



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



Rosuvastatina cálcica para dislipidemia

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	4
Estágio de incorporação ao SUS -----	5
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	5
Pergunta -----	5
Métodos -----	5
Critérios de inclusão e de seleção -----	5
Definição das estratégias e realização das buscas -----	6
Seleção das evidências -----	6
Avaliação da qualidade das evidências -----	6
Evidências -----	7
Síntese dos resultados -----	9
Conclusão -----	9
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	10
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	10
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	10

Resumo Executivo

Tecnologia

Rosuvastatina é uma estatina que tem se mostrado eficaz no tratamento da dislipidemia.

Indicação

Redução dos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), bem como aumento de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL).

Pergunta

A rosuvastatina cálcica é eficaz na redução da dislipidemia?

Métodos

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados eletrônicas: Pubmed, The Cochrane Library e NICE Evidence Search.

Resultados

A partir de um total de 71 referências, foi realizada a leitura completa de cinco artigos e, então, foram selecionadas duas revisões sistemáticas como fonte de informação sobre a eficácia e segurança da rosuvastatina na redução do colesterol LDL e das partículas de LDL pequenas e densas. Quando comparada à mesma razão de dose, a rosuvastatina produziu uma maior redução do colesterol LDL que a atorvastatina (taxa de dose 1:1, Diferença da Média: -8,52%, Intervalo de Confiança 95%: -9,23 a -7,81).

Conclusão

Os resultados sugerem que uma redução adicional do colesterol LDL pode ser obtida com a rosuvastatina em comparação com a atorvastatina, sem um aumento do risco de toxicidade em curto prazo.

Contexto

A aterosclerose corresponde a uma doença inflamatória de origem multifatorial, que possui a dislipidemia como um importante fator de risco para o seu desenvolvimento. Assim, o controle da dislipidemia associado à redução dos outros fatores de risco (tabagismo, diabetes, hipertensão) surge como um importante caminho para atingir a redução do risco de doenças cardiovasculares⁽¹⁻³⁾.

Dislipidemia pode ser definida como modificações nos níveis circulantes dos lipídios em relação a valores referenciais, considerando-se uma elevação do colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) colesterol e triglicerídeos acima do percentil 95 ou níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) abaixo do 10º percentil para a população geral⁽⁴⁾.

Além das alterações quantitativas, as diferenças qualitativas entre as lipoproteínas podem ter influência significativa no resultado clínico. Por isso, o mais importante diante de um paciente com diagnóstico de dislipidemia é a avaliação do risco de apresentar um evento cardiovascular nos próximos anos, estabelecendo-se, assim, metas de controle lipídico que tenham potencial impacto na mortalidade^(5,6).

Todos os pacientes portadores de dislipidemia devem adotar medidas relacionadas à mudança do estilo de vida, fundamentada na reorientação dietética e realização de atividade física de forma regular. O tratamento farmacológico deve ser iniciado nos pacientes de baixo risco seis meses após tentativa de normalização da lipemia com mudança do estilo de vida, e nos de risco intermediário três meses após. Já nos pacientes de alto risco, a mudança do estilo de vida é iniciada associada à terapia farmacológica desde o início⁽⁷⁾.

As estatinas correspondem às drogas de escolha no tratamento da hipercolesterolemia. Elas agem através da inibição das enzimas envolvidas na síntese do colesterol endógeno: a HMG-CoA redutase. Uma vez que os níveis intracelulares do colesterol diminuem com o uso da droga, ocorre um aumento no número de receptores do LDL-c na membrana celular, aumentando, assim, o *clearance* plasmático do LDL-c⁽⁸⁾. A redução nos níveis séricos de LDL-c podem variar de 25% a 55% de acordo com a droga utilizada. Também pode haver efeito sobre os níveis de triglicérides, que diminuem em média 15% a 25%, e de HDL-c, que podem sofrer uma elevação de cerca de 10%⁽⁹⁾.

O objetivo principal desta revisão rápida foi analisar a eficácia clínica da rosuvastatina na redução do colesterol LDL e das partículas de LDL pequenas e densas em pacientes diagnosticados com dislipidemia.

Registro da tecnologia na Anvisa

Rosuvastatina é uma estatina que tem se mostrado eficaz na redução dos níveis de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), bem como no aumento do colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL)⁽¹⁰⁾. Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a rosuvastatina está registrada para as seguintes indicações de uso⁽¹¹⁾:

Pacientes adultos com hipercolesterolemia:

- Redução do LDL-colesterol, colesterol total e triglicérides elevados; aumento do HDL-colesterol em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) e dislipidemia mista (Fredrickson tipos IIa e IIb). A rosuvastatina também diminui Apolipoproteína (ApoB), não-HDL-C, colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-C), triglicérides de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-TG), e as razões LDL-C/HDL-C, C-total/HDL-C, não-HDL-C/HDL-C, ApoB/ApoA-I e aumenta ApoA-I nessas populações.
- Tratamento da hipertrigliceridemia isolada (hiperlipidemia de Fredrickson tipo IV).
- Redução do colesterol total e LDL-C em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica, tanto isoladamente quanto como um adjuvante à dieta e a outros tratamentos de redução de lipídios (p. ex.: aférese de LDL), se tais tratamentos não forem suficientes.
- Retardamento ou redução da progressão da aterosclerose.

Crianças e adolescentes de 10 a 17 anos de idade:

- Redução do colesterol total, LDL-C e ApoB em pacientes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH).

Atualmente a rosuvastatina cálcica possui 29 registros na Anvisa, apresentando medicamento de referência, genérico e similar.

Nomes comerciais: Cardiale, Crestor, Plenance, Rostatin, Rosulib, Rosurax, Rosustatin, Rosuvast, Rosuvastatina cálcica, Rusovas, Ruvascor, Rosucor, Sancol, Trezor, Vivacor, Zinpass

Princípio ativo: Rosuvastatina cálcica

Apresentações: 5, 10, 20 e 40 mg, comprimido revestido

De acordo com a tabela de Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a rosuvastatina é comercializada na seguinte apresentação - ICMS (0%):

- 10 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 – R\$ 48,13
- 20 MG COM REV CT BL AL/AL X 30 – R\$ 44,77

Estágio de incorporação ao SUS

Esse medicamento ainda não foi avaliado para incorporação no elenco da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)⁽¹²⁾.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Esse medicamento não está disponível nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde⁽¹²⁾.

Pergunta

A rosuvastatina cálcica é eficaz na redução da dislipidemia?

P: Pacientes com dislipidemia

I: Rosuvastatina cálcica

C: Atorvastatina

O: Redução do colesterol LDL e das partículas de LDL pequenas e densas

S: Revisões sistemáticas (RS) ou ensaios clínicos randomizados (ECR)

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram consideradas elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, cujo delineamento da avaliação incluiu um grupo de pacientes com dislipidemia, tratados com rosuvastatina *versus* atorvastatina. Foram considerados estudos realizados nos idiomas inglês, espanhol e português e nenhuma restrição em relação ao país ou data de publicação foi imposta. A seleção da evidência priorizou os estudos mais recentes, com maior número de detalhes e com qualidade metodológica de maior escore.

Definição da estratégia e realização das buscas

As buscas na literatura foram realizadas nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), The Cochrane Library e NICE Evidence Search, em 10 de junho de 2017, conforme estratégias baseadas nos termos do acrônimo PICOS e apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base	Estratégias	Identificados	Resultados
Pubmed	((("Dyslipidemias"[Mesh])AND "Rosuvastatin Calcium"[Mesh]) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab])) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	20	2
The Cochrane Library	"Dyslipidemias" AND "Rosuvastatin Calcium"	45	0
NICE Evidence Search	"Dyslipidemias" AND "Rosuvastatin Calcium"	6	0
TOTAL		71	2

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificados 71 artigos. Após seleção com base na leitura dos títulos e resumos, 69 artigos foram excluídos por não serem relevantes ou não se adequarem ao objetivo proposto. Duas revisões sistemáticas com metanálise foram selecionadas para compor esta revisão rápida, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança da rosuvastatina na redução do colesterol LDL e das partículas de LDL pequenas e densas.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)* e está apresentada na Tabela 3.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Włodarczyk <i>et al.</i> , (2008) ⁽¹³⁾	Avaliar se a redução do colesterol LDL com rosuvastatina pode ser obtida sem aumento de risco de eventos adversos quando comparado com atorvastatina.	Revisão sistemática com metanálise.	<p>As doses utilizadas foram comparadas dentro de cada taxa de doses (mg):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1:1 – 10 <i>versus</i> (vs.) 10; 20 vs. 20; 40 vs. 40 1:2 – 5 vs. 10; 10 vs. 20; 20 vs. 40; 40 vs. 80 1:4 – 5 vs. 20; 10 vs. 40; 20 vs. 80 <p>Redução do colesterol LDL</p> <p>Quando comparado à mesma razão de dose, a rosuvastatina produziu uma maior redução do colesterol LDL que a atorvastatina (taxa de dose 1:1, Diferença da Média: -8,52%, Intervalo de Confiança 95%: -9,23 a -7,81). Para uma dose 2 vezes maior de atorvastatina, a rosuvastatina também produziu uma maior redução de colesterol LDL (taxa de dose 1:2, Diferença da Média: -3,24%, Intervalo de Confiança 95%: -4,10 a -2,38). Quando a rosuvastatina foi comparada com uma dose 4 vezes maior de atorvastatina (taxa de dose 1:4) não houve diferença significativa na Diferença da Média: 1,12%, Intervalo de Confiança 95%: -0,24 a 2,48.</p> <p>Eventos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> Taxa de mialgia: variou de 3,5% para atorvastatina de 80 mg a 4,2% para rosuvastatina de 5 mg. As comparações diretas não mostraram diferenças significativas entre os tratamentos em qualquer razão de dose. Taxa de retirada do estudo: variou de 6,4% para atorvastatina 40 mg e 4,1% para rosuvastatina 5 mg. A taxa de retirada por eventos adversos foi similar para os tratamentos com razão de dose 1:4 e 1:2. No grupo com razão de dose 1:1 houve uma tendência não significativa de maior taxa de eventos adversos no grupo rosuvastatina (<i>Odds Ratio</i> 1,258, Intervalo de Confiança 99%: 0,972 a 1,627). Eventos adversos graves: sem diferença estatisticamente significativa, o grupo tratado com rosuvastatina apresentou uma tendência menor de eventos adversos graves (razão de dose: 1:1, <i>Odds Ratio</i>: 0,70, Intervalo de Confiança 99%: 0,540 a 1,106). 	<p>(1) Os resultados subjetivos dos estudos abertos apresentam uma limitação e um potencial viés.</p> <p>(2) O autor Michael Smith era empregado da Astra Zeneca (fabricante da rosuvastatina) quando o artigo foi escrito e publicado. O autor Dr. Włodarczyk é responsável de uma empresa de consultoria contratada pela Astra Zeneca para realizar essa metanálise. O autor David Sullivan participou de ensaios clínicos conduzidos pela Astra Zeneca.</p>	Score AMSTAR: 8/11



Conclusão

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Takagi et al., (2013)⁽¹⁴⁾	Determinar o efeito da rosuvastatina vs. atorvastatina sobre os níveis de partículas de LDL pequenas e densas.	Revisão sistemática com metanálise.	<p>A metanálise sumarizou o resultado de 28 ECR que compararam a rosuvastatina vs. atorvastatina (3 ensaios reportaram a medida de partículas de LDL pequenas e densas diretamente; para os outros 25 ensaios, com relação à medida de partículas de LDL pequenas e densas, o resultado foi calculado pela equação de Srisawasdi).</p> <p>Análise sumarizada dos 3 ensaios que reportaram diretamente a medida de partículas de LDL pequenas e densas: Diferença da Média: -4,99 md/dL, Intervalo de Confiança 95%: -8,50 a -1,49 md/dL; p = 0,005; valor de P da heterogeneidade: 0,86.</p> <p>Análise sumarizada dos 25 ensaios em que a medida de partículas de LDL pequenas e densas foi calculada pela equação Srisawasdi: Diferença da Média: -1,41 mg/dL, Intervalo de Confiança 95%: -2,16 a -0,66 mg/dL; P = 0,0002; valor de P da heterogeneidade: 0,28.</p> <p>Análise sumarizada dos 28 ensaios: Diferença da Média: -1,56 mg/dL, Intervalo de Confiança 95%: -2,30 a -0,83 mg/dL; P < 0,0001; valor de P da heterogeneidade: 0,25.</p>	<p>(1) O uso de dados provenientes de ECR pode representar um fator limitante, devido aos pacientes de ECR não representarem tipicamente os pacientes vistos na prática clínica. No entanto, esse delineamento de estudo é menos vulnerável ao viés.</p> <p>(2) Os resultados podem ter sido influenciados pelo viés de publicação favorecendo a rosuvastatina (introduzida no mercado mais recentemente que a atorvastatina).</p> <p>(3) Três estudos incluídos na metanálise tiveram uma duração de seguimento > 6 meses.</p> <p>(4) A medida de partículas de LDL pequenas e densas foi calculada para os 25 de 28 estudos incluídos na metanálise devido à medida não ter sido reportada.</p>	Score AMSTAR: 7/11

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudos	AMSTAR item											# Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Wlodarczyk <i>et al.</i> , (2008) ⁽¹³⁾	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S	8
Takagi <i>et al.</i> , (2013) ⁽¹⁴⁾	S	S	N	N	N	S	N	S	S	S	S	7

Legenda: N: não; NM: não menciona; S: sim. # Sim: número de sim; AMSTAR item: 1. A pergunta da revisão está bem estruturada? 2. A seleção de estudos e a extração de dados foram pareadas? 3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? 4. Houve busca na literatura cinzenta? 5. Os estudos incluídos e excluídos estão relacionados? 6. Os estudos incluídos estão descritos? 7. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada? 8. A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? 9. Os métodos usados para agrupar os resultados foram adequados? 10. A probabilidade de viés de publicação foi estimada? 11. Os potenciais conflitos de interesse foram informados?

Síntese dos resultados

Apesar das limitações citadas, a rosuvastatina demonstrou uma redução estatisticamente significativa nos níveis finais de colesterol LDL quando comparada com a atorvastatina nas razões de dose (1:1 e 1:2). Ou seja, mesmo quando a razão de dose da atorvastatina foi até duas vezes maior, a rosuvastatina demonstrou produzir uma maior redução de colesterol LDL. Um resultado estatisticamente significativo demonstrou que a rosuvastatina é mais efetiva que atorvastatina na redução dos níveis de partículas de LDL pequenas e densas.

Conclusão

Os resultados sugerem que uma redução adicional do colesterol LDL pode ser obtida com a rosuvastatina em comparação com a atorvastatina, sem um aumento do risco de toxicidade em curto prazo.

Referências

- Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefit : Impact of Statin Trials. *Circulation* [Internet]. 1998;97(10):946–52. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.97.10.946>
- Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* [Internet]. 1994;7(7 Pt 2):7S–12S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7946184>
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* [Internet]. 1998;97(18):1837–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603539>
- Turner B, Williams S, Taichman D, Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):1–16.
- Holvoet P, Collen D, Van de Werf F. Malondialdehyde-modified LDL as a marker of acute coronary syndromes. *JAMA* [Internet]. 1999;281(18):1718–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10328072>
- Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS, et al. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353(1):46–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043175>

7. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Arch Intern Med [Internet]. 2002;(6):284. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
8. Istvan ES. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. Science (80-) [Internet]. 2001;292(5519):1160–4. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1059344>
9. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of *rosuvastatin* versus *atorvastatin*, *simvastatin*, and *pravastatin* across doses (STELLAR * Trial). Am J Cardiol [Internet]. 2017;92(2):152–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00530-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00530-7)
10. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of *rosuvastatin* versus *atorvastatin*, *simvastatin*, and *pravastatin* across doses (STELLAR* trial). Am J Cardiol. 2003;92(2):152–60.
11. Bula do *rosuvastatina* registrada na Anvisa [Internet]. [cited 2017 Jun 9]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2435752017&pIdAnexo=4975837
12. Ficha técnica sobre medicamentos da CONITEC. [Internet]. [cited 2017 Jun 10]. Available from: http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/Rosuvastatina_Dislepidemia_28jun2016.pdf
13. Wlodarczyk J, Sullivan D, Smith M. Comparison of Benefits and Risks of *Rosuvastatin* Versus *Atorvastatin* from a Meta-Analysis of Head-to-Head Randomized Controlled Trials. Am J Cardiol. 2008;102(12):1654–62.
14. Takagi H, Niwa M, Mizuno Y, Yamamoto H, Goto SN, Umemoto T. Effects of *rosuvastatin* versus *atorvastatin* on small dense low-density lipoprotein: A meta-analysis of randomized trials. Heart Vessels. 2014;29(3):287–99.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Fernando Zanghelini

Doutor em Inovação Terapêutica

Universidade Federal de Pernambuco

Telefone: (061) 99655-5723 – fernandozanghelini@gmail.com

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

O autor afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

► [Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado](#)