardíacas, diarreia, tonturas, secura dos olhos e de pele, aumento de glicose no sangue, náuseas, vômitos, dor de estômago, coceiras; e são efeitos de menor incidência dor de cabeça, calorões no rosto e no pescoço;

- o risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante dos medicamentos.

Estou ciente de que o uso destes medicamentos não substitui outras medidas para diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides, tais como dieta adequada, controle do peso corporal e prática de atividade física.

Estou também ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não
Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () atorvastatina
- () fluvastatina
- () lovastatina
- () pravastatina
- () bezafibrato
- () ciprofibrato
- () etofibrato
- () fenofibrato
- () genfibrozila
- () ácido nicotínico



Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

APÊNDICE - Escore de risco de Framingham

Homens							Mulheres						
Idade	Pontos						Idade	Pontos					
20-34	-9						20-34	-7					
35-39	-4						35-39	-3					
40-44	0						40-44	0					
45-49	3						45-49	3					
50-54	6						50-54	6					
55-59	8						55-59	8					
60-64	10						60-64	10					
65-69	11						65-69	12					
70-74	12						70-74	14					
75-79	13						75-79	16					
Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	idade	Colesterol	idade	idade	idade	idade	idade	idade
Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		Total, mg/dL	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Até 160	0	0	0	0	0		Até 160	0	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0		160-199	4	3	2	1	1	1
200-239	7	5	3	1	0		200-239	8	6	4	2	1	1
240-279	9	6	4	2	1		240-279	11	8	5	3	2	2
280 ou mais	11	8	5	3	1		280 ou mais	13	10	7	4	2	2
Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	idade	Fumo	idade	idade	idade	idade	idade	idade
Não	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79		Não	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	
Sim	0	0	0	0	0		Sim	0	0	0	0	0	0
	8	5	3	1	1			9	7	4	2	1	1
HDL colesterol (mg/dL)	Pontos						HDL colesterol (mg/dL)	Pontos					
60 ou mais	-1						60 ou mais	-1					
50-59	0						50-59	0					
40-49	1						40-49	1					
menos de 40	2						menos de 40	2					
PA (sist. mm Hg)	não tratada						tratada						
menor 120	0						0						
120-129	0						1						
130-139	1						2						
140-159	1						2						
160 ou maior	2						3						

Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)		Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (%)	
menos de 0	Menos de 1		Menos de 9	Menos de 0	
0	1		9	1	
1	1		10	1	
2	1		11	1	
3	1		12	1	
4	1		13	2	
5	2		14	2	
6	2		15	3	
7	3		16	4	
8	4		17	5	
9	5		18	6	
10	6		19	8	
11	8		20	11	
12	10		21	14	
13	12		22	17	
14	16		23	22	
15	20		24	27	
16	25		25 ou mais	30 ou mais	
17 ou mais	30 ou mais				

Extraído de IV Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia (9).

PORTARIA Nº 201, DE 26 DE FEVEREIRO DE 2013

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a Portaria nº 793/GM/MS, de 24 de abril de 2012, que institui a Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 835/GM/MS, de 25 de abril de 2012, que institui incentivos financeiros de investimento e de custeio para o componente de Atenção Especializada da Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência no âmbito do SUS;

Considerando a Portaria nº 971/SAS/MS, de 13 de setembro de 2012, que adequa o Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES) e inclui Procedimentos de Manutenção e Adaptação de Orteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) da Tabela de Procedimentos do SUS;

Considerando a necessidade de identificar no SCNES os estabelecimentos participantes da Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência que farão jus ao incentivo dos Centros Especializados em Reabilitação;

Considerando a Resolução CIB - BA nº 013/2012, de 31 de janeiro de 2012, que aprova o Serviço de habilitação em Saúde Auditiva, em alta complexidade, do Hospital Otorrinos de Feira de Santana/BA, no Município de Feira de Santana/BA, inscrita sob o CNPJ nº 16.076.424/0001-70, para Serviços de Atenção à Saúde Auditiva na Alta Complexidade; e

Considerando a avaliação da Secretaria de Atenção à Saúde - Departamento de Ações Programáticas Estratégicas - Área Técnica de Saúde da Pessoa com Deficiência, resolve:

Art. 1º Fica excluída a habilitação sob o código 03.02 - Diagnóstico, tratamento e reabilitação auditiva na média complexidade e fica habilitado, código 03.03 - Diagnóstico tratamento e reabilitação auditiva na alta complexidade, como Serviço de Atenção à Saúde Auditiva na Alta Complexidade, o estabelecimento a seguir:

CNPJ	CNES	UNIDADE
16.076.424/0001-70	3021823	Hospital Otorrinos de Feira de Santana/BA

Art. 2º Os recursos orçamentários, objeto desta Portaria, correrão por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar Programa de Trabalho - 10.302.2015.8585 - Atenção à Saúde da População para Procedimentos de Média e Alta Complexidade.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos financeiros a partir da competência fevereiro de 2013.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

PORTARIA Nº 202, DE 26 DE FEVEREIRO DE 2013

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a Portaria GM/MS nº 3432, de 12 de agosto de 1998, que estabelece critérios de classificação e cadastramento para as Unidades de Tratamento Intensivo;

Considerando a Portaria GM/MS nº 598, de 23 de março de 2006, que define o fluxo para credenciamento de leitos de Unidade de Tratamento Intensivo, e

Considerando a avaliação técnica da Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar - DAE/SAS/MS, resolve:

Art. 1º Fica alterado o número de leitos da Unidade de Tratamento Intensivo - UTI Tipo III, do hospital a seguir relacionado:

MARANHÃO

CNPJ	Hospital	Nº leitos
06.279.103/0002-08 CNES: 2726653	Hosp. Universitário HUUFMA/Univ. Federal do Maranhão - São Luiz/MA	
26.04 ADULTO		25

Art. 2º Ficam reclassificados os leitos de UTI tipo I para tipo II da Unidade de Tratamento Intensivo do Hospital a seguir relacionado:

PARAÍBA

CNPJ	Hospital	Nº leitos
05.055.128./0002-57 CNES: 2676060	Hosp. Univ. Alcides Carneiro/Univ. Federal de Campina Grande - Campina Grande/PB	
26.01 ADULTO		10

SÃO PAULO

CNPJ	Hospital	Nº leitos
50.119.585/0001-31 CNES: 2023709	Santa Casa de Misericórdia de Itatiba - Itatiba/SP	
26.01 ADULTO		04