

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 02/2016**

**Trezor® (rosuvastatina cálcica) para  
prevenção de eventos cardiovasculares**

**Belo Horizonte  
Junho - 2016**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.ccates.org.br](http://www.ccates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2016. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da  
Silva

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Wallace Breno Barbosa

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

Jéssica Barreto dos Santos

Mestre em Medicamentos e  
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Trezor® (rosuvastatina cálcica)

**Indicação na bula:** Adjuvante quando a resposta à dieta e aos exercícios é inadequada. Redução dos níveis de LDL-colesterol (LDL-C), colesterol total e triglicérides elevados. Aumento do HDL-colesterol (HDL-C) em pacientes com dislipidemia. Retardo ou redução da progressão da aterosclerose.

**Pergunta:** Eficácia da rosuvastatina em comparação com as demais estatinas disponíveis no SUS.

**Evidências:** Há similaridade de efeito entre as várias estatinas, respeitando-se a diferença de dose, na redução dos níveis de LDL-C e do colesterol total.

**Conclusões:** Existem opções equivalentes ao Trezor® no SUS.

## CONTEXTO

As doenças cardiovasculares (DCV) se caracterizam por distúrbios do coração e dos vasos sanguíneos e possuem como principais causas o consumo de tabaco, inatividade física, dieta pouco saudável e uso nocivo do álcool<sup>(1)</sup>, sendo considerada a principal causa de incapacidade e morte prematura em todo o mundo<sup>(2)</sup>. Dentre essas, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC) e a doença cerebrovascular, que têm como característica a presença da aterosclerose, um complexo processo inflamatório multifatorial com acúmulo de lipoproteínas<sup>1</sup> no lúmen dos vasos sanguíneos de médio e grande porte<sup>(3, 4)</sup>. Constituem-se como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares a dislipidemia, o diabetes, a hipertensão ou a doença já estabelecida (prevenção secundária)<sup>(1, 4)</sup>.

**1-População acometida:** Indivíduos em prevenção primária ou secundária de eventos cardiovasculares

**2-Prevalência/Incidência:** As DCV são predominantes em pessoas com idade acima de 50 anos<sup>(3)</sup> e representam a primeira causa de morte no mundo<sup>(1)</sup>. Estima-se que 17,5 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares no mundo em 2012, representando 31% de todas as mortes. Mais de três quartos das mortes por DCV ocorrem em países de baixa e média renda<sup>(1)</sup>. No Brasil, as DCV foram responsáveis por 28% das 1.210.474 mortes ocorridas no país em 2013. As doenças isquêmicas do coração (CID 10 I20-I25) responderam por 31,4% e as doenças cerebrovasculares (CID 10 I60-69) por 29,5% das mortes por DCV<sup>(5)</sup>.

**3-Curso da doença:** As manifestações clínicas das DCV incluem angina, infarto do miocárdio, ataques isquêmicos cerebrais transitórios e derrame<sup>(3)</sup>.

Os sinais e sintomas das manifestações cardíacas, decorrentes da DAC são dor ou desconforto no centro do peito e nos braços, no ombro esquerdo, nos cotovelos, na mandíbula ou nas costas. Além disso, podem ocorrer dificuldades

<sup>1</sup> As lipoproteínas permitem a solubilização e o transporte dos lipídeos (colesterol) no sangue e são classificadas como de muito baixa densidade (VLDL), de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL).

em respirar, sensação de enjoos ou vômitos, desmaios ou tonturas, palidez e suor frio<sup>(1)</sup>. A representação clínica da DAC pode ser identificada em suas formas crônica, como a angina estável, e aguda, nas síndromes coronarianas agudas (SCA). A SCA compreende três condições clínicas: angina instável (AI), infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (IAMSST) e com elevação do segmento ST<sup>2</sup> (IAMCST)<sup>(6)</sup>. Estes são caracterizadas por pior prognóstico, com maior chance de sequelas e risco aumentado de óbito<sup>(7)</sup>.

Os sintomas mais comuns das doenças cerebrovasculares são a súbita dormência ou fraqueza da face, braço, perna ou, mais frequentemente, de um lado do corpo. Outros sintomas incluem confusão, dificuldade em falar ou entender a fala, dificuldade de enxergar com um ou ambos os olhos, dificuldade para caminhar, tontura, perda de equilíbrio ou coordenação, dor de cabeça intensa sem causa conhecida e desmaio ou inconsciência<sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Trezor®

**2-Princípio ativo:** Rosuvastatina

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação. Registro: 105730414; Validade: 02/2017

Sim, para outra indicação. Citar:

---

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

---

<sup>2</sup> O seguimento ST é um dos cinco elementos do traçado do eletrocardiograma e representa o tempo entre o fim da despolarização e o início da repolarização dos ventrículos. A elevação ST pode indicar isquemia miocárdica.

a) FDA

Sim  Não

Indicação: tratamento da dislipidemia, redução do risco de infarto do miocárdio, derrame e procedimentos de revascularização em paciente sem evidência clínica de doença cardíaca coronariana, mas com múltiplos fatores de risco.

b) EMA

Sim  Não

Indicação \_\_\_\_\_  
—

c)  Não encontrado

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares, incluindo a mortalidade, através da diminuição dos níveis de LDL-C<sup>(4,8)</sup>. Neste contexto, as principais tecnologias disponíveis no mercado são:

**Tabela 1. Principais estatinas disponíveis para o tratamento da dislipidemia no Brasil.**

Medicamento	Doses (mg)
Sinvastatina	5, 10, 20, 40 e 80
Atorvastatina	10, 20, 40 e 80
Pravastatina	10, 20 e 40
Lovastatina	10, 20 e 40
Fluvastatina	80

**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos): (Verificar na lista de preços da ANVISA, no consultaremédios e abcfarma)**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para a rosuvastatina é de 10 mg/dia<sup>(9)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 24 de março de 2016. Para o medicamento Trezor® foi considerado o ICMS de 18% e com o imposto desonerado (ICMS de 0%). Para o medicamento Rosuvastatina Cálcica genérico (G) foi considerado o ICMS de 12%, válido para os Estados de Minas Gerais e São Paulo, e com o imposto desonerado, conforme recomendação da CMED.

**Tabela 2. Preço do tratamento mensal e anual com Trezor® e Rosuvastatina Cálcica.**

Medicamento	ICMS 0%		ICMS 12%		ICMS 18%	
	Mensal	Anual	Mensal	Anual	Mensal	Anual
	R\$	R\$			R\$	R\$
Trezor®	66,19	794,28	-	-	80,73	968,76
Rosuvastatina	R\$	R\$	R\$	R\$		
(G)	33,17	398,04	37,69	452,28	-	-

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica**

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros \_\_\_\_\_

### **BUSCA DE EVIDÊNCIAS**

**Data da busca (1): 22/04/16**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2): PUBMED**

Eficácia da rosuvastatina em comparação com as demais estatinas disponíveis no SUS.

**Data da busca (2): 22/04/16**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2): Cochrane**

Eficácia da rosuvastatina em comparação com as demais estatinas disponíveis no SUS

**Data da busca (3): 30/05/16**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2): PUBMED**

Segurança da rosuvastatina em comparação com as demais estatinas disponíveis no SUS.

### **RESULTADOS COMPILADOS**



Foram selecionadas seis revisões sistemáticas (RS) entre 2013 e 2016, destas foram analisadas três RS que avaliaram, pelo menos, sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina.

Karlson *et al.* (2016)<sup>(10)</sup> demonstraram as doses de sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina que promovem reduções equivalentes nos níveis de LDL-C. A variação percentual no LDL-C e não-HDL-C foi calculado com 38.052 pacientes, em 37 ensaios clínicos randomizados, expostos a rosuvastatina 5-40mg, atorvastatina 10-80mg e sinvastatina 10-80mg. O estudo demonstrou que cada dose de rosuvastatina equivale a 3-3,5 doses de atorvastatina e a 7-8 doses de sinvastatina.

Naci *et al.* (2013)<sup>(11)</sup> avaliaram 256.827 indivíduos em 181 ensaios clínicos randomizados, sendo 83 em comparação com placebo e 98 em comparações diretas entre as estatinas. Foram avaliadas a sinvastatina, a atorvastatina, a rosuvastatina, a lovastatina, a pravastatina e a fluvastatina. Todas as estatinas reduziram os níveis de LDL-C e de colesterol total, com maiores reduções em doses mais elevadas. Em termos absolutos, todas as estatinas reduziram significativamente os níveis de LDL-C em comparação com tratamento de controle a partir dos níveis médios basais em cerca de 150mg/dL, com exceção para fluvastatina em dose menor ou igual a 20mg por dia e lovastatina em dose menor ou igual a 10mg por dia. Atorvastatina, rosuvastatina e sinvastatina foram equivalentes na redução do LDL-C e colesterol total. As reduções das doses comparadas das estatinas não foram diferentes entre os indivíduos com e sem DAC. Os autores concluem que a evidência mais consistente para uma redução combinada de LDL-C e colesterol total foi conseguida com atorvastatina em dose superior a 40mg por dia, com rosuvastatina em dose superior a 10mg por dia e com sinvastatina com dose superior a 40mg por dia, que demonstraram equivalência em termos da redução do LDL-C e do colesterol total.

Naci *et al.* (2013)<sup>(12)</sup> realizaram uma revisão sistemática com meta-análise avaliando diferentes estatinas em participantes com e sem DCV. 55 ensaios clínicos realizaram comparação com o placebo e 80 com um comparador ativo.

Os autores relataram que as estatinas não foram diferentes do controle em termos de mialgia, elevação da creatina quinase, câncer e interrupções devido a eventos adversos. A classe de estatinas resultou em chances significativamente maiores de diabetes mellitus e aumento de transaminases em comparação com o controle. Quando as estatinas foram comparadas entre si na rede de meta-análises, havia inúmeras diferenças estatisticamente detectáveis, favorecendo sinvastatina e pravastatina. De acordo com comparações de nível de dose, as estatinas resultam em maiores chances de interrupções de tratamento com doses mais elevadas de atorvastatina e rosuvastatina. De igual modo, doses mais elevadas de atorvastatina, fluvastatina, lovastatina e sinvastatina foram associadas com maiores chances de aumento de transaminases. Sinvastatina em suas doses mais elevadas foi associada com aumento de creatina quinase. Eventos adversos associados com a terapia com estatinas não são comuns e estes medicamentos não estão associados com o risco de câncer, mas resultam em uma maior probabilidade de diabetes mellitus. Entre as estatinas, sinvastatina e pravastatina parecem ser mais seguras e mais toleráveis do que as demais avaliadas.

### ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com o [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas \(PCDT\) da Dislipidemia](#) para a prevenção de eventos cardiovasculares e prevenção da pancreatite, de 2013, as estatinas disponíveis no SUS são:

**Tabela 3. Estatinas disponibilizadas no SUS por meio do Componente da Assistência Farmacêutica.**

Medicamento	Doses (mg)	Componente
Sinvastatina	10, 20, 40	Básico
Atorvastatina	10, 20, 40 e 80	Especializado
Pravastatina	10, 20 e 40	Especializado
Lovastatina	10, 20 e 40	Especializado
Fluvastatina	20 e 40	Especializado

Todas as estatinas estão incluídas na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais ([RENAME](#))<sup>(13)</sup>.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE. [Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification](#) <sup>(14)</sup>

De acordo com o NICE, as estatinas podem ser agrupadas em categorias diferentes de intensidade de acordo com a percentagem de redução na LDL-C, demonstrando a equivalência entre as estatinas em diferentes doses para esse desfecho.

CADTH. [Comparative Effectiveness of Rosuvastatin Versus Other Statins: A Review of Clinical Effectiveness](#) <sup>(3)</sup>

De acordo com o CADTH, as evidências sugerem que a rosuvastatina é mais potente para reduzir o LDL-C, mas, com ajustes de dose apropriados, diferentes estatinas podem proporcionar reduções de LDL-C equivalentes. Os dados sugerem efeitos similares sobre HDL-C, triglicérides e proteína C reativa com rosuvastatina em comparação com outras estatinas. Com base na literatura, não existe diferença significativa nas taxas de eventos adversos entre rosuvastatina e outras estatinas.

PBAC

Não encontrado

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Trezor® é um medicamento similar que contém o princípio ativo rosuvastatina cálcica para o tratamento da dislipidemia. Possui registro na ANVISA e no FDA, mas não possui registro na Europa. De acordo com os resultados das RS, há similaridade de efeito entre as várias estatinas, respeitando-se a diferença de

dose, na redução dos níveis de LDL-C e do colesterol total. Estes resultados estão de acordo com as evidências do NICE e do CADTH e da V Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose. Além disso, uma RS demonstrou que sinvastatina e pravastatina parecem ser mais seguras e mais toleráveis do que as demais estatinas avaliadas e que a segurança das estatinas tende a diminuir com o aumento de dose. Assim, verifica-se que existem opções equivalentes ao Trezor® no SUS.

## REFERÊNCIAS

1. WHO. Cardiovascular Diseases. World Health Organization. Fact sheet N°317 Updated January 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em: 22 abr 2016.
2. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. 1. Cardiovascular diseases – prevention and control. 2. Arteriosclerosis – prevention and control. 3. Risk factors. 4. Risk assessment. 5. Guidelines. I. WHO, 2007.
3. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline Published: 18 July 2014. Last modified January 2015. [nice.org.uk/guidance/cg181](http://nice.org.uk/guidance/cg181). ISBN: 978-1-4731-0638-3
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). V Diretriz Brasileira de Prevenção da Dislipidemia e Aterosclerose. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. ISSN-0066-782X • Volume 101, N° 4, Supl. 1, Outubro 2013.
5. DATASUS. Informações em Saúde. Estatísticas Gerais. Mortalidade - 1996 a 2013, pela CID-10. Mortalidade Geral. 2016. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=01>>. Acesso em: 22 abr 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Protocolo Clínico de Síndromes Coronarianas Agudas. 2011. Disponível em: <[portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/14/pcdt-sindromes-coronarianas-agudas-2011.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/14/pcdt-sindromes-coronarianas-agudas-2011.pdf)> Acesso em: 22 abr 2016.
7. Hospital Sírio Libanes. Protocolo de síndrome coronariana aguda (SCA) - Última atualização - novembro, 2013. Disponível em: <<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/institucional/gestao-da-qualidade/Documents/protocolo-sca.pdf>> Acesso em: 22 abr 2016.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 200, de 25 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Dislipidemia:

- prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite. Disponível em: <[portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-dislipidemia-livro-2013.pdf)> Acesso em: 23 abr 2016.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Rosuvastatin. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L03AX16](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L03AX16)>. Acesso em: 31 mai 2016.
  10. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Doses of rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin that induce equal reductions in LDL-C and non-HDL-C: Results from the VOYAGER meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 May;23(7):744-7. doi: 10.1177/2047487315598710.
  11. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Dose-comparative effects of different statins on serum lipid levels: a network meta-analysis of 256,827 individuals in 181 randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2013 Aug;20(4):658-70. doi: 10.1177/2047487313483600.
  12. Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Jul;6(4):390-9. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000071. Epub 2013 Jul 9. Review. PubMed PMID: 23838105.
  13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. - 9. ed. rev. e atual. - Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. ISBN 978-85-334-2261-2
  14. CADTAH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Comparative Effectiveness of Rosuvastatin Versus Other Statins: A Review of Clinical Effectiveness. Rapid Response Report. 15 feb 2011. Disponível em: <[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/feb-2011/L0247-Rosuvastatin_final.pdf)>. Acesso em: 22 abr 2016

15. Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. Trezor®. Bula do profissional. Aché, 2015. Disponível em: <  
[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10628792015&pIdAnexo=2983958](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10628792015&pIdAnexo=2983958)>. Acesso em: 21 abr 2016.