



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

1

NOTA TÉCNICA*

Evidências clínicas para processos judiciais

**O texto é para uso integral pelos membros de NAT-JUS em suas Notas Técnicas, sem necessidade de citação da autoria deste texto.*

ROSUVASTATINA COMPARADA AOS MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES E TRATAMENTO DE DISLIPIDEMIA

ARAUJO, Wattusy Estefane Cunha de¹
BARBOSA, Aurélio de Melo²

1. Médica, Clínica Médica e Cardiologia, pesquisador na Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago” da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, docente na Universidade Alfredo Nascier, wattusyaraujo@gmail.com.

2. Fisioterapeuta, Mestre, Doutorando, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS na Escola Estadual de Saúde Pública de Goiás “Candido Santiago” da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

Goiânia, 30 de março de 2023.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

APO 1- Apolipoproteína Humana A1.

APO 2- Apolipoproteína Humana A2.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

CT: Colesterol Total.

DAC: Doença Arterial Coronariana.

DCV: Doenças cardiovasculares.

DM: Diferença média.

ECV: Eventos Cardiovasculares.

ECRs: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

ECVs: Eventos Cerebrovasculares.

ER e ERG: Escore de Risco e Escore de Risco Global.

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

HDL-C: lipoproteínas de alta densidade (HDL, do Inglês high density lipoproteins), colesterol

IC: Insuficiência Cardíaca.

IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

LDL-C: lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do Inglês low density lipoproteins), colesterol.

MA: Meta-análise.

OR: *odds ratio* ou razão de chances.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s)

PUBMED: Versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contém a MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

QALY: Qualidade de vida ajustada aos anos (do inglês, quality-adjusted life-years).

RA: Risco absoluto.

RCEIs: razões de custo efetividade incrementais

RoB: Ferramenta *Risk of Bias*.

RS: Revisão(ões) sistemática(s).

SBC-DA: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

SUCRA: superfície sob classificação acumulada

SUS: Sistema Único de Saúde.

TG: Triglicerídeos.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

3

TRANSTORNO DE SAÚDE

CID:

E 78 – Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias (Dislipidemia)
I 51.6 – Doença cardiovascular não especificada

Diagnóstico:

Dislipidemia. Doença cardiovascular. Hipercolesterolemia familiar.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Não se aplica.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Válido

Nome comercial:

Crestor® (referência)¹.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

4

Princípio Ativo:

Rosuvastatina.

Via de administração:

Via oral (VO).

Posologia:

5 ou 10 ou 20 ou 40mg, 1 comprimido ao dia. Varia de paciente a paciente.

Uso contínuo?

Sim.

Duração do tratamento:

Indeterminada.

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

O medicamento está inserido no SUS?

Não.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

5

Oncológico?

Não.

OUTRAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS

Tecnologia:

Rosuvastatina

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:

Estão disponíveis alguns medicamentos na RENAME² (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) que são a atorvastatina, pravastatina, sinvastatina. Destas, a atorvastatina é considerada estatina de alta potência bem como a rosuvastatina não disponibilizada pelo SUS.

Existe Genérico?

Sim.

Existe Similar?

Sim.

CUSTO DA TECNOLOGIA

Tecnologia:

Rosuvastatina e Atorvastatina (disponível no SUS).



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Laboratório:

Rosuvastatina — Crestor (referência) laboratório AstraZeneca. Rosulib laboratório Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica LTDA (menor custo) e outras. Atorvastatina (disponível no SUS) — EMS e outras.³

Marca comercial:

Rosuvastatina (Rosulib, a marca de menor custo) e Atorvastatina (genérico disponível no SUS)².

Apresentação:

Rosuvastatina — várias formas de apresentação em blister com 10, 30, 60, 90 ou 100 comprimidos de 5 mg, 10 mg, 20 mg ou 40 mg¹.

Atorvastatina (disponível no SUS) — várias formas de apresentação em blister com 10, 20, 30, 40, 60, 90, 100, 200 ou 500 comprimidos revestidos de 10 mg, 20 mg, 40 mg ou 80 mg.

Preço de Fábrica:

Rosuvastatina 20 mg — R\$ 108,29 (blister com 60 comprimidos de 20 mg) (preço de R\$1,81 por comprimido). Rosuvastatina 40 mg: o valor mínimo por comprimido supera o custo de 02 comprimidos de 20 mg.³

Atorvastatina (disponível no SUS) – R\$ 102,67 (blister com 30 comprimidos de 40 mg) (preço de R\$ 3,42 por comprimido).³

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Rosuvastatina 20 mg — R\$ 84,98 (blister com 60 comprimidos) (preço de R\$ 1,42 por comprimido). Rosuvastatina 40 mg: o valor mínimo por comprimido supera o custo de 02 comprimidos de 20 mg.³

Atorvastatina (disponível no SUS) — R\$ 80,57 (blister com 30 comprimidos de 40 mg)



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

7

(preço de R\$ 2,69 por comprimido).³

Preço Máximo ao Consumidor:

Rosuvastatina 20 mg — R\$ 149,70 (blister com 60 comprimidos) (preço de R\$ 2,50 por comprimido). Rosuvastatina 40 mg: o valor mínimo por comprimido supera o custo de 02 comprimidos de 20 mg.³

Atorvastatina (disponível no SUS) — R\$ 105,98 (blister com 30 comprimidos de 40 mg) (preço de R\$ 3,54 por comprimido).³

CUSTO DA TECNOLOGIA - TRATAMENTO MENSAL

Tecnologia:

Rosuvastatina e Atorvastatina (disponível no SUS).

Dose Diária Recomendada:

Rosuvastatina — a dose máxima diária é de 40 miligramas. A dose diária recomendada varia conforme avaliação clínica do médico assistente, de 5 a 40 mg.¹

Atorvastatina — a dose máxima diária é de 80 miligramas. A dose diária recomendada varia conforme avaliação clínica do médico assistente, de 10 a 80 mg.

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Rosuvastatina — custo de R\$ 84,98 por mês (30 dias de tratamento) da dose diária de 40 mg.³

Atorvastatina (disponível no SUS) — custo de R\$ 161,14 por mês (30 dias de tratamento) da dose diária de 80 mg.³



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

8

Preço Máximo ao Consumidor:

Rosuvastatina — custo de R\$ 149,70 por mês (30 dias de tratamento) da dose diária de 40 mg.³

Atorvastatina (disponível no SUS) — custo de R\$ 211,96 por mês (30 dias de tratamento) da dose diária de 80 mg.³

Fonte do custo da tecnologia:

Lista de preços de medicamentos da CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos)³.

EVIDÊNCIAS E RESULTADOS ESPERADOS

Tecnologia:

Rosuvastatina e Atorvastatina (disponível no SUS).

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A dislipidemia possui tratamento oferecido pelo SUS conforme previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite, regido pela PORTARIA CONJUNTA Nº 8, de 30 de julho de 2019.

Conforme o PCDT federal do SUS⁴: A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante, pelo desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o colesterol total (CT), particularmente o contido nas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do Inglês *low density lipoproteins*), o LDL-C, apresenta correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares. Como o LDL-C corresponde à maior parte do CT (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre CT e doença arterial



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

coronariana (DAC) reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo *Framingham Heart Study*. 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) e o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*⁴. O não-HDL colesterol também é uma fração avaliada em muitos estudos.

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos. Para o diagnóstico e a detecção dos pacientes sob risco de desenvolvimento de DCV, é importante identificar os que já apresentam manifestação da doença. Esses pacientes têm elevado risco de novos eventos. Para os pacientes sem manifestação prévia da doença, uma das ferramentas utilizadas é o Escore de Risco Global (ERG). Esta é um refinamento do consagrado Escore de Risco (ER) de Framingham, equilibrando seus parâmetros e introduzindo algoritmos específicos para os sexos⁴. A presença dos fatores de risco clássicos (hipertensão, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, tabagismo, diabetes e histórico familiar) aumenta a probabilidade pré-teste de DCV, com ênfase para DAC, e norteia a prevenção primária e secundária. Vários outros fatores, incluindo questões sociodemográficas, étnicas, culturais, dietéticas e comportamentais, podem também explicar as diferenças na carga de DCV entre as populações e suas tendências ao longo das décadas⁵. O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar também deve ser considerado, condição que eleva acentuadamente o LDL e predispõe à DCV.

A proposta de tratamento, segundo o PCDT, foi baseada no paciente sob risco cardiovascular e não na busca do LDL-C alvo. Devido ao benefício comprovado em diversas meta-análises da estatina, foram incorporadas no PCDT a sinvastatina, a pravastatina e a atorvastatina. Destas, a atorvastatina é considerada uma estatina de alta potência. Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares (ECV) maiores e coronarianos, apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais (AVCs), mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Em pacientes com triglicéridos (TG) maiores que 500 mg/dL estas podem ser combinadas com fenofibrato para redução do risco de pancreatite aguda. A



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

genfibrozila está associada à redução de ECV maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL45, mas não deve ser associada à estatina por risco de rabdomiólise. O uso de ácido nicotínico foi considerado para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos. A ezetimiba foi avaliada e por haver apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliou desfecho clínico duro, com tamanho de efeito (NNT = 50) de relevância questionável, e em conformidade com recomendação de não incorporação da CONITEC (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 29/08/2018), o PCDT não preconiza a ezetimiba como terapia hipolipemiante. Em relação aos Inibidores de Pró-Proteína Convertase Subtilisina/Quexina do tipo 9 (PCSK9), evolocumabe e do alirocumabe, concluiu-se que esses medicamentos apresentam um efeito redutor de LDL que parece ser significativo. Um único estudo avaliou desfechos clinicamente relevantes demonstrando benefícios. A segurança a médio e longo prazos desta classe de medicamentos ainda não estava completamente estabelecida durante a elaboração do PCDT, particularmente para uso em saúde pública, por terem sido registrados no Brasil em 2016⁴.

Não há disponibilidade do medicamento rosuvastatina no SUS para tratamento de dislipidemia. Segundo o PCDT federal, havia um único estudo de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (risco de ECV de 10%-20% em 10 anos, pelo Escore de Risco de Framingham) que avaliou desfechos primordiais. Esse ECR incluiu homens acima 50 anos e mulheres acima 60 anos, sem história de DCV, nem diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-C acima de 130 mg/dL e de proteína-C reativa altamente sensível ≥ 2 mg/l. A intervenção, comparada com o placebo, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total. Houveram críticas em relação ao estudo devido a finalização precoce, sem definição explícita dos critérios, incidência de eventos muito aquém do esperado e grande potencial de conflitos de interesse, entre outros. Acrescentou ainda que a rosuvastatina associou-se, na análise individual das estatinas, ao desenvolvimento de diabetes melito em meta-análise, com aumento de risco de 18%, portanto não foi

considerado opção por este PCDT⁴.

O estudo VOYAGER, foi uma meta-análise composta por 32.258 pacientes de 37 ECRs que compararam os efeitos nos níveis lipídicos plasmáticos de rosuvastatina, atorvastatina e sinvastatina. Os participantes tinham idade média de 60,0 (DP 11,1 anos); 56,7% eram homens e 79,9% eram brancos. A média geral do nível basal de LDL-C foi de 170,9 (DP 38,7 mg/dl) e a média do nível basal de não-HDL-C foi de 205,2 (DP: 41,8 mg/dl). A rosuvastatina 5mg reduziu o LDL-C em 39% e o não-HDL-C em 35%. Reduções equivalentes no LDL-C exigiram 15 mg de atorvastatina ou 39 mg de sinvastatina. Reduções equivalentes em não-HDL-C exigiram atorvastatina 14 mg ou sinvastatina 42 mg. A rosuvastatina 10 mg reduziu o LDL-C em 44% e o não-HDL-C em 40%. Reduções equivalentes no LDL-C exigiram 29 mg de atorvastatina ou 72 mg de sinvastatina. Reduções equivalentes em não-HDL-C exigiram 27 mg de atorvastatina ou 77 mg de sinvastatina. A rosuvastatina 20 mg reduziu o LDL-C em 50% e o não-HDL-C em 45%. Reduções equivalentes em LDL-C e não-HDL-C exigiram atorvastatina 70 mg e atorvastatina 62 mg, respectivamente, e não foram alcançadas com a dose máxima de 80 mg de sinvastatina. A rosuvastatina 40 mg reduziu o LDL-C em 55% e o não-HDL-C em 50%. Não foram alcançadas reduções comparáveis com as doses máximas de 80 mg de atorvastatina ou sinvastatina. Em suma, com relação às reduções de LDL-C e não-HDL-C, cada dose de rosuvastatina equivaliu a doses 3 a 3,5 vezes maiores para atorvastatina e 7 a 8 vezes maiores para sinvastatina⁷. A dose máxima da sinvastatina é de 40 mg e a de atorvastatina é de 80 mg.

A Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose de 2017⁶ recomenda, além do alcance de metas, o uso preferencial de medicamentos nas doses utilizadas nos grandes ensaios clínicos e que demonstraram benefício clínico. Abaixo a tabela 1 demonstra as metas terapêuticas e a redução percentual desejada de acordo com a classificação de risco do paciente e a tabela 2 demonstra a intensidade do tratamento hipolipemiante.

Tabela 1 - Metas terapêuticas absolutas e redução porcentual do colesterol da lipoproteína de baixa densidade e do colesterol não-HDL para pacientes com ou sem uso de estatinas.

| RISCO | Sem estatinas | Com estatinas | Com estatinas |
|---------------|---------------|---------------------|------------------------|
| | Redução % | Meta de LDL (mg/dL) | Meta de não HDL(mg/dL) |
| Muito alto | > 50 | < 50 | < 80 |
| Alto | > 50 | < 70 | < 100 |
| Intermediário | 30-50 | < 100 | < 130 |
| Baixo | > 30 | < 130 | < 160 |

Tabela 2 - Intensidade do tratamento hipolipemiante.

| | Baixa | Moderada | Alta |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Redução de LDL-c esperada com dose diária, % | < 30 | 30 a < 50 | >= 50 |
| Exemplos, doses diárias em mg | Lovastatina 20 Sinvastatina 10 Pravastatina 10-20 Fluvastatina 20-40 Pitavastatina 1 | Lovastatina 40 Sinvastatina 20-40 Pravastatina 40-80 Fluvastatina 80 Pitavastatina 2-4 Atorvastatina 10-20 Rosuvastatina 5-10 | Atorvastatina 40-80 Rosuvastatina 20-40 Sinvastatina 40/ezetemiba 10 |

Segundo as tabelas acima apresentadas, para pacientes de alto e muito alto risco cardiovascular deve-se dar preferência para estatinas de alta intensidade (redução do LDL $\geq 50\%$) ou para associação entre sinvastatina (na dose de 40 mg) e ezetemiba. Segundo o estudo IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) a associação entre ezetimiba 10 mg e sinvastatina 40 mg promoveu redução adicional do LDL-c e diminuiu a chance de eventos cardiovasculares em relação à sinvastatina isolada, em pacientes após síndrome coronária aguda, particularmente aqueles com diabetes melito⁶.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A revisão sistemática (RS) com meta-análise (MA) de Kumar *et al.*⁸, que revisou seis ECRs, comparando o impacto da rosuvastatina (a tecnologia judicializada) versus atorvastatina (a tecnologia disponível no SUS) na redução da placa aterosclerótica. As doses administradas estiveram na proporção de 1:2 (10/20 mg ou 20/40 mg ou 40/80 mg, rosuvastatina/atorvastatina, respectivamente). Foram selecionados seis ECR, destes o de Nicholls *et al.*, 2011, contribuiu com 60% da população (1039 pacientes), os demais tiveram tamanho amostral de: 30, 43, 88, 128 e 271 pacientes. Alguns avaliaram os efeitos dos medicamentos a curto prazo: 3 a 6 meses (dois deles), 11 a 12 meses (três deles) e por 24 meses (Nicholls *et al.*, 2011). O grupo rosuvastatina demonstrou uma redução maior e estatisticamente significativa em relação ao grupo atorvastatina no percentual do volume da placa (DM - 0,36 IC 95%: -0,65 a -0,05; p 0,02; I² 0%) e no volume total da placa (DM 1,63, IC 95%: -2,86 a -0,41, p 0,0009, I² 12%). Também evidenciou redução no LDL-C e um aumento no HDL-C de forma mais expressiva (DM: -6,08, IC 95%: -12,03 a -0,13, p <0,05, I² 62%) e (DM: 1,04, IC 95%: -0,18 a 2,27, p 0,1, I² 10%), respectivamente, no entanto a diferença no aumento do HDL-C não foi significativa. Os resultados desta MA demonstraram que a rosuvastatina resultou numa maior redução da porcentagem do volume do ateroma e do volume total do ateroma em comparação com a atorvastatina. No entanto, a análise sequencial para testar a força de evidência deste resultado conclui que não se pode atribuir melhor desempenho nesses desfechos quando comparada à atorvastatina (erro tipo alfa, portanto, possibilidade de falso positivo) e mais estudos seriam necessários⁸.

A MA de Yebyo *et al.*⁹ incluiu 33 trials placebo-controle e 07 “head-to-head” entre estatinas para avaliar a eficácia e segurança das estatinas para prevenção primária de ECV. Foi composta por 94,283 pacientes a maioria dos ensaios testou baixa dose (10/40) ou dose moderada (25/40) de estatinas, mas o restante (5/40) usaram altas doses de estatinas. Os resultados primários foram os ECV ou mortalidade por todas as causas. A mediana de proporção de pacientes com diabetes tipo 2 foi de 14%, HAS 4%, sexo masculino 61%, tabagistas 28% e brancos

caucasianos 92%. Nas MA pareadas, as estatinas como uma classe mostraram reduções de risco estatisticamente significativas em IAM não fatal (RR 0,62; IC 95%: 0,53 a 0,72), mortalidade por DCV (RR 0,80; IC 95%: 0,71 a 0,91), mortalidade por todas as causas (RR 0,89; IC 95%: 0,85 a 0,93), AVC não fatal (RR 0,83; IC 95%: 0,75 a 0,92), angina instável (RR 0,75 ; IC 95%: 0,63 a 0,91) e ECV maiores compostos (RR 0,74; IC 95%: 0,67 a 0,81). As estatinas aumentaram estatisticamente significativamente os riscos relativos e absolutos de miopatia (RR 1,08; IC 95%: 1,01 a 1,15; diferença de risco [RD] 13,2 a 24 por 10.000 pessoas-ano); disfunção renal (RR 1,12; IC 95%: 1,00 a 1,26; RD 16,0-36 por 10.000 pessoas-anos); e disfunção hepática (RR 1,16; IC 95%: 1,02 a 1,31; RD 8,1-16 por 10.000 pessoas-ano). Análises mostraram que a atorvastatina e a sinvastatina foram mais eficazes na redução de eventos cardiovasculares, enquanto a atorvastatina pareceu apresentar o melhor perfil de segurança⁹.

A MA de Zhong *et al.*¹⁰ composta por 42 estudos com 82.601 pacientes avaliou a eficácia de algumas estatinas na prevenção secundária de eventos cerebrovasculares (ECVs) maior, os desfechos secundários foram mortes por todas as causas, AVC fatal e AVC não fatal. Foram incluídos 42 ECR, destes 32 ECRs compararam estatina com placebo. Em 10 estudos, o tratamento com uma estatina foi comparado com a terapia de outra estatina, 03 estudos avaliaram “head-to-head” atorvastatina e rosuvastatina, 02 atorvastatina e sinvastatina e 01 sinvastatina e rosuvastatina. Na prevenção secundária de DCV, ECVs maior em pacientes tratados com pravastatina (RR 0,87, 0,76–0,99) e atorvastatina (RR 0,59, 0,49–0,72) reduziram significativamente em comparação com os controles (placebo). Comparações indiretas com MA de rede mostraram que o RR foi de 0,60 (0,40–0,92) para atorvastatina em comparação com rosuvastatina. Na prevenção de ECV a comparação “head-to-head” entre as estatinas não demonstrou superioridade significativa entre elas. Em comparação com os controles, a morte por todas as causas foi reduzida em 12% em pacientes tratados com estatinas (RR 0,88, 0,81–0,96). Comparações indiretas com análise de rede mostraram uma diferença significativa no AVC não fatal entre pacientes tratados com fluvastatina e pacientes tratados com lovastatina (RR 0,28, 0,07–0,95). A MA baseada nos dados dos estudos publicados foi limitada pela qua-



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

lidade desses estudos. Houve uma diferença nos resultados das análises diretas e indiretas, mas a comparação direta tornaria os resultados mais prováveis de serem verdadeiros. Essa diferença pode estar relacionada ao pequeno tamanho da amostra e à natureza conservadora do modelo bayesiano hierárquico de efeitos aleatórios¹⁰.

Uma RS¹¹, composta por 26 artigos, analisou a relação custo-efetividade e custo-utilidade das estatinas para o tratamento de pacientes com doença cardiovascular entre 2004 e 2020. A atorvastatina e rosuvastatina foram as principais drogas comparadas nos estudos. Embora os resultados dos estudos tenham sido diferentes em alguns aspectos, como modelo, itens de custos e a perspectiva do estudo, chegaram às mesmas conclusões que o uso de estatinas versus não-medicamentos podem reduzir custos, eventos cardiovasculares e mortes e aumentar QALY¹¹.

Zang *et al.*¹² em sua RS de 50 ECRS (51.956 participantes) com 06 MA de rede que incluíram pelo menos duas estatinas (head to head) ou estatina versus placebo. As estatinas incluídas foram: sinvastatina (SIM), fluvastatina (FLU), atorvastatina (ATO), rosuvastatina (ROS), lovastatina (LOV), pravastatina (PRA) e pitavastatina (PIT). Os desfechos analisados foram: mudanças absolutas nos valores de LDL-C, HDL-C, CT (Colesterol Total), TG (triglicerídeos), APO 1 (Apolipoproteína Humana A1), APO 2 (Apolipoproteína Humana A2). Em termos de redução do LDL-C, a rosuvastatina ficou em 1º lugar com um valor de superfície sob classificação acumulada (SUCRA) de 93,1%. O comparativo da eficácia do tratamento para redução do LDL-C foi, sequência do mais para o menos eficaz, ROS>ATO>PIT>SIM>PRA>FLU>LOV>PLA. Todos os outros rankings e NMAos resultados foram relatados em gráficos SUCRA¹².

A análise de efetividade e custo efetividade das estatinas em diferentes doses para prevenção de eventos cardiovasculares esteve presente em tese de doutorado da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul⁹. Foi realizada uma RS com dados da MEDLINE e Cochrane CENTRAL de ECRs que compararam a estatina de forma indireta

(controle) ou de forma direta com outra estatina. As estatinas foram divididas de acordo com o potencial de redução lipídico: até 30% baixa dose; de 30 a 40% dose intermediária e acima de 40% alta dose. Dose baixa foi representada pela sinvastatina 10 mg; dose intermediária pela sinvastatina 40 mg e dose alta pela atorvastatina 20 mg. Os cenários analisados foram prevenção primária (grupos de 5%, 10%, 15% e 20% de risco de ventos em 10 anos) e prevenção secundária.¹³

Foram incluídos 46 estudos com 175.000 pacientes. Foi observado uma redução no risco de IAM em 28% (IC 95%: 18% - 36%) para pacientes em uso de doses altas e em 14% (IC 95%: 7% - 21%) nos em uso de doses baixas e intermediária. A dose intermediária reduziu em 15% (IC 95%: 5% - 25%) quando comparado a dose baixa. O risco de revascularização miocárdica apresentou uma redução no RR: 0,81 (0,69 - 0,95) na dose intermediária e RR: 0,83 (0,68 - 0,99) na dose baixa. Reduziu também o risco de AVC em comparação com a dose baixa [RR: 0,83 (0,68 - 0,99)]. Não demonstraram diferença estatisticamente significativa em relação à mortalidade.¹³

A análise de custo efetividade, a dose baixa de estatina apresentou razões de custo efetividade incrementais (RCEIs) abaixo de R\$ 15.000 por QALY em todos os cenários avaliados, dose intermediária versus baixa apresentou resultado semelhante. Na comparação com a dose alta versus intermediária, a RCEI mais baixa foi cerca de R\$ 50.000 por QALY (prevenção primária de 20% de risco em 10 anos). Considerando a disposição a pagar (*willingness-to-pay*) entre uma e três vezes o PIB per capita brasileiro por QALY, a dose intermediária de estatina tinha uma chance entre 50 e 70% de ser a estratégia mais custo efetiva em todos os cenários.¹³

A partir das evidências de nível 2 apresentadas nas revisões sistemáticas, conclui-se que a rosuvastatina tem similar eficácia na redução da placa aterosclerótica quando comparada à atorvastatina. Portanto, há opções disponíveis no SUS para tratamento dos pacientes, incluindo os de alto e muito alto risco cardiovascular.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

17

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

A CONITEC não avaliou a rosuvastatina. Em uma nota, reforça a recomendação do PCDT.

CONCLUSÃO

Tecnologia:

Rosuvastatina.

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Considerando há opções medicamentosas de estatinas disponibilizadas pela rede pública de saúde.

Considerando que a rosuvastatina não foi incorporado a Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS, a nível federal.

Considerando que as evidências científicas disponíveis e as informações médicas apresentadas, que indicam que há opções terapêuticas disponíveis no SUS, como sinvastatina, pravastatina e atorvastatina.

Considerando que para pacientes de alto risco cardiovascular e com necessidade de redução do LDL-C para meta, há opção disponibilizada pelo SUS considerada de alta potência (atorvastatina).

Considerando que as meta-análises incluídas nesta avaliação não comprovaram, robustamente, a superioridade da rosuvastatina em relação à atorvastatina em relação à prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares.

Em face ao exposto, este Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde é desfavorável ao



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

18

pedido rosuvastatina, no momento, e sugere ao médico assistente avaliação das demais possibilidades acima citadas de estatina para o(a) paciente, de acordo com a categoria de risco do mesmo (demandante judicial).

Há evidências científicas?

Sim.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não.

Justificativa:

Não há risco potencial para a vida de forma imediata caso o paciente não seja tratado com a tecnologia solicitada, pois a tecnologia não é usada em situação de emergência.

REFERÊNCIAS

1. AstraZeneca do Brasil Ltda. Crestor (rosuvastatina) bula profissional [Internet]. Cotia: AstraZeneca do Brasil Ltda.; 2023. p. 17. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=crestor>.
2. Ministério da Saúde (BR). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2022 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/17/170407M2018final.pdf>.
3. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 29]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

4. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. [Internet]. 2019. p. 1–29. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/portaria-conjunta-no-08-pcdt-dislipidemia.pdf>.
5. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arq Bras Cardiol. 2019;113(4):787-891. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20190204>.
6. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol 2017; 109(2Supl.1):1-76. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.
7. Karlson et al. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology 2016,23(7):744–747. Available: <https://doi.org/10.1177/2047487315598710ejpc.sagepub.com>.
8. Kumar A, Shariff M, Doshi R. Impact of rosuvastatin versus atorvastatin on coronary atherosclerotic plaque volume – a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized control trials. European Journal of Preventive Cardiology 2020, Vol. 27(19) 2138–2141. Available: <https://doi.org/10.1177/2047487319868035>.
9. Yebo HG, Aschmann HE, Puhon MA. Finding the Balance Between Benefits and Harms When Using Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Modeling Study. Ann Intern Med. 2019 Jan 1;170(1):1-10. Available: <https://doi.org/10.7326/m18-1279>.
10. Zhong P, Wu D, Ye X, Wu Y, Li T, Tong S, Liu X. Secondary prevention of major cerebrovascular events with seven different statins: a multi-treatment meta-analysis. Drug Des Devel Ther. 2017 Aug 30;11:2517-2526. Available: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S135785>.
11. Eisavi M, Mazaheri E, Rezapour A, Vahedi S, Hadian M, Jafari A. The cost-effectiveness and cost-utility of statin drug for the treatment of patients with



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

20

cardiovascular disease, a systematic review. *Int J Prev Med* 2021;12:39. Available from:

https://doi.org/10.4103%2Fijpvm.IJPVM_125_20.

12. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, Ma L, Liu Z, Hu K, Wang Z, Cui Y. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020 Apr 23;2020:3987065. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/3987065>.

13. Ribeiro e cols. Custo-efetividade de Estatinas em Dose Alta, Moderada e Baixa na Prevenção de Eventos Vasculares no SUS. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 104(1):32-44. Available from: <https://doi.org/10.5935/abc.20140173>.